

(22) Data de pedido: **2008.05.21**

(30) Prioridade(s): **2007.05.22 US 932948 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.02.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.09.07**
241/2016

(73) Titular(es):

CHEMOCENTRYX, INC.

850 MAUDE AVENUE MOUNTAIN VIEW
CALIFORNIA 94043

US

(72) Inventor(es):

LIANFA LI

PENNELL, ANDREW M. K.

PENGLIE ZHANG

US

US

US

(74) Mandatário:

FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO

AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **3-(IMIDAZOLIL)-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINAS**

(57) Resumo:

PROPORCIONAM-SE COMPOSTOS QUE ATUAM COMO ANTAGONISTAS POTENTES DO RECEPTOR CCR1 E QUE POSSUEM ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA IN VIVO. OS COMPOSTOS SÃO DERIVADOS DE 3-IMIDAZOLIL-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA E SÃO ÚTEIS EM COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, EM MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR CCR1 E COMO CONTROLES EM TESTES PARA IDENTIFICAÇÃO DE ANTAGONISTAS COMPETITIVOS DO CCR1.

RESUMO

"3-(Imidazolil)-pirazolo[3,4-b]piridinas"

Proporcionam-se compostos que atuam como antagonistas potentes do recetor CCR1 e que possuem atividade anti-inflamatória *in vivo*. Os compostos são derivados de 3-imidazolil-pirazolo[3,4-b]piridina e são úteis em composições farmacêuticas, em métodos para o tratamento de doenças mediadas por CCR1 e como controles em testes para identificação de antagonistas competitivos do CCR1.

DESCRIÇÃO**"3-(Imidazolil)-pirazolo[3,4-b]piridinas"****Antecedentes do Invento**

O presente invento proporciona compostos, composições farmacêuticas que contêm um ou mais desses compostos ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que são eficazes na inibição da ligação de várias quimiocinas, tais como MIP-1 α , leucotactina, MPlF-1 e RANTES, ao recetor CCR1. Como antagonistas ou moduladores para o recetor CCR1, os compostos e composições possuem utilidade no tratamento de doenças e condições de problemas inflamatórios e imunes.

A saúde humana depende da capacidade do corpo detetar e destruir patogenos estranhos que possam, de outro modo, retirar recursos valiosos do indivíduo e/ou induzir a doença. O sistema imunitário, que compreende leucócitos (glóbulos brancos sanguíneos (WBC): linfócitos T e B, monócitos, granulócitos macrófagos, células NK, mastócitos, células dendríticas, e células imunes derivadas (por exemplo, osteoclastos)), tecidos linfóides e vasos linfáticos, é o sistema de defesa do corpo. Para combater a infeção, os glóbulos brancos sanguíneos circulam pelo corpo para detetar patogenos. Uma vez detetado um patogeno, as células imunes inatas e as células T citotóxicas em particular são recrutadas para o local da infeção para destruir o patogeno. As quimiocinas atuam como sinalizadores moleculares para o recrutamento e ativação de células imunes, tais como linfócitos, monócitos e granulócitos, identificando locais onde existem patogenos.

Contrariamente à regulação de patogenos do sistema imunitário, pode desenvolver-se uma certa sinalização inadequada de quimiocina e atribuiu-se ao dispor ou ao prolongar de distúrbios inflamatórios, tais como artrite reumatóide, esclerose múltipla e outros. Por exemplo, na artrite reumatóide, a acumulação desregulada de quimiocina nas articulações ósseas atrai e ativa macrófagos e células T infiltradas. As atividades dessas células induzem a proliferação de células sinoviais que conduzem, pelo menos em parte, a inflamação e a eventual perda óssea e de cartilagem

