

(11) Número de Publicação: **PT 1379504 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 211/58** (2007.10) **C07D 401/14** (2007.10)

**C07D 211/96** (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)

**A61K 31/4468** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2002.04.08**

(30) Prioridade(s): **2001.04.09 GB 0108876**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.01.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.10.28**  
**001/2010**

(73) Titular(es):

**NOVARTIS PHARMA GMBH**

**BRUNNER STRASSE 59 1230 WIEN**

**AT**

(72) Inventor(es):

**CHRISTIAN BRUNS**

**DE**

**HANS-GUNTER ZERWES**

**DE**

**FRANÇOIS NUNINGER**

**FR**

**RAINER ALBERT**

**CH**

**GEBHARD THOMA**

**DE**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**

**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS BIPERIDINILO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS**

(57) Resumo:

**RESUMO**

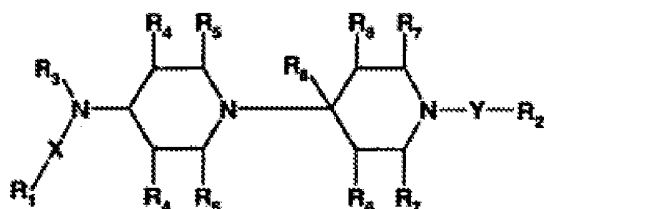
**"DERIVADOS BIPERIDINILLO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES  
DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS"**

Derivados de piperidina de fórmula (I) como divulgados na especificação têm propriedades farmacêuticas interessantes, por exemplo, como inibidores de CCR5.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS BIPERIDINILO E SUA UTILIZAÇÃO COMO INIBIDORES  
DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINAS"**

A presente invenção refere-se a derivados de piperidina, processos para a sua produção, suas utilizações e composições farmacêuticas que os contêm.

Mais particularmente, a presente invenção proporciona um composto de fórmula I:



em que:

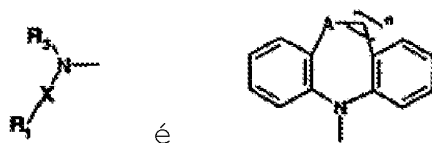
X é uma ligação directa;  $-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-$ ;  $-CHR_9-$ ;  $-C(O)-$ ;  $-O-$ ;  $-NH-$  ou  $NR_9$ ;

$R_1$  é fenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ ; heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ ; N-óxido de heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ , ou naftilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ ;

$R_2$  tem um dos significados apresentados para  $R_1$ , ou é fluorenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ ;  $C_1-C_6$  alquilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;  $C_2-C_6$  alcenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;  $C_3-C_6$  cicloalquilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ; adamantilo opcionalmente

substituído com  $R_{10}$ , ou  $C_4$ - $C_8$  cicloalcenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;

$R_3$  tem um dos significados apresentados para  $R_1$ , ou é fluorenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$  e/ou  $R_{11}$ ,  
ou



em que A é  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR_3-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$  ou  $-O-$ , n é 0, 1 ou 2, e cada um dos anéis aromáticos, independentemente, está opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;

cada um dos  $R_4$ , independentemente, tem um dos significados de  $R_5$ , ou é  $CN$ ;  $OH$ ;  $OR_5$ ;  $F$ ;  $Cl$ ;  $Br$ ; ou  $I$ ;

cada um dos  $R_5$ , independentemente, é  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_1$ - $C_6$  hidroxialquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcoxialquilo;  $C_1$ - $C_6$  halogeno-alquilo; fenilo; benzilo, ou heteroarilo;

cada um dos  $R_6$ , independentemente, tem um dos significados apresentados para  $R_4$ ;

cada um dos  $R_7$ , independentemente, tem um dos significados apresentados para  $R_5$ ;

$R_8$  é  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; benzilo;  $CN$ ;  $CH_2NH_2$ ;  $CH_2NHR_9$ ;  $CH_2NR_9R_9$ ;  $CH_2NHC(O)R_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)R_9$ ;  $CH_2NHC(O)NHR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)NHR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)NR_9R_9$ ;  $CH_2NHC(O)OR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)OR_9$ ;  $CH_2NH SO_2R_9$ ;  $CH_2N(SO_2R_9)_2$  ou  $CH_2NR_9SO_2R_9$ ;

cada  $R_9$ , independentemente, é  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; benzilo; heteroarilo, ou  $CF_3$ ;  $R_{10}$  representa 1 até 4 substituintes seleccionados independentemente de entre  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_1$ - $C_6$  hidroxialquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcoxialquilo;  $C_1$ - $C_6$  halogeno-

alquilo; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalcenilo; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo; fenilo; heteroarilo; N-óxido de heteroarilo;

F; Cl; Br; I; OH; OR<sub>g</sub>; CONH<sub>2</sub>; CONHR<sub>g</sub>; CONR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>; OC(O)R<sub>g</sub>; OC(O)OR<sub>g</sub>; OC(O)NHR<sub>g</sub>; OC(O)NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>; OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>; COOH; COOR<sub>g</sub>; CF<sub>3</sub>; CHF<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>F; CN; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; NHR<sub>g</sub>; NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>; NHC(O)R<sub>g</sub>; NR<sub>g</sub>C(O)R<sub>g</sub>; NHC(O)NHR<sub>g</sub>; NHC(O)NH<sub>2</sub>; NR<sub>g</sub>C(O)NHR<sub>g</sub>; NR<sub>g</sub>C(O)NR<sub>g</sub>R<sub>g</sub>; NHC(O)OR<sub>g</sub>; NR<sub>g</sub>C(O)OR<sub>g</sub>; NHSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>; N(SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>)<sub>2</sub>; NR<sub>g</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>; SR<sub>g</sub>; S(O)R<sub>g</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>; Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> e B(OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>11</sub> representa dois substituintes adjacentes que formam um anel não aromático de 4-7 membros anelado contendo opcionalmente até dois heteroátomos seleccionados independentemente de entre N, O e S, e

Y é -C(O)-,

na forma livre ou na forma de sal.

Qualquer alquilo, alcenilo ou alcinilo pode ser linear ou ramificado. Halogeno é F, Cl, Br ou I.

Por heteroarilo pretende-se designar um sistema em anel aromático, compreendendo sistemas mono-, bi- ou tricíclicos, que contém até 4 heteroátomos independentemente seleccionados de entre N, O e S, tais como, por exemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxdiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo ou naftiridinilo.

Um anel não aromático de 4-7 membros anelado preferido representado por  $R_{11}$  é um anel não aromático de 5 ou 6 membros anelado contendo opcionalmente 1 ou 2 oxigénios e inclui, por exemplo,  $-O-CH_2-O-$  ou  $-O-CH_2-CH_2-O-$ , ligado a 2 átomos de carbono adjacentes.

Os compostos de fórmula I podem existir na forma livre ou na forma de sal, por exemplo, sais de adição com, por exemplo, ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, ácido clorídrico, ácido acético, quando  $R_1$ ,  $R_2$  e/ou  $R_3$  compreenderem um grupo amino opcionalmente substituído ou um resíduo heterocíclico que possa formar sais de adição. Quando os compostos de fórmula I tiverem um ou mais centros assimétricos na molécula, por exemplo, quando um anel piperidina estiver substituído, deve entender-se que a presente invenção abrange os vários isómeros ópticos, bem como racematos, diastereoisómeros e respectivas misturas.

Nos compostos de fórmula I, os seguintes significados são preferidos, individualmente ou em qualquer subcombinação:

1.  $R_1$  é fenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ; heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ , ou fenilo opcionalmente substituído com  $R_{11}$ ;
2.  $R_2$  é fenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ; heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ; N-óxido

de heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ , ou naftilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;

3.  $R_3$  é fenilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ; heteroarilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ , ou naftilo opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;

4. Cada um dos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  ou  $R_7$ , independentemente, é H;  $C_1$ - $C_6$  alquilo, ou benzilo;

5.  $R_8$  é H;  $C_1$ - $C_6$  alquilo, ou  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;

6.  $R_9$  é  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; benzilo; heteroarilo, ou  $CF_3$ ;

7.  $R_{10}$  representa 1 até 3 substituintes seleccionados independentemente de entre  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_1$ - $C_6$  hidroxialquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcoxialquilo;  $C_1$ - $C_6$  halogenoalquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; heteroarilo; N-óxido de heteroarilo; F; Cl; Br; I; OH;  $OR_9$ ;  $CONH_2$ ;  $CONHR_9$ ;  $CONR_9R_9$ ;  $OC(O)R_9$ ;  $OC(O)OR_9$ ;  $OC(O)NHR_9$ ;  $OC(O)NR_9R_9$ ;  $OSO_2R_9$ ;  $COOH$ ;  $COCR_9$ ;  $CF_3$ ;  $CHF_2$ ;  $CH_2F$ ; CN;  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $NHR_9$ ;  $NR_9R_9$ ;  $NHC(O)R_9$ ;  $NR_9C(O)R_9$ ;  $NHC(O)NHR_9$ ;  $NHC(O)NH_2$ ;  $NR_9C(O)NHR_9$ ;  $NR_9C(O)NR_9R_9$ ;  $NHC(O)OR_9$ ;  $NR_9C(O)OR_9$ ;  $NHSO_2R_9$ ;  $N(SO_2R_9)_2$ ;  $NR_9SO_2R_9$ ;  $SR_9$ ;  $S(O)R_9$ ;  $SO_2R_9$  e  $Si(CH_3)_3$ .