(ver, DeVries, M.E., *et al.*, *Semin Immunol* 11(2):95-104 (1999)). Um elemento distintivo de algumas doenças desmielinizantes como a esclerose múltipla é o recrutamento de monócitos/ macrófagos e células T mediado por quimiocinas para o sistema nervoso central (ver, Kennedy, *et al.*, *J. Clin. Immunol.* 19(5):273-279 (1999)). O recrutamento de quimiocina de glóbulos brancos sanguíneos destrutivos para transplantes foi implicado na sua subsequente rejeição. Ver, DeVries, M.E., *et al.*, *ibid.* Dado que as quimiocinas desempenham um papel fulcral na inflamação e no desenvolvimento de linfócitos, a capacidade de manipular especificamente a sua atividade tem um enorme impacto na melhoria e combate de doenças que vulgarmente não têm nenhum tratamento satisfatório. Também, a rejeição de transplantes pode ser minimizada sem os efeitos generalizados e complicados de fármacos imunossupressores dispendiosos.

As quimiocinas, um grupo de mais de 40 pequenos péptidos (7-10 kD), ligam recetores expressos principalmente em glóbulos brancos sanguíneos ou em células derivadas imunes, e sinalizam através de cascatas de sinalização de proteína G acoplada para mediar as suas funções quimioatratórias e quimioestimulantes. Os recetores podem ligar mais do que um ligando; por exemplo, o recetor CCR1 liga RANTES (normalmente expressa e segregada por células T, regulada na ativação), MIP-1 α (proteína inflamatória de macrófagos), MPIF-1/CK β 8, e quimiocinas de leucotactina (entre outras com menores afinidades). Até à data conhecem-se 24 recetores de quimiocina. O número absoluto de quimiocinas, recetores de ligação a vários ligandos e diferentes perfis de recetores nas células imunes permitem respostas imunes específicas e rigorosamente controladas. Ver, Rossi, *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.* 18(1):217-242 (2000). A atividade das quimiocinas pode ser controlada através da modulação dos seus recetores correspondentes, tratando doenças inflamatórias e imunológicas relacionadas e permitindo os transplantes de órgãos e de tecidos.

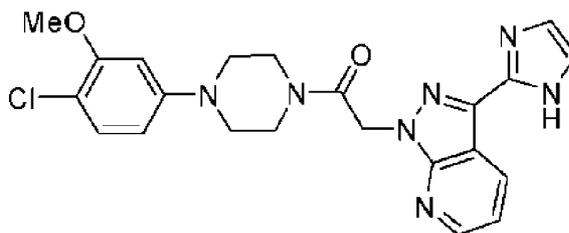
O recetor CCR1 e os seus ligandos quimiocinas, incluindo, por exemplo, MIP-1 α , MPIF-1/CK β 8, leucotactina e RANTES, representam importantes alvos terapêuticos (ver, Saeki, *et al.*, *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)) uma vez que foram implicados na artrite reumatoide, rejeição de transplantes (ver, DeVries, M.E., *et al.*, *ibid*) e esclerose

múltipla (ver, Fischer, *et al.*, J Neuroimmunol. 110(1-2):195-208 (2000); Izikson, *et al.*, J. Exp. Med 192(7):1075-1080 (2000); e Rottman, *et al.*, Eur. J. Immunol. 30(8):2372-2377 (2000). De facto, descobriram-se anticorpos bloqueadores de função, ligandos de recetor de quimiocina modificados e pequenos compostos orgânicos, alguns dos quais demonstraram prevenir ou tratar com sucesso algumas doenças mediadas por quimiocinas, (revisto em Rossi, *et al.*, *ibid.*). Curiosamente, num modelo experimental de artrite reumatoide, o desenvolvimento da doença diminui quando se administra um ligando RANTES modificado, bloqueador de sinalização (ver, Plater-Zyberk, *et al.*, Immunol Lett. 57(1-3):117-120 (1997)). Embora as terapias com anticorpo bloqueador de função e com pequenos péptidos sejam promissoras, estas sofrem de riscos de degradação, tempos de semivida extremamente curtos uma vez administrados, e custos proibitivos de desenvolvimento e fabrico, característicos da maioria das proteínas. São preferíveis os pequenos compostos orgânicos, uma vez que possuem frequentemente tempos de semivida mais longos *in vivo*, requerem menos doses para serem eficazes, podem frequentemente ser administrados oralmente e, conseqüentemente, são menos dispendiosos. Anteriormente descreveram-se alguns antagonistas orgânicos de CCR1 (ver, Hesselgesser, *et al.*, J. Biol. Chem. 273(25):15687-15692 (1998); Ng, *et al.*, J. Med. Chem. 42(22):4680-4694 (1999); Liang, *et al.*, J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000); e Liang, *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 389(1):41-49 (2000)). Face à eficácia demonstrada no tratamento de doença em modelos animais (ver, Liang, *et al.*, J. Biol. Chem. 275(25):19000-19008 (2000)), continuou-se a investigação para identificar compostos adicionais que possam ser usados no tratamento de doenças mediadas por sinalização de CCR1.

O pedido WO 2008/147822 descreve compostos de azaindole que atuam como antagonistas potentes do recetor CCR1. A patente US 2007/0010524 descreve também alguns compostos de azaindole que podem atuar como antagonistas do recetor CCR1.

Breve Sumário do Invento

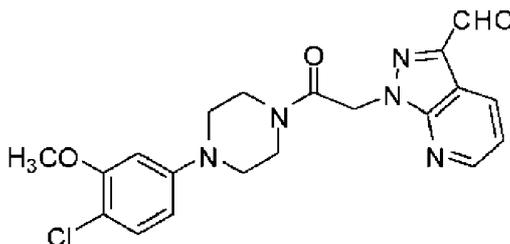
O presente invento refere-se a um composto possuindo a fórmula:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável, hidrato ou N-óxido.

Para além do composto aqui proporcionado, o presente invento proporciona ainda uma composição farmacêutica contendo o composto, assim como a utilização do composto, principalmente para tratar doenças associadas à atividade de sinalização de CCR1, CCR2 e/ou CCR3. O invento refere-se também a um método de preparação do composto do invento, compreendendo o referido método:

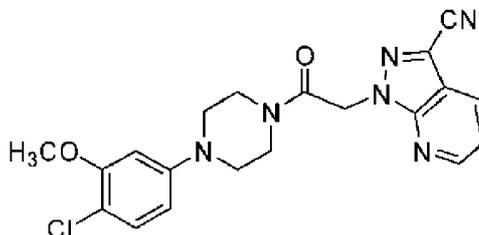
(a) o contacto de um composto possuindo a fórmula:



com um reagente que forma imidazole em condições suficientes para formar o composto do presente invento.

O invento refere-se também a um método para a preparação do composto do invento, compreendendo o referido método:

(a) o contacto de um composto possuindo a fórmula:



com etilenodiamina para formar um produto de imidazolina;

e

(b) a oxidação do referido produto de imidazolina para formar o composto do invento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

I. Abreviaturas e Definições

"Grupo protetor" refere-se a uma porção, exceto grupos alquilo, que quando ligada a um grupo reativo numa molécula, mascara, reduz ou previne essa reatividade. Exemplos de grupos protetores podem ser encontrados em T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Syntheses*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1999, e Harrison and Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996), que são aqui incorporados por referência na sua íntegra. Grupos protetores de hidroxil representativos incluem grupos acilo, éteres benzílicos e tritílicos, éteres tetra-hidropiranílicos, éteres trialkilsilílicos e éteres alílicos. Grupos protetores de amina representativos incluem grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benziloxicarbonilo (CBZ), *t*-butoxicarbonilo (BOC), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililetanossulfonilo (SES), tritilo e tritilo substituído, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), nitroveratrilocarbonilo (NVOC), e outros do género.