8.  $R_{11}$  representa  $-O-CH_2-O-$  ligado a 2 átomos de carbono adjacentes;

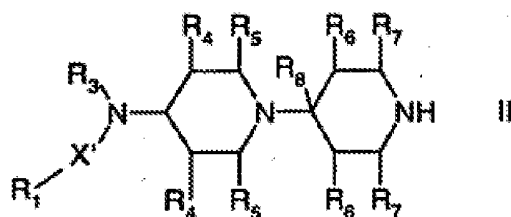
9. X é uma ligação directa ou  $-CH_2-$ .

Nos compostos preferidos de fórmula I,  $R_{10}$  pode representar 1-3 substituintes seleccionados de entre  $C_1$ -alquilo; fenilo; heteroarilo; N-óxido de heteroarilo; F; Cl; Br; I; OH;  $OR_9$ ;  $CONH_2$ ;  $CONHR_9$ ;  $CONR_9R_9$ ;  $COOH$ ;  $COOR_9$ ;  $CF_3$ ;  $CHF_2$ ;  $CH_2F$ ;  $NH_2$ ;  $NHR_9$ ;  $NR_9R_9$ ;  $NHC(O)R_9$ ;  $NR_9C(O)R_9$ ;  $NHC(O)NHR_9$ ;  $NHC(O)NH_2$ ;  $NR_9C(O)NHR_9$ ;  $NR_9C(O)NR_9R_9$ ;  $NHC(O)OR_9$  e  $NR_9C(O)OR_9$ .

$R_9$  é preferivelmente  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo; fenilo; benzilo, ou heteroarilo; mais preferivelmente,  $C_1$ - $C_6$  alquilo.

A presente invenção também inclui um processo para a preparação de um composto de fórmula I, cujo processo compreende:

a) para a preparação de um composto de fórmula I em que X é uma ligação directa,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ou  $-CHR_9$  e Y é  $-CO-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-S(O)-$  ou  $-S(O)_2-$ , amidar um composto de fórmula II:



em que  $R_1$  e  $R_3$  até  $R_8$  são como indicado acima e  $X'$  é uma ligação directa,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ou  $-CHR_9$ .

com um composto de fórmula III:

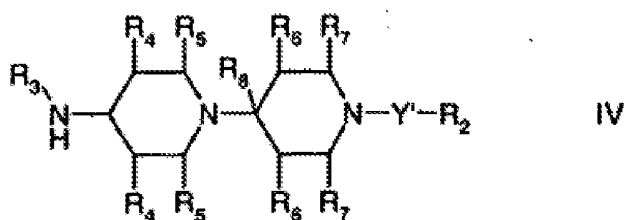




em que  $R_2$  é como definido acima,  $Y'$  é  $-CO-$  e  $A'$  é um grupo separável, por exemplo,  $Cl$ ,  $Br$  ou  $OH$ ,

b) para a preparação de um composto de fórmula I em que  $X$  é uma ligação directa e  $Y$  é  $-CH_2-$ , submeter um composto de fórmula II como definido acima, em que  $X'$  é uma ligação directa, a uma aminação redutora, ou

c) para a preparação de um composto de fórmula I em que  $X$  é  $CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ou  $-CHR_8$  e  $Y$  é  $-CO-$ , fazer reagir um composto de fórmula IV:



em que  $R_2$  até  $R_8$  e  $Y'$  são como definido acima, com um composto de fórmula V:



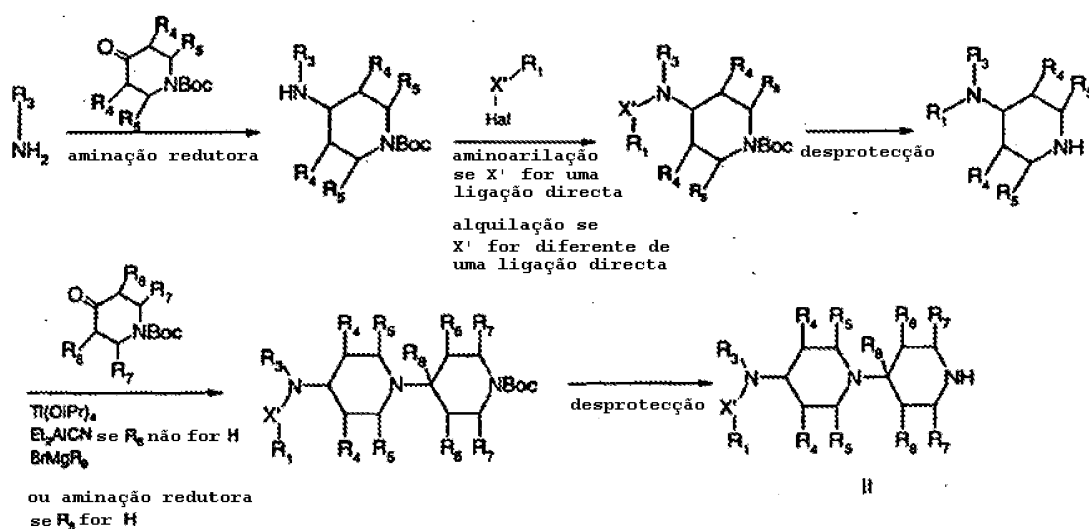
em que  $R_1$  é como definido acima e  $X''$  é  $CH_2-$  ou  $-CHR_9-$ ;

e, quando necessário, converter o composto de fórmula I resultante obtido em forma livre na forma de sal desejada, ou vice-versa.

Os passos reaccionais a), b) ou c) podem ser realizados de acordo com métodos conhecidos na área ou como divulgado nos Exemplos abaixo. Quando  $R_8$  compreender um

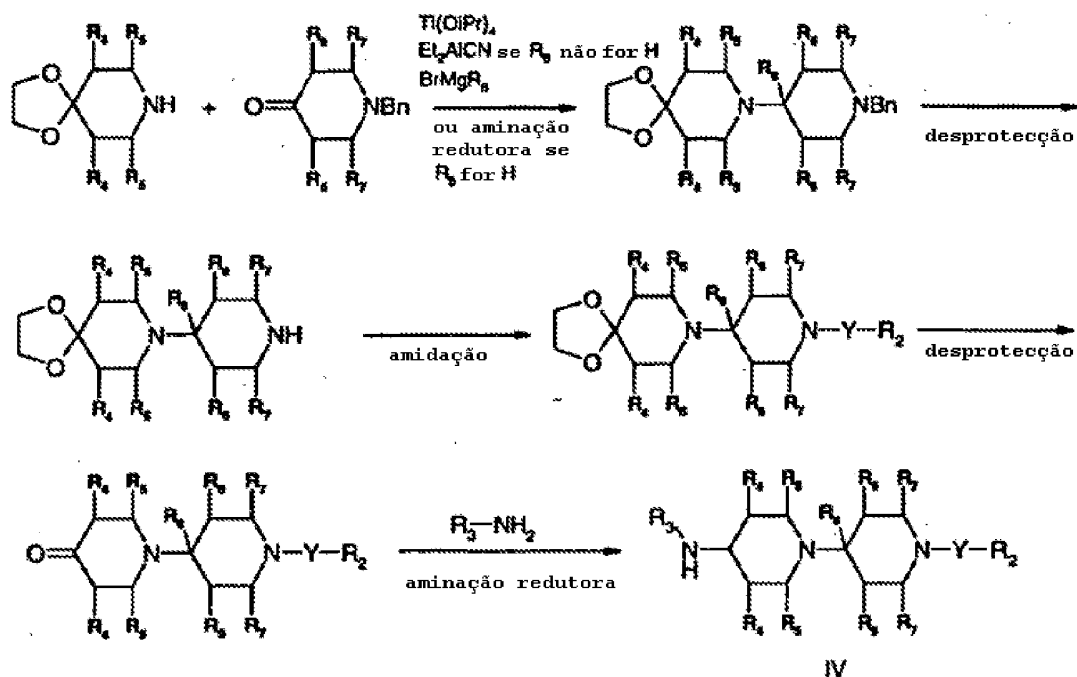
grupo que não deve participar na reacção, este grupo pode ser protegido de acordo com métodos conhecidos na área.

Os compostos de fórmula II, utilizados como material de partida, podem ser preparados do modo seguinte:



em que X' e R<sub>1</sub> até R<sub>8</sub> são como definido acima e Hal é Cl, Br ou I. Nas fórmulas acima, Boc é um grupo protector que designa *tert*-butiloxicarbonilo. Este grupo protector pode ser substituído no esquema reaccional acima por qualquer grupo protector de amino, por exemplo, como revelado em "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene, J. Wiley & Sons NI, 2<sup>a</sup> edição, Capítulo 7, 1991, e referências aí citadas, por exemplo, benziloxicarbonilo ou 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

Os compostos de fórmula IV, utilizados como material de partida, podem ser preparados do modo seguinte:



em que  $R_2$  até  $R_8$  e  $Y$  são como definido acima e  $Bn$  é benzilo.

As reacções acima podem ser realizadas de acordo com métodos conhecidos na área ou como aqui divulgado a seguir.

Tanto quanto a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos na área ou como aqui descrito a seguir.

Os Exemplos seguintes são ilustrativos da invenção, sem limitação. Utilizam-se as seguintes abrevia-turas:

Bn = Benzilo

Boc = *tert*-Butiloxicarbonilo

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsufóxido

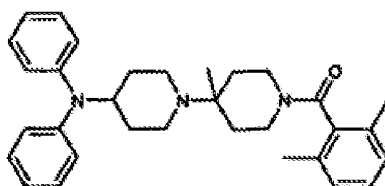
BINAP = 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

THF = Tetra-hidrofurano

TFA = Ácido trifluoroacético

TA = Temperatura ambiente

**Exemplo 1: (2,6-Dimetil-fenil)-(4-difenilamino-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona**



Uma mistura de (4'-Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-difenilamina (0,25 g, 0,71 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzóico (0,32 g, 2,13 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazolo-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (0,57 g, 1,5 mmol), EtN(i-Pr)<sub>2</sub> (0,6 mL) e DMF (5 mL) é agitada durante 16 horas a 20°C. A mistura é diluída com éter de *t*-butilmetilo (25 mL), é lavada com NaOH 2 N (25 mL) e solução salina (25 mL) e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, éter de *t*-butilmetilo/ciclo-hexano 1:4 -> 1:0). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 482 (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 0,89 (3 H, s), 1,14-1,25 (3 H, m), 1,39 (1 H, m), 1,59 (1 H, m), 1,75 (1 H, m), 1,83-1,95 (2 H, m), 2,01 (3 H, s), 2,13 (3 H, s), 2,11-2,24 (2 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,95 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,70-3,83 (2 H, m), 6,77 (4 H, m), 6,92-7,05 (4 H, m), 7,12 (1 H, m), 7,26 (4 H, m).

O composto (4'-Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-difenilamina, utilizado como material de partida, pode ser preparado do modo seguinte.

a) Uma mistura de fenil-piperidin-4-ilamina (4,14 g; 15,0 mmol), iodobenzeno (3,06 g; 15,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,14 g; 0,63 mmol); BINAP (0,43 g; 0,69 mmol), *t*-BuOK (17,5 mL de solução 1 M em THF) em tolueno (20 mL) é aquecida a 110°C durante 5 horas. A mistura é diluída com acetato de etilo, é extraída com hidrogenocarbonato de sódio e solução salina e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia ( $\text{SiO}_2$ , éter de *t*-butilmetilo/ciclo-hexano 1:9  $\rightarrow$  1:1). O éster de *tert*-butilo do ácido 4-difenilamino-piperidino-1-carboxílico é isolado na forma de um sólido amarelo. MS/ESI 353 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

b) Uma mistura de TFA (5 mL), cloreto de metileno (5 mL), água (0,25 mL) e éster de *tert*-butilo do ácido 4-difenilamino-piperidino-1-carboxílico (1,5 g; 4,2 mmol) é agitada durante 2 horas a 20°C. Adiciona-se hidróxido

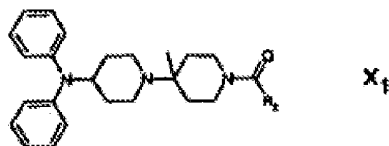
de sódio (4 N) e extrai-se a mistura com acetato de etilo. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e o solvente é removido. Isola-se difenil-piperidin-4-ilamina na forma de um óleo incolor. MS/ESI 253 (M+H)<sup>+</sup>.

c) Uma suspensão de difenilpiperidin-4-ilamina (1,26 g, 5,00 mmol), 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-piperidona (1,00 g, 5,00 mmol) e isopropóxido de titânio(IV) (1,42 g, 5,00 mmol) em 1,2-dicloroetano (25 mL) é agitada durante 1 hora a 80°C e depois durante 16 horas a 20°C. Adiciona-se cianeto de dietilalumínio (10 mL de solução 1 M em tolueno) e agita-se a mistura durante 24 horas adicionais. Remove-se o solvente e dissolve-se o material em bruto em tetra-hidrofurano (25 mL). Adiciona-se gota-a-gota brometo de metil-magnésio (8,7 mL de solução 3 M em éter) e agita-se a mistura durante 3 horas a 20°C. Adicionam-se cloreto de amônio (solução a 10%, 50 mL) e acetato de etilo (50 mL), a fase orgânica é lavada com cloreto de amônio (solução a 10%, 50 mL) e hidrogenocarbonato de sódio (solução a 10%, 50 mL) e é seca com sulfato de sódio e remove-se o solvente. O resíduo é sujeito a cromatografia (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/ciclo-hexano 1:9 -> 1:1). Isola-se o éster de *tert*-butilo do ácido 4-difenilamino-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico na forma de um sólido incolor. MS/ESI 450 (M+H)<sup>+</sup>.

d) Uma mistura de ácido trifluoroacético (2 mL) e água (0,1 mL) é adicionada gota-a-gota a uma solução do

composto a) acima (0,81 g, 1,80 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) e agita-se a mistura durante 3 horas a 20°C. Adicionam-se hidrogenocarbonato de sódio (solução a 10%, 10 mL) e acetato de etilo (20 mL) e a fase orgânica é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia (RP-18, metanol/H<sub>2</sub>O 1:3 -> 0:1). Isola-se o composto do título na forma de um óleo incolor. MS/ESI 350 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,88 (3 H, s), 1,35 (4 H, m), 1,60 (4 H, m), 1,93 (2 H, m), 2,15 (2 H, m), 2,58 (2 H, m), 2,87 (2 H, m), 2,96 (2 H, m), 3,76 (1 H, m), 6,78 (4 H, m), 6,94 (2 H, m), 7,22 (4 H, m).

Seguindo o procedimento do Exemplo 1 e utilizando (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-difenilamina como material de partida podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>1</sub>:

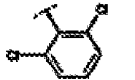
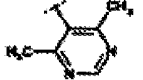
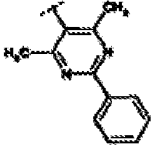
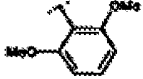
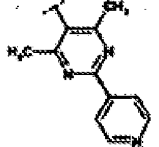
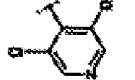
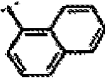
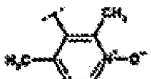
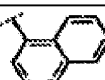
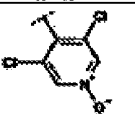
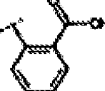


em que R<sub>2</sub> tem os significados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

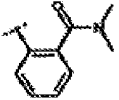
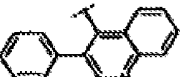
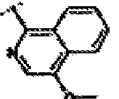
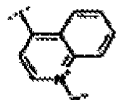
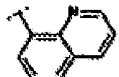
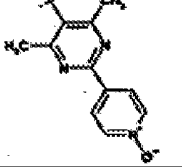
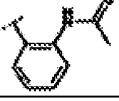
| Exemplo | R <sub>2</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------|---------------------------|
| 2       |                | 483                       |
| 3       |                | 499                       |

(continuação)

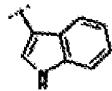
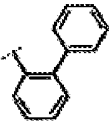
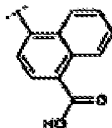
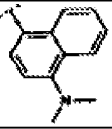
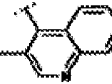
| Exemplo | R <sub>2</sub>                                                                      | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 4       |    | 460                       |
| 5       |    | 454                       |
| 6       |    | 470                       |
| 7       |    | 522                       |
| 8       |    | 468                       |
| 9       |    | 484                       |
| 10      |   | 560                       |
| 11      |  | 514                       |
| 12      |  | 561                       |
| 13      |  | 488                       |
| 14      |  | 523                       |
| 15      |  | 504                       |
| 16      |  | 500                       |
| 17      |  | 506                       |
| 18      |  | 539                       |
| 19      |  | 498                       |



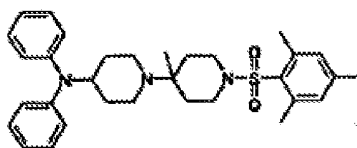
(continuação)

| Exemplo | R <sub>2</sub>                                                                      | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 20      |    | 525                       |
| 21      |    | 488                       |
| 22      |    | 506                       |
| 23      |    | 505                       |
| 24      |    | 581                       |
| 25      |   | 535                       |
| 26      |  | 505                       |
| 27      |  | 506                       |
| 28      |  | 521                       |
| 29      |  | 505                       |
| 30      |  | 505                       |
| 31      |  | 518                       |
| 32      |  | 577                       |
| 33      |  | 511                       |
| 34      |  | 493                       |

(continuação)

| Exemplo | R <sub>2</sub>                                                                      | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 35      |    | 493                       |
| 36      |    | 530                       |
| 37      |    | 528                       |
| 38      |    | 548                       |
| 39      |   | 547                       |
| 40      |  | 519                       |

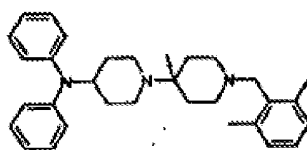
**Exemplo de Referência 41: [4'-Metil-1'-(2,4,6-trimetil-benzenossulfonil)-[1,4']bipiperidinil-4-il]-difenilamina**



Uma mistura de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-difenilamina (70 mg, 0,20 mmol) e cloreto de 2,4,6-trimetil-benzenossulfonilo (65 mg, 0,30 mmol) e diisopropiletilamina (0,50 mL) em cloreto de metileno (3 mL) é agitada durante 4 horas à TA. A mistura é diluída com acetato de etilo, é extraída com hidrogenocarbonato de sódio (solução a 10%) e seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia

(SiO<sub>2</sub>, éter de *t*-butilmetilo/ciclo-hexano 1:9 -> 1:0). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 532 (M+H)<sup>+</sup>.