"Reagente de acoplamento de aminoácidos" refere-se a um reagente como o HBTU (hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurónio), etc., que reagirá com o grupo ácido carboxílico de um aminoácido para formar um composto intermediário ativado que pode ser usado na condensação com uma vasta variedade de nucleófilos, por exemplo, aminas, álcoois e tióis, para produzir outros grupos ésteres, tioésteres ou amidas.

A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" destina-se a incluir sais do composto ativo que são preparados com ácidos ou bases relativamente não tóxicos, dependendo dos substituintes em particular. Quando um composto, como o composto do presente invento, contém funcionalidades relativamente ácidas, podem-se obter sais de adição de bases por contacto entre a forma neutra de um desses compostos com uma quantidade suficiente da base desejada, quer pura ou num solvente inerte adequado. Exemplos de sais que derivam de bases inorgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem os de

alumínio, amónio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e outros do género. Os sais que derivam de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amins primárias, secundárias e terciárias, incluindo amins substituídas, amins cíclicas, amins naturais e outras do género, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e outras do género. Quando um composto, como o composto do presente invento, contém funcionalidades relativamente básicas, podem-se obter sais de adição de ácido por contacto entre a forma neutra desses compostos com uma quantidade suficiente do ácido desejado, quer puro quer num solvente inerte adequado. Exemplos de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem os que derivam de ácidos inorgânicos como os ácidos clorídrico, bromídrico, nítrico, carbónico, mono-hidrogenocarbónico, fosfórico, mono-hidrogenofosfórico, di-hidrogenofosfórico, sulfúrico, mono-hidrogenossulfúrico, iodídrico, ou fosforoso e outros do género, assim como os sais que derivam de ácidos orgânicos relativamente não tóxicos como o acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benzenossulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanossulfónico e outros do género. Estão também incluídos os sais de aminoácidos como o arginato e outros do género, e sais de ácidos orgânicos como os ácidos glucurónico ou galactunórico e outros semelhantes (ver, por exemplo, Berge, S.M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19).

A forma neutra do composto pode ser regenerada por contacto do sal com uma base ou um ácido e isolando o composto progenie num modo convencional. A forma progenie do composto difere das várias formas de sal em determinadas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas caso contrário os sais são equivalentes à forma progenie do composto para os fins do presente invento.

Para além das formas salinas, o presente invento descreve o composto numa forma de pró-fármaco. Os pró-fármacos do composto sofrem facilmente alterações químicas em condições fisiológicas para proporcionarem o composto do presente invento. Também, os pró-fármacos podem ser convertidos no composto do presente invento por métodos químicos ou bioquímicos num ambiente *ex vivo*. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser convertidos lentamente no composto do presente invento quando colocadas num reservatório de penso transdérmico com uma enzima ou um reagente químico adequado.

O composto do presente invento pode existir em formas não solvatadas, assim como em formas solvatadas, incluindo as formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas são equivalentes às formas não solvatadas e destinam-se a ser incluídas no âmbito do presente invento. O composto do presente invento pode existir em múltiplas formas cristalinas ou amorfas. Em geral, todas as formas físicas são equivalentes para as utilizações contempladas pelo presente invento e destinam-se a estar no âmbito do presente invento.

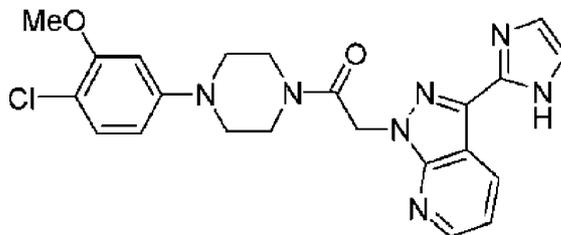
O composto do presente invento possui ligações duplas; os racematos e os diastereoisómeros destinam-se a ser incluídos no âmbito do presente invento. O composto do presente invento pode também conter proporções não naturais de isótopos atômicos num ou mais átomos que constituem esses compostos. Por exemplo, o composto pode ser radiomarcados com isótopos radioativos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C). Todas as variações isotópicas do composto do presente invento, quer sejam ou não radioativas, destinam-se a ser incluídas no âmbito do presente invento.

II. Geral

O presente invento resulta da verificação de que o composto do invento atua como potente antagonista do recetor CCR1. Este composto possui uma atividade anti-inflamatória *in vivo* e possui propriedades farmacocinéticas superiores. Consequentemente, o composto aqui proporcionado é útil em composições farmacêuticas e destina-se a ser usado em métodos para o tratamento de doenças mediadas por CCR1, e como

controles em testes de identificação de antagonistas competitivos do CCR1.

O composto do invento possui a seguinte estrutura:



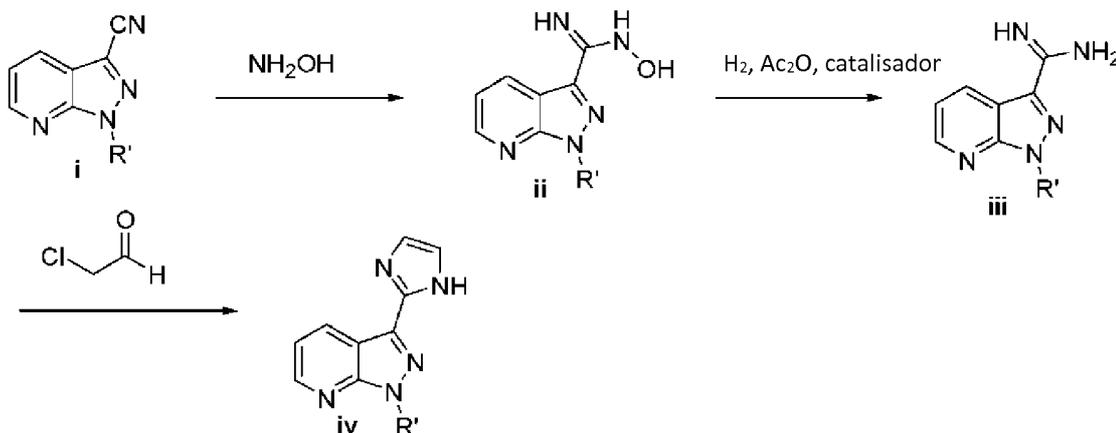
O composto do invento é: 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]-piridin-1-il]-etanona.

Preparação de Compostos

Os esquemas a seguir proporcionam determinadas vias de síntese que podem ser seguidas para chegar ao composto do presente invento. Outras vias ou alterações das vias apresentadas abaixo seriam bastante evidentes para um perito na especialidade e encontram-se no âmbito do presente invento.

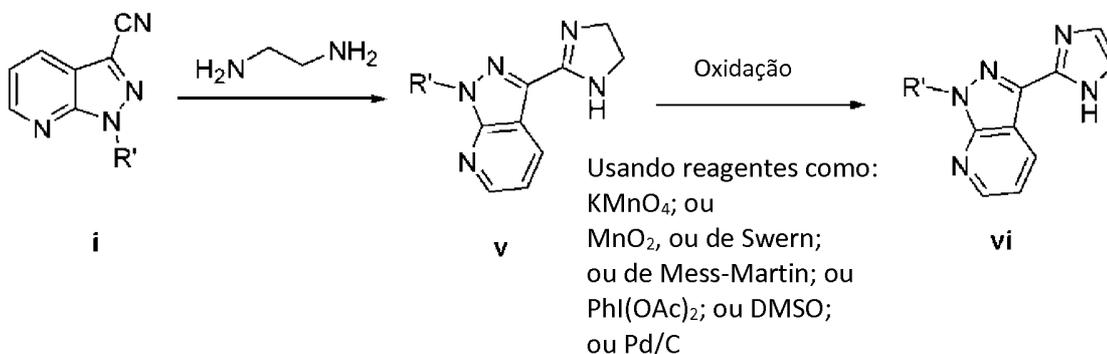
O Esquema 1 ilustra a síntese de pirazolo[3,4-b]piridinas substituídas com 3-imidazolilo. R' representa um substituinte não interferente, tal como, por exemplo, um grupo protetor, ou um éster de carboxi. Conforme apresentado no Esquema 1, a reação de NH_2OH com 3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina **(i)** proporcionará o composto hidroxilamidina **(ii)**. A redução de **(ii)** usando gás hidrogénio e um catalisador (e.g., Pd/C ou Pd(OH)₂) produzirá o produto amidina **(iii)**. A ciclização de **(iii)** por tratamento com cloroacetaldeído produzirá o produto imidazole **(iv)**.