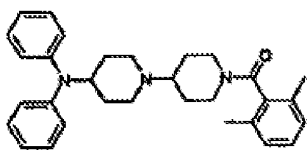
**Exemplo de Referência 42:** [1'-(2,6-Dimetil-benzil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-difenilamina



Uma mistura de (4'-Metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-difenilamina (70 mg, 0,20 mmol) e 2,6-dimetilbenzaldeído (34 mg, 0,25 mmol) e Na(OAc)<sub>3</sub>BH (53 mg, 0,25 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL) é agitada à TA durante 16 horas. A mistura é diluída com acetato de etilo, é extraída com hidrogenocarbonato de sódio (solução a 10%) e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia (SiO<sub>2</sub>, éter de *tert*-butilmetilo/metanol 1:0 -> 10:1). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor.

MS/ESI 468 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 43:** (2,6-Dimetil-fenil)-(4-difenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



Uma mistura do sal de TFA de [1,4']bipiperidinil-4-il-difenilamina (77 mg, 0,23 mmol), ácido 2,6-dimetilbenzóico (100 mg, 0,67 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzo-triazolo-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (254 mg, 0,67 mmol), EtN(i-Pr)<sub>2</sub> (2 mL) e DMF (3 mL) é agitada durante 5 horas à TA. A mistura é diluída com éter de *tert*-butilmetilo (10 mL), é lavada com NaOH 2 N e solução salina e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é purificado por cromatografia (SiO<sub>2</sub>, éter de *t*-butilmetilo/ciclo-hexano 1:1 -> acetato de etilo -> acetato de etilo/H<sub>2</sub>O 98:2). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor.

MS/ESI 468 (M+H)<sup>+</sup>.

O composto [1,4']bipiperidinil-4-il-difenilamina, utilizado como material de partida, pode ser preparado do modo seguinte.

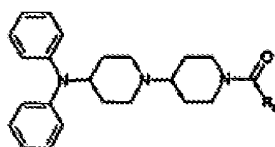
a) Uma mistura de difenilpiperidin-4-il-amina (1,06 g; 4,2 mmol), éster de *tert*-butilo do ácido 4-oxopiperidino-1-carboxílico (1,0 g; 5,0 mmol), AcOH (0,62 g; 10,3 mmol) e Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,0 g; 4,7 mmol) em 1,2-dicloroetano (15 mL) é agitada durante 4 horas a 65°C. A mistura é diluída com éter de *t*-butilmetilo, é extraída com NaOH 1 N e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia (SiO<sub>2</sub>, éter de *t*-butilmetilo/ciclo-hexano 1:9 -> 1:0). O éster de *tert*-butilo do ácido 4-dife-

nilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico é isolado na forma de um sólido incolor.

MS/ESI 436 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Uma mistura de éster de *tert*-butilo do ácido 4-difenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (1,06 g; 2,4 mmol), TFA (2,5 mL), H<sub>2</sub>O (0,25 mL) e cloreto de metileno (5 mL) é agitada à TA durante 4 horas. A mistura é adicionada gota-a-gota a éter e o precipitado formado é removido por filtração. O sal de TFA de [1,4']bipiperidinil-4-il-difenilamina é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 336 (M+H)<sup>+</sup>.

Seguindo o procedimento do Exemplo 2 acima e utilizando como material de partida [1,4']bipiperidinil-4-il-difenilamina podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>2</sub>:

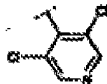
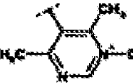
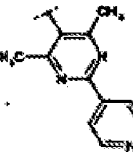
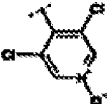


em que R<sub>2</sub> tem um dos significados apresentados na Tabela 2.

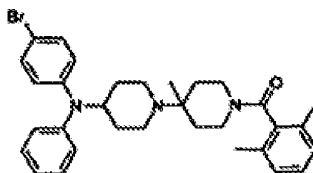
Tabela 2

| Exemplo | R <sub>2</sub> | MS/ESI |
|---------|----------------|--------|
| 44      |                | 469    |
| 45      |                | 485    |

(continuação)

| Exemplo | R <sub>2</sub>                                                                    | MS/ESI |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 46      |  | 470    |
| 47      |  | 509    |
| 48      |  | 486    |
| 49      |  | 547    |
| 50      |  | 525    |

**Exemplo 51:** {4-[(4-Bromofenil)-fenilamino]-4'-metil-[1,4']-bipiperidinil-1'-il}-(2,6-dimetil-fenil)-metanona



Uma mistura de [4-(4-bromo-fenilamino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,6-dimetilfenil)-metanona (97 mg; 0,20 mmol), iodobenzeno (41 mg; 0,20 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,9 mg; 0,008 mmol), BINAP (5,7 mg; 0,009 mmol) e t-BuOK (0,23 mL de solução 1 M em THF) em tolueno (3 mL) é aquecida a 110°C durante 16 horas. A mistura é diluída com acetato de etilo e é filtrada. A solução resultante é extraída com NaOH 2 N e solução salina e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a

cromatografia (em primeiro lugar  $\text{SiO}_2$ , éter de t-butil-metilo/ciclo-hexano 1:4  $\rightarrow$  1:0 e subsequentemente RP-18, metanol/ $\text{H}_2\text{O}$  7:3). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 560  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

O composto [4-(4-bromo-fenilamino)-4'-metil-[1,4]bipiperidinil-1'-il]-(2,6-dimetilfenil)-metanona, utilizado como material de partida, pode ser preparado do modo seguinte.

a) Prepara-se 8-(1-benzil-4-metil-piperidin-4-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano a partir de 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano e 1-benzil-piperidin-4-ona seguindo o procedimento descrito no exemplo 1c). MS/ESI 331  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

b) Uma mistura de 8-(1-benzil-4-metil-piperidin-4-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano (2,0 g, 6,1 mmol) e  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20%) em carvão (1 g) em metanol (30 mL) é hidrogenada durante 16 horas à TA. O catalisador é removido por filtração e remove-se o solvente. O composto 8-(4-metil-piperidin-4-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano em bruto é isolado na forma de um óleo amarelo. MS/ESI 241  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

c) Obtém-se (2,6-dimetil-fenil)-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-piperidin-1-il]-metanona a partir de 8-(4-metil-piperidin-4-il)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano em bruto e ácido 2,6-dimetil-benzóico

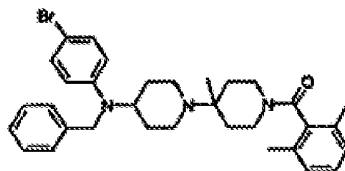
seguindo o procedimento descrito no exemplo 1. MS/ESI 373 (M+H)<sup>+</sup>.

d) Uma solução de (2,6-dimetil-fenil)-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-4-metil-piperidin-1-il]-metanona (915 mg; 2,46 mmol) em dioxano (30 mL) e HCl (6 N; 30 mL) é agitada durante 4 horas a 50°C. A mistura é diluída com acetato de etilo (50 mL), é extraída com NaOH 2 N e solução salina e é seca com sulfato de sódio. A remoção do solvente dá origem a 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona isolada na forma de um sólido incolor. MS/ESI 329 (M+H)<sup>+</sup>.

e) Uma mistura de 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona (49,3 mg; 0.15 mmol), 4-bromo-fenilamina (29 mg, 0,165 mmol), ácido acético (18 mg; 0,30 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (35 mg; 0,165 mmol) em (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub> (4 mL) é agitada durante 16 horas à TA. A mistura é diluída com acetato de etilo, é extraída com NaOH 2 N e solução salina e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia (RP-18, metanol/H<sub>2</sub>O 8:2 -> 1:0). O composto [4-(4-bromo-fenilamino)-4'-metil-[1,4] bipiperidinil-1'-il]-2,6-dimetilfenil)-metanona é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 484 (M+H)<sup>+</sup>.

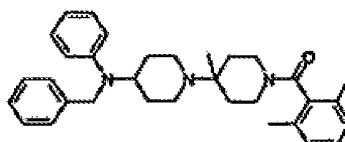
**Exemplo 52:** {4-[Benzil-(4-bromo-fenil)-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,6-dimetil-fenil)-metanona





Uma mistura de {4-[(4-bromofenil)-fenilamino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,6-dimetil-fenil)-metanona (97 mg; 0,20 mmol), bromometil-benzeno (376 mg, 2,2 mmol) e  $K_2CO_3$  (138 mg; 1,0 mmol) em DMF (3 mL) é agitada a 100°C durante 16 horas. A mistura é diluída com acetato de etilo, é extraída com NaOH 2 N e solução salina e é seca com sulfato de sódio. O solvente é removido e o resíduo é sujeito a cromatografia (em primeiro lugar  $SiO_2$ , éter de t-butilmetilo e subsequentemente RP-18, metanol/ $H_2O$  8:2). O composto do título é isolado na forma de um sólido incolor. MS/ESI 574 (M+H)<sup>+</sup>.

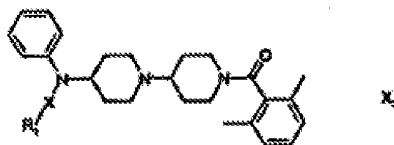
**Exemplo 53:** [4-(Benzil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,6-dimetil-fenil)metanona



É preparado a partir de (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona e brometo de benzilo seguindo um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 52. MS/ESI 496 (M+H)<sup>+</sup>. O material de partida pode ser preparado a partir de 1'-(2,6-dimetil-ben-

zoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona seguindo um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 51e). MS/ESI 406 (M+H)<sup>+</sup>.

Seguindo o procedimento do Exemplo 53 acima e utilizando os materiais de partida apropriados podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>3</sub>:

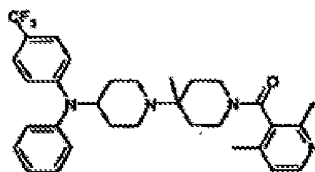


em que -X-R<sub>1</sub> tem os significados indicados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

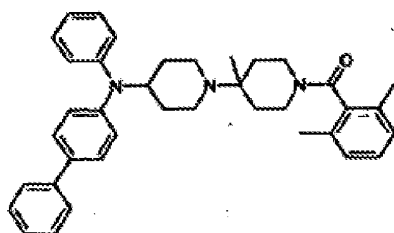
| Exemplo | -X-R <sub>1</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------|---------------------------|
| 54      |                   | 517                       |
| 55      |                   | 497                       |

**Exemplo 56:** (2,4-Dimetil-piridin-3-il)-(4'-metil-4-[fenil-(4-trifluorometil-fenil)-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona



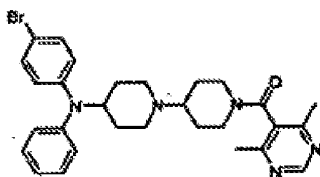
É preparado a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-(4-trifluorometil-fenilamino)-piperidino-1-carboxílico utilizando um procedimento como descrito no exemplo 1. MS/ESI 551 (M+H)<sup>+</sup>. O material de partida é preparado a partir de 4-trifluorometilfenilamina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico seguindo o procedimento descrito no exemplo 51e). MS/ESI 345 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 57:** [4-(Bifenil-4-il-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']-bipiperidinil-1'-il]-(2,6-dimetil-fenil)-metanona



É preparado a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-fenilamino-piperidino-1-carboxílico e 4-bromobifenilo utilizando um procedimento como descrito no exemplo 1. MS/ESI 558 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 58:** {4-[(4-Bromo-fenil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-metanona



É preparado a partir de [1,4']bipiperidinil-4-il-(4-bromo-fenil)-fenilamina e ácido 4,6-dimetil-pirimidino-5-carboxílico seguindo o procedimento descrito no exemplo 1. MS/ESI 548 (M+H)<sup>+</sup>.

O composto [1,4']bipiperidinil-4-il-(4-bromo-fenil)-fenilamina, utilizado como material de partida, pode ser preparado do modo seguinte.

a) O éster de *tert*-butilo do ácido 4-(4-bromo-fenil-amino)-piperidino-1-carboxílico é preparado a partir de 4-bromo-fenilamina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico como descrito no exemplo 51 e). MS/ESI 355 (M+H)<sup>+</sup>.

b) O éster de *tert*-butilo do ácido 4-[(4-bromo-fenil)-fenilamino]-piperidino-1-carboxílico é preparado a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-(4-bromo-fenil-amino)-piperidino-1-carboxílico e iodobenzeno como descrito no exemplo 51. MS/ESI 431 (M+H)<sup>+</sup>.

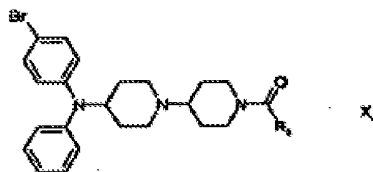
c) Prepara-se (4-bromo-fenil)-fenilpiperidin-4-il-amina a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-[(4-bromo-fenil)-fenilamino]-piperidino-1-carboxílico como descrito no exemplo 1b). MS/ESI 331 (M+H)<sup>+</sup>.

d) Prepara-se o éster de *tert*-butilo do ácido 4-[(4-bromo-fenil)-fenilamino]-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico a partir de (4-bromo-fenil)-fenil-piperidin-4-

il-amina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico como descrito no exemplo 43a). MS/ESI 514 (M+H)<sup>+</sup>.

e) Prepara-se [1,4']bipiperidinil-4-il-(4-bromo-fenil)-fenilamina a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-[(4-bromo-fenil)-fenilamino]-[1,4'] bipiperidinil-1'-carboxílico como descrito no exemplo 1b). MS/ESI 414 (M+H)<sup>+</sup>.

Utilizando um procedimento como divulgado acima e os materiais de partida correspondentes podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>4</sub>:

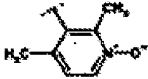
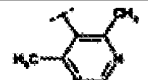
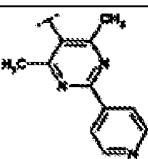
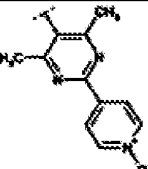


em que R<sub>2</sub> é como definido na Tabela 4 abaixo.

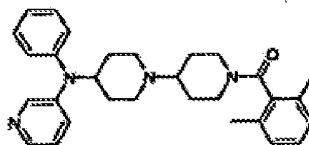
Tabela 4

| Exemplo | R <sub>2</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------|---------------------------|
| 59      |                | 546                       |
| 60      |                | 587                       |
| 61      |                | 603                       |

(continuação)

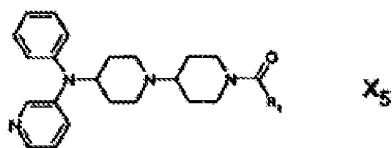
| Exemplo | R <sub>2</sub>                                                                     | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 62      |   | 563                       |
| 63      |   | 564                       |
| 64      |   | 548                       |
| 65      |   | 625                       |
| 66      |  | 641                       |

**Exemplo 67:** (2,6-Dimetil-fenil)-[4-(fenil-piridin-3-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



É preparado a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-fenilamino-piperidino-1-carboxílico e 3-bromopiridina utilizando um procedimento como descrito no exemplo 58 e 58b) até e). MS/ESI 469 (M+H)<sup>+</sup>.

Seguindo um procedimento como divulgado acima podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>5</sub>:

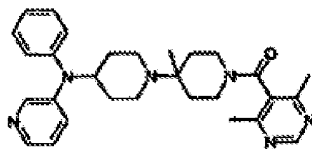


em que  $R_2$  é como apresentado na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

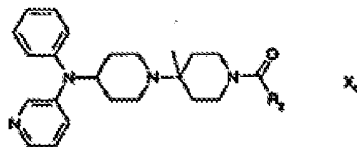
| Exemplo | $R_2$ | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------|---------------------------|
| 68      |       | 471                       |
| 69      |       | 510                       |
| 70      |       | 526                       |
| 71      |       | 486                       |
| 72      |       | 487                       |

**Exemplo 73:** (4,6-Dimetil-pirimidin-5-il)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-3-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



É preparado a partir de fenil-piperidin-4-il-piridin-3-il-amina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-fenil-amino-piperidino-1-carboxílico utilizando um procedimento como descrito no exemplo 1, 1c) e 1d). MS/ESI 485 (M+H)<sup>+</sup>.