Esquema 1

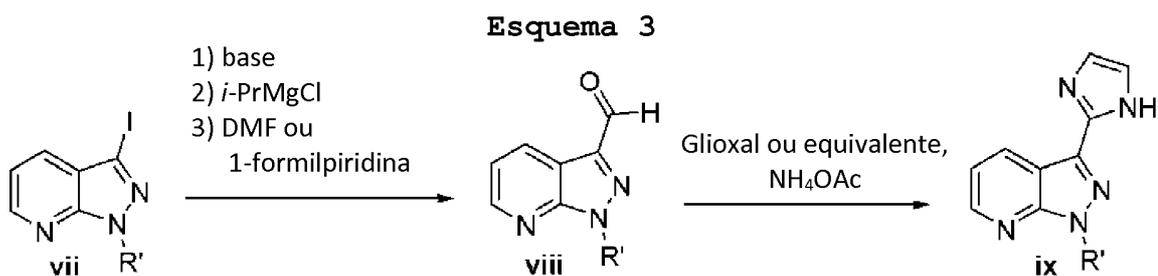


O Esquema 2 ilustra a síntese de pirazolo[3,4-b]piridinas substituídas com 3-imidazolilo. R' representa um substituinte não interferente, tal como, por exemplo, um grupo protetor, ou um éster de carboxi. No Esquema 2, a reação de 3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridina com etilenodiamina produz o produto de imidazolina cíclico (**v**), que na oxidação produzirá o imidazole (**vi**).

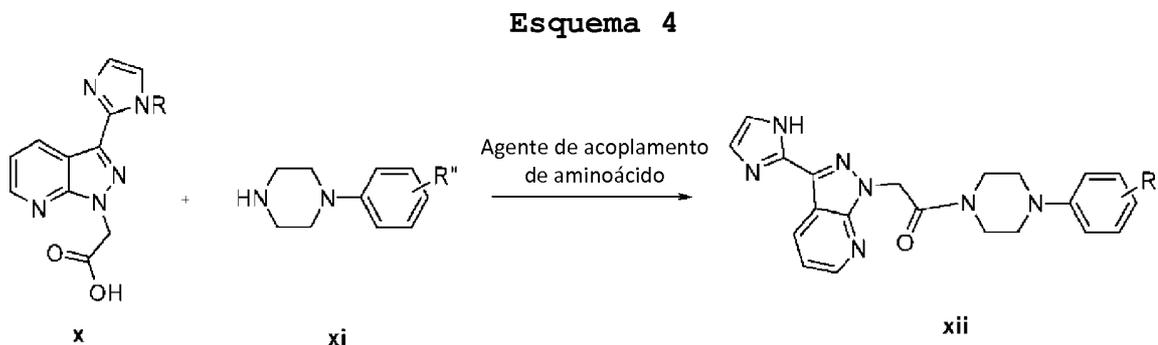
Esquema 2



O Esquema 3 ilustra a síntese de pirazolo[3,4-b]piridinas substituídas com 3-imidazolilo. R' representa um substituinte não interferente, tal como, por exemplo, um grupo protetor, ou um éster de carboxi, ou o restante do composto de fórmula I (ver também Exemplo 18). Conforme apresentado no Esquema 3, usando um processo de transmetalção, a 3-iodo-pirazolo[3,4-b]piridina (**vii**) pode ser convertida em 3-formil-pirazolo[3,4-b]piridina (**viii**) que, por tratamento com glioxal, cicliza para formar 3-imidazolil-pirazolo[3,4]piridina (**ix**).