Seguindo o procedimento revelado no exemplo 73 podem preparar-se os compostos de fórmula X<sub>6</sub>:

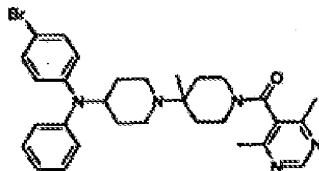


em que R<sub>2</sub> tem os significados apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

| Exemplo | R <sub>2</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|----------------|---------------------------|
| 74      |                | 500                       |
| 75      |                | 540                       |
| 76      |                | 483                       |

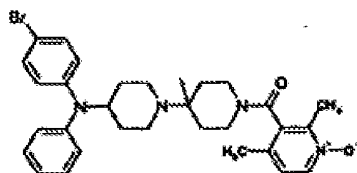
**Exemplo 77:** {4-[(4-Bromo-fenil)-fenil-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-metanona



É preparado a partir de 4-bromo-fenil)-fenilpiperidin-4-il-amina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-fenilamino-piperidino-1-carboxílico utilizando um procedimento como descrito no exemplo 1, 1c) e 1d). MS/ESI 562 (M+H)<sup>+</sup>.

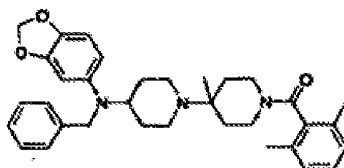


**Exemplo 78:** {4-[4-Bromo-fenil)-fenil-amino]-4'-metil-[1,4']-bipiperidinil-1'-il}-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



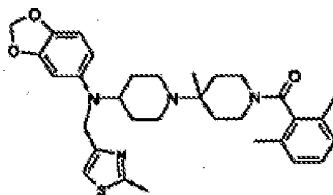
É preparado a partir de (4-bromo-fenil)-fenil-piperidin-4-il-amina e éster de *tert*-butilo do ácido 4-fenilamino-piperidino-1-carboxílico utilizando um procedimento como descrito no exemplo 1, 1c) e 1d). MS/ESI 577 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 79:** [4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-benzil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,6-dimetil-fenil)-metanona



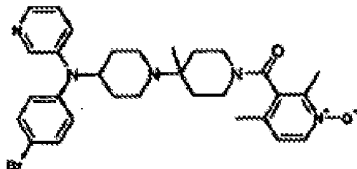
É preparado a partir de 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona e benzo[1,3]dioxol-5-il-amina seguindo um procedimento como descrito nos exemplos 51 e 52. MS/ESI 540 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 80:** {4-[1,3-Benzodioxol-5-il-(2-metil-tiazol-4-il-metil)-amino]-4'-metil-1,4'-bipiperidinil-1'-il}-(2,6-dimetil-fenil)-metanona



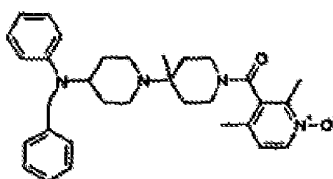
É preparado a partir de 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona e benzo[1,3]dioxol-5-il-amina seguindo um procedimento como descrito nos exemplos 51 e 52. MS/ESI 561 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 81:** {4-[(4-Bromo-fenil)-piridin-3-il-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



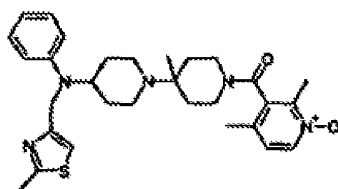
É preparado a partir do éster de *tert*-butilo do ácido 4-(piridin-3-ilamino)-piperidino-1-carboxílico e 1,4-dibromobenzeno seguindo o procedimento descrito no exemplo 1. MS/ESI 578 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 82:** [4-(Benzil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



É preparado a partir de fenil-piperidin-4-il-amina seguindo um procedimento descrito nos exemplos 52 e 1. MS/ESI 513 (M+H)<sup>+</sup>.

**Exemplo 83:** (2,4-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-{4'-metil-4-[ (2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona



É preparado a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenilamina utilizando o procedimento descrito no exemplo 1. MS/ESI 534 (M+H)<sup>+</sup>.

O composto (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)fenilamina, utilizado como material de partida, é obtido de modo seguinte. Uma mistura do éster de *tert*-butilo do ácido 4-(benzil-fenilamino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (1,0 g, 2,16 mmol), formato de amônio (0,5 g, 7,92 mmol) e Pd(OH)<sub>2</sub> (20%) em carvão (0,25 g) em metanol (25 mL) é aquecida sob refluxo durante 3 horas. O catalisador é removido por filtração e é lavado com metanol. Remove-se o solvente e dissolve-se o resíduo em acetato de etilo. A solução orgânica é extraída com NaOH 1 N e solução salina e é seca

com sulfato de sódio. A remoção do solvente dá origem ao éster de *tert*-butilo do ácido 4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico em bruto, que é utilizado no passo seguinte sem purificação suplementar. MS/ESI 374 (M+H)<sup>+</sup>.

O éster de *tert*-butilo do ácido 4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico é convertido em (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenilamina utilizando um procedimento descrito nos exemplos 52 e 1d).

Os compostos de fórmula I, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas de valor, por exemplo, como antagonistas de CCR5, por exemplo, como indicado em testes *in vitro*, e assim são indicados para terapia.

a) Ensaio de ligação membranar de CCR5

Utiliza-se o CCR5 humano para gerar transfectantes estáveis em células CHO K1. As membranas preparadas a partir destes transfectantes de CCR5 são utilizadas num ensaio de ligação de ligandos radioactivos utilizando como ligando <sup>125</sup>I MIP-1 $\alpha$ , e os compostos de fórmula I são testados quanto à actividade inibidora. Os dados são apresentados em IC<sub>50</sub>, isto é, a concentração do composto necessária para se obter 50% de inibição da ligação de [<sup>125</sup>I]MIP-1 $\alpha$ . Neste ensaio, os compostos de fórmula I têm um

$IC_{50} \leq 1 \mu M$ . Os compostos dos Exemplos 16, 53 e 83 têm um  $IC_{50}$  de 2 até 3 nM, respectivamente.

b) Ensaio funcional de CCR5 - mobilização de  $Ca^{2+}$

Utiliza-se o CCR5 humano para gerar transfectantes estáveis em células CHO K1. Estes transfectantes de CCR5 são utilizados para avaliar a mobilização de  $Ca^{2+}$  em resposta à estimulação pelos ligandos do CCR5 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , HCC-1(9-74) ou RANTES. Para o ensaio, as células são carregadas com um fluorocromo sensível ao  $Ca^{2+}$  (Fluo3 ou Fluo4). Utilizam-se concentrações dos ligandos entre 0,01 - 100 nM para induzir mobilização de  $Ca^{2+}$ , que é monitorizada num fluorómetro com parâmetros apropriados.

Para avaliar a actividade dos compostos a serem testados faz-se uma leitura de referência da fluorescência, após o que os compostos, na concentração desejada, são adicionados às células e depois regista-se a fluorescência durante um certo período de tempo, para determinar se os compostos exibem efeitos agonistas. Em seguida, o agonista é adicionado à mistura e a fluorescência é monitorizada. A inibição do fluxo de  $Ca^{2+}$  na presença dos compostos a serem testados é calculada a partir da inibição da fluorescência máxima induzida pelo agonista. Os valores  $IC_{50}$  são calculados a partir de curvas de resposta à dose obtidas com os compostos. Neste ensaio, os compostos de fórmula I têm um  $IC_{50} \leq 1 \mu M$ . Por exemplo, os compostos do Exemplo 1, 18 e 52 têm um  $IC_{50}$  de 10, 9 e 4, respectivamente.

c) Ensaio funcional de CCR5 - quimiotaxia

Geram-se transfectantes de CCR5 em células T Jurkat ou na linha de células pré-B de ratinho L1.2.

Testa-se a migração de transfectantes de CCR5 num sistema de inserções de câmaras de tecidos trans-cavidades com o agonista do CCR5 MIP-1 $\alpha$  a concentrações de 1-100 nM. As células que migraram em resposta ao agonista, comparado com um controlo de tampão, são quantificadas num citómetro de fluxo. Os compostos a serem testados são adicionados às células e aos compartimentos de agonista. Os valores IC<sub>50</sub> são calculados a partir de curvas de resposta à concentração obtidas com os compostos na presença de MIP-1 $\alpha$ . Neste ensaio, os compostos de fórmula I têm um IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M.

d) Experiências realizadas em modelos de animais murinos mostram que a remodelação da parede de vasos após lesão experimental (por exemplo, induzida por homotransplantação) é significativamente inibida na ausência de CCR5 funcional.

Em consequência, os compostos de fórmula I são úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças ou perturbações mediadas por interações entre receptores de quimioquinas, por exemplo, CCR5, e seus ligandos, por exemplo, em transplantação, como rejeição aguda ou crónica de homo- ou xeno-enxertos de órgãos, tecidos ou células, ou

função retardada de um enxerto, doenças autoimunes, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia *gravis*, diabetes de tipo I ou II e as perturbações a elas associadas, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveíte, psoríase, alopecia *areata* e outras, doenças alérgicas, por exemplo, asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alérgica, dermatite alérgica de contacto, doenças inflamatórias opcionalmente com reacções subjacentes aberrantes, por exemplo, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamatória, lesão inflamatória do fígado, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contacto irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, manifestações cutâneas de perturbações mediadas pelo sistema imunológico, doença inflamatória do olho, queratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, lesão de isquemia/reperfusão, por exemplo, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia intestinal, falha renal ou choque hemorrágico, choque traumático e outros, cancro, por exemplo, tumores sólidos ou cancro linfático, como linfomas de células T ou leucemias de células T, formação de metástases ou angiogénese, doenças infecciosas, por exemplo, choque tóxico (por exemplo, induzido por super-antígenes), choque séptico, síndrome da dificuldade respiratória do adulto ou infecções virais, por exemplo, SIDA. Por transplantação pretende-se significar homo- ou xeno-enxertos, por exemplo, de células, tecidos ou órgãos

sólidos, por exemplo, ilhéus pancreáticos, células estaminais, medula óssea, tecido da córnea, tecido neuronal, coração, pulmão, coração-pulmão combinados, rim, fígado, intestinos, pâncreas, traqueia ou esófago. A rejeição crónica também é denominada de doenças de enxertos vasculares.

Para as utilizações acima, a dose necessária irá obviamente variar dependendo do modo de administração, do estado particular a ser tratado e do efeito desejado. Em geral, há indicações de que se obtêm resultados satisfatórios sistemicamente a dosagens diárias desde cerca de 0,01 até 10 mg/kg de peso do corpo. Uma dosagem diária indicada para os mamíferos maiores, por exemplo, humanos, situa-se na gama desde cerca de 0,5 mg até cerca de 1000 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes por dia ou em forma retardada. Formas galénicas unitárias adequadas para administração oral compreendem desde cerca de 1 até 500 mg de ingrediente activo.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular de forma entérica, por exemplo, oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parentérica, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injectáveis, tópica, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou numa forma nasal ou de supositório. Composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I, na forma



livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável, associado a pelo menos um transportador ou diluente farmacêutico aceitável podem ser preparadas de modo convencional por mistura com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados na forma livre ou na forma de sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, como indicado acima. Esses sais podem ser preparados de modo convencional e exibem a mesma ordem de actividade dos compostos livres.

De acordo com o anteriormente exposto, também se descreve:

1.1 Um método para prevenir ou tratar perturbações ou doenças mediadas por interacções entre receptores de quimioquinas e seus ligandos, por exemplo, como indicado acima, num sujeito necessitado desse tratamento, cujo método compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou respectivo sal farmacêuticamente aceitável;

1.2 Um método para prevenir ou tratar rejeições agudas ou crónicas de transplantes ou doenças inflamatórias ou autoimunes, por exemplo, como indicado acima, num sujeito necessitado desse tratamento, cujo método compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou respectivo sal farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também proporciona:

2. Um composto de fórmula I ou respectivo sal farmacêuticamente aceitável para utilização como agente farmacêutico, por exemplo, em qualquer um dos métodos indicados em 1.1 ou 1.2 acima.

3. Uma composição farmacêutica, por exemplo, para utilização em qualquer um dos métodos indicados em 1.1 ou 1.2 acima, que compreende um composto de fórmula I ou respectivo sal farmacêuticamente aceitável associado a um diluente ou transportador farmacêuticamente aceitável para aquele.

4. Um composto de fórmula I ou respectivo sal farmacêuticamente aceitável para utilização na preparação de uma composição farmacêutica destinada a ser utilizada em qualquer um dos métodos indicados em 1.1 ou 1.2 acima.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados como único ingrediente activo ou em conjunção, por exemplo, como adjuvante para outros fármacos, por exemplo, regimes imunossupressores ou imunomoduladores ou outros agentes anti-inflamatórios, por exemplo, para o tratamento ou prevenção de rejeição aguda ou crónica de homo- ou xeno-enxertos ou perturbações inflamatórias ou autoimunes, um agente quimioterapêutico ou um agente anti-infeccioso, por

exemplo, um agente antiviral, tal como, por exemplo, um agente anti-retroviral ou um antibiótico. Por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser utilizados em combinação com um inibidor da calcineurina, por exemplo, ciclosporina A ou FK 506; uma lactona macrocíclica com propriedades imunossupressoras, por exemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CC1779 ou ABT578; uma ascomicina com propriedades imunossupressoras, por exemplo, ABT-281, ASM981, etc.; corticosteróides; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato de mofetil; 15-desoxi-espergualina ou um respectivo homólogo, análogo ou derivado imunossupressor; um agente de endereçamento acelerado de linfócitos, por exemplo, FTY720; anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1 BB, ou para os seus ligandos, por exemplo, CD154, ou respectivos antagonistas; outros compostos imunomoduladores, por exemplo, uma molécula de ligação recombinante possuindo pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou respectivo mutante, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4, ou respectivo mutante, ligada a uma sequência proteica diferente de CTLA4, por exemplo, CTLA4lg (por exemplo, designada ATCC 68629) ou respectivo mutante, por exemplo, LEA29Y; inibidores de moléculas de adesão, por exemplo, antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou -3, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4; ou anticorpos anti-quimioquinas ou anticorpos anti-receptores

de quimioquinas ou antagonistas de receptores de quimioquinas de baixo peso molecular, por exemplo, anticorpos anti MCP-1.

Quando os compostos de fórmula I forem administrados em conjunção com outras terapias imunossupressoras/imunomoduladoras, anti-inflamatórias ou quimioterapêuticas, as dosagens do composto imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório ou quimioterapêutico co-administrado irão obviamente variar dependendo do tipo de co-fármaco empregue, por exemplo, se é um esteróide ou um inibidor da calcineurina, do fármaco específico empregue, do estado a ser tratado e assim por diante. De acordo com o anteriormente exposto, também se descreve:

5. Um método como definido acima compreendendo a co-administração, por exemplo, de forma concomitante ou sequencial, de uma quantidade não tóxica e terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I e pelo menos um segundo fármaco, por exemplo, um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, anti-infeccioso ou quimioterapêutico, por exemplo, como indicado acima.

Ainda noutro aspecto, a presente invenção proporciona:

6. Uma combinação farmacêutica, por exemplo, um estojo, compreendendo a) um primeiro agente que é um antago-

nista de CCR5, por exemplo, um composto de fórmula I como revelado aqui, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um co-agente, por exemplo, um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, anti-infeccioso ou quimioterapêutico. O estojo pode compreender instruções para a sua administração.

Pretende-se que os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou afins, utilizados aqui, abranjam a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e pretende-se que incluam regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

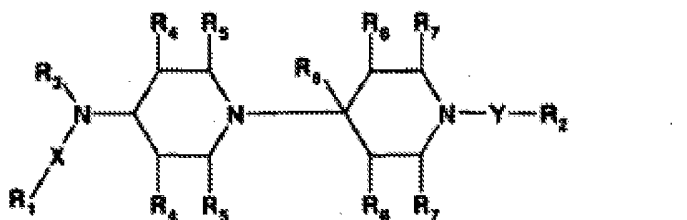
O termo "combinação farmacêutica", tal como é aqui utilizado, designa um produto resultante da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente activo e inclui combinações fixas e não fixas dos ingredientes activos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes activos, por exemplo, um composto de fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes activos, por exemplo, um composto de fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas de forma simultânea, concorrente ou sequencial sem limites de tempo específicos, em que essa

administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também se aplica à terapia com "cocktail", por exemplo, a administração de 3 ou mais ingredientes activos.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:



em que:

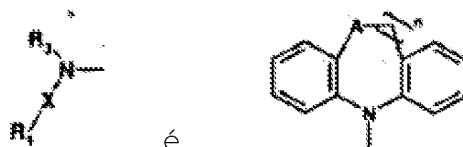
X é uma ligação directa;  $-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CHR}_9-$ ;  $-\text{C}(\text{O})-$ ;  $-\text{O}-$ ;  $-\text{NH}-$  ou  $\text{NR}_9$ ;

$\text{R}_1$  é fenilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ ; heteroarilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ ; N-óxido de heteroarilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ , ou naftilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ ;

$\text{R}_2$  tem um dos significados apresentados para  $\text{R}_1$ , ou é fluorenilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ ;  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$ ;  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alcenilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$ ;  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$ ; adamantilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$ , ou  $\text{C}_4-\text{C}_8$  cicloalcenilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$ ;

$\text{R}_3$  tem um dos significados apresentados para  $\text{R}_1$ , ou é fluorenilo opcionalmente substituído com  $\text{R}_{10}$  e/ou  $\text{R}_{11}$ ;

ou



em que A é  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NR}_9-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $\text{SO}_2-$  ou  $-\text{O}-$ , n é 0, 1 ou 2, e cada

um dos anéis aromáticos, independentemente, está opcionalmente substituído com  $R_{10}$ ;

cada um dos  $R_4$ , independentemente, tem um dos significados de  $R_5$ , ou é  $CN$ ;  $OH$ ;  $OR_9$ ;  $F$ ;  $Cl$ ;  $Br$ ; ou  $I$ ;

cada um dos  $R_5$ , independentemente, é  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_1$ - $C_6$  hidroxialquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcoxialquilo;  $C_1$ - $C_6$  halogeno-alquilo; fenilo; benzilo, ou heteroarilo;

cada um dos  $R_6$ , independentemente, tem um dos significados apresentados para  $R_4$ ;

cada um dos  $R_7$ , independentemente, tem um dos significados apresentados para  $R_5$ ;

$R_8$  é  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; benzilo;  $CN$ ;  $CH_2NH_2$ ;  $CH_2NHR_9$ ;  $CH_2NR_9R_9$ ;  $CH_2NHC(O)R_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)R_9$ ;  $CH_2NHC(O)NHR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)NHR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)NR_9R_9$ ;  $CH_2NHC(O)OR_9$ ;  $CH_2NR_9C(O)OR_9$ ;  $CH_2NHSO_2R_9$ ;  $CH_2N(SO_2R_9)_2$ ; ou  $CH_2NR_9SO_2R_9$ ;

cada  $R_9$ , independentemente, é  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; benzilo; heteroarilo, ou  $CF_3$ ;

$R_{10}$  representa 1 até 4 substituintes seleccionados independentemente de entre  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  $C_1$ - $C_6$  hidroxialquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcoxialquilo;  $C_1$ - $C_6$  halogenoalquilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo;  $C_2$ - $C_6$  alcenilo;  $C_3$ - $C_6$  cicloalcenilo;  $C_2$ - $C_6$  alcinilo; fenilo; heteroarilo; N-óxido de heteroarilo;  $F$ ;  $Cl$ ;  $Br$ ;  $I$ ;  $OH$ ;  $OR_9$ ;  $CONH_2$ ;  $CONHR_9$ ;  $CONR_9R_9$ ;  $OC(O)R_9$ ;  $OC(O)OR_9$ ;  $OC(O)NHR_9$ ;  $OC(O)NR_9R_9$ ;  $OSO_2R_9$ ;  $COOH$ ;  $COOR_9$ ;  $CF_3$ ;  $CHF_3$ ;  $CH_2F$ ;  $CN$ ;  $NO_2$ ;  $NH_2$ ;  $NHR_9$ ;  $NR_9R_9$ ;  $NHC(O)R_9$ ;  $NR_9C(O)R_9$ ;  $NHC(O)NHR_9$ ;  $NHC(O)NH_2$ ;  $NR_9C(O)NHR_9$ ;  $NR_9C(O)NR_9R_9$ ;  $NHC(O)OR_9$ ;  $NR_9C(O)OR_9$ ;  $NHSO_2R_9$ ;  $N(SO_2R_9)_2$ ;  $NR_9SO_2R_9$ ;  $SR_9$ ;  $S(O)R_9$ ;  $SO_2R_9$ ;  $Si(CH_3)_3$  e  $B(OC(CH_3)_2)_2$ ;

$R_{11}$  representa dois substituintes adjacentes que formam um anel não aromático de 4-7 membros anelado contendo opcionalmente até dois heteroátomos seleccionados indepen-



dentemente de entre N, O e S, e Y é -C(O)-, na forma livre ou na forma de sal;

em que heteroarilo, quando mencionado, refere-se a furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo ou naftiridinilo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R<sub>1</sub> é fenilo ou heteroarilo, cada um estando opcionalmente substituído com R<sub>10</sub>, ou fenilo opcionalmente substituído com R<sub>11</sub>; em que R<sub>10</sub> representa 1 até 3 substituintes seleccionados independentemente de entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidro-xialquilo; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcoxialquilo; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogeno-alquilo; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcenilo; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalcenilo; C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcinilo; fenilo; heteroarilo; N-óxido de heteroarilo; F; Cl; Br; I; OH; OR<sub>9</sub>; CONH<sub>2</sub>; CONHR<sub>9</sub>; CONR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; OC(O)R<sub>9</sub>; OC(O)OR<sub>9</sub>; OC(O)NHR<sub>9</sub>; OC(O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; OSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; COOH; COOR<sub>9</sub>; CF<sub>3</sub>; CHF<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>F; CN; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; NHR<sub>9</sub>; NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; NHC(O)R<sub>9</sub>; NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>9</sub>; NHC(O)NHR<sub>9</sub>; NHC(O)NH<sub>2</sub>; NR<sub>9</sub>C(O)NHR<sub>9</sub>; NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>; NHC(O)OR<sub>9</sub>; NR<sub>9</sub>C(O)OR<sub>9</sub>; NHSO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; N(SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; NR<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; SR<sub>9</sub>; S(O)R<sub>9</sub>; SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> e Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, e R<sub>11</sub> é um anel não aromático de 5 ou 6 membros anelado contendo opcionalmente 1 ou 2 átomos de oxigénio, e ligado a 2 átomos de carbono adjacentes; em que heteroarilo, quando mencionado, refere-se a furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo,

tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazínilo, pirimidínilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazínilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo ou naftiridinilo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que cada um dos  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  ou  $R_7$  é, independentemente, H;  $C_{1-6}$  alquilo, ou benzilo.

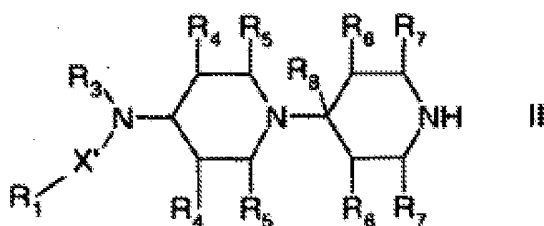
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que  $R_8$  é H;  $C_{1-6}$  alquilo, ou  $C_{2-6}$  alcenilo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é uma ligação directa ou  $-CH_2-$ .

6. Processo para a preparação de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende:

a) para a preparação de um composto de fórmula I em que X é uma ligação directa,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ou  $-CHR_9-$  e Y é  $-CO-$ .

amidar um composto de fórmula II:



em que  $R_1$  e  $R_3$  até  $R_8$  são como indicado na reivindicação 1 e  $X'$  é uma ligação directa,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CHR}_9-$

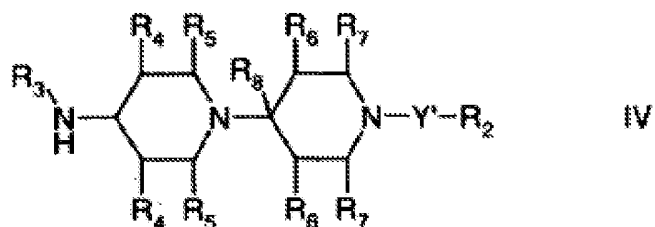
com um composto de fórmula III:



em que  $R_2$  é como definido acima,  $Y'$  é  $-\text{CO}-$  e  $A'$  é um grupo separável, por exemplo,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  ou  $\text{OH}$ ;

b) para a preparação de um composto de fórmula I em que  $X$  é  $\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CHR}_9-$  e  $Y$  é  $-\text{CO}-$ ,

fazer reagir um composto de fórmula IV:



em que  $R_2$  até  $R_8$  e  $Y'$  são como definido acima, com um composto de fórmula V:



em que  $R_1$  é como definido acima e  $X''$  é  $\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CHR}_9-$ ;

e, quando necessário, converter o composto de fórmula I resultante em forma livre na forma de sal desejada, ou vice-versa.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5, ou respectivo sal farmaceuticamente aceitável, para utilização como agente farmacêutico.

8. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou respectivo sal farmaceuticamente aceitável, associado a um diluente ou transportador farmaceuticamente aceitável para aquele.

9. Combinação farmacêutica que compreende:

- a) um primeiro agente que é um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou respectivo sal farmaceuticamente aceitável, e
- b) pelo menos um co-agente.

10. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de perturbações ou doenças seleccionadas de entre transplantação, como rejeição aguda ou crónica de homo- ou xeno-enxertos de órgãos, tecidos ou células, ou função retardada de um enxerto, doenças autoimunes, por exemplo, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia *gravis*, diabetes de tipo I ou II e as perturbações a elas associadas, vasculite, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveíte, psoríase, alopecia areata e outras, doenças alérgicas, por exemplo, asma alérgica, dermatite atópica, rinite/conjuntivite alér-

gica, dermatite alérgica de contacto, doenças inflamatórias opcionalmente com reacções subjacentes aberrantes, por exemplo, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa, asma intrínseca, lesão pulmonar inflamatória, lesão inflamatória do fígado, lesão glomerular inflamatória, aterosclerose, osteoartrite, dermatite de contacto irritante e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica, manifestações cutâneas de perturbações mediadas pelo sistema imunológico, doença inflamatória do olho, queratoconjuntivite, miocardite ou hepatite, lesão de isquemia/reperfusão, por exemplo, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia intestinal, falha renal ou choque hemorrágico, choque traumático e outros, cancro, por exemplo, tumores sólidos ou cancro linfático, como linfomas de células T ou leucemias de células T, formação de metástases ou angiogénese, doenças infecciosas, por exemplo, choque tóxico (por exemplo, induzido por super-antígenes), choque séptico, síndrome da dificuldade respiratória do adulto ou infecções virais, por exemplo, SIDA.

11. Utilização da reivindicação 10, em que a referida prevenção ou tratamento se destina a rejeição aguda ou crónica de transplantes, ou doenças inflamatórias ou autoimunes.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2009

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, 1991