O procedimento de acoplamento de aminoácidos que pode ser usado para formar compostos do invento está ilustrado no Esquema 4. No esquema 4, R, R'' representam substituintes não interferentes. O composto do invento pode ser preparado, por exemplo, acoplado um derivado de ácido carboxílico de uma 3-imidazolil-pirazolo[3,4-*b*]piridina (**x**) com um derivado de piperazina (**xi**), usando qualquer reagente de acoplamento de aminoácidos (e.g., HBTU, HATU, pyBOP, etc.) para formar uma 3-imidazolil-pirazolo[3,4-*b*]piridina **xii**.



III. Composições Farmacêuticas

Para além dos compostos proporcionados anteriormente, as composições para modular a atividade de CCR1, CCR2 e CCR3 em seres humanos e animais conterão tipicamente um transportador ou diluente farmacêutico.

O termo "composição" como é aqui usado destina-se a englobar um produto compreendendo os componentes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos componentes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmaceuticamente aceitável" entenda-se que o transportador,

diluyente ou excipiente deve ser compatível com os outros componentes da formulação e não ser prejudicial para o seu recetor.

As composições farmacêuticas para a administração do composto do invento devem estar presentes convenientemente em formas de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na especialidade de farmácia e entrega de fármacos. Todos os métodos incluem o passo de promover a associação do princípio ativo com o transportador que constitui um ou mais componentes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas pela associação uniforme e íntima do princípio ativo com um transportador líquido ou um transportador sólido finamente dividido ou ambos e, depois, se necessário, dando forma ao produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica o composto ativo objeto é incluído numa quantidade suficiente para produzir o efeito desejado no processo ou condição das doenças.

As composições farmacêuticas contendo o princípio ativo podem estar numa forma adequada a utilização oral, por exemplo, na forma de comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões e autoemulsões como descrito na Patente dos E.U.A. n.º 6451339, cápsulas duras ou moles, xaropes, elixires, soluções, penso bucal, gel oral, pastilha mastigável, comprimidos mastigáveis, pós efervescentes e comprimidos efervescentes. As composições destinadas a utilização oral podem ser preparadas em conformidade com qualquer método conhecido na especialidade para o fabrico de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes antioxidantes e conservantes, para proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e apetecíveis. Os comprimidos contêm o princípio ativo misturado com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis que se adequam ao fabrico de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como celulose, dióxido de silício, óxido de alumínio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, glucose, manitol, sorbitol, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desagregação, por exemplo, amido de milho ou ácido

algínico; agentes aglutinantes, por exemplo PVP, celulose, PEG, amido, gelatina ou goma-arábica e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos, entericamente ou de outro modo, por técnicas conhecidas, para retardar a desagregação e absorção no trato gastrointestinal e proporcionar assim uma ação sustentada durante um período de tempo maior. Por exemplo, pode ser usado um material retardador como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo. Estes podem também ser revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes dos E.U.A. N.ºs 4256108, 4166452 e 4265874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para controlar a libertação

As formulações para utilização oral podem também estar presentes na forma de cápsulas de gelatina dura, onde o princípio ativo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou na forma de cápsulas de gelatina mole onde o princípio ativo está misturado com água ou num meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite. Também, as emulsões podem ser preparadas com um componente imiscível em água tal como óleos e estabilizadas com tensioativos como os monodiglicerídeos, ésteres de PEG e outros do género.

As suspensões aquosas contêm os materiais ativos misturados com excipientes adequados ao fabrico de suspensões aquosas. Esses excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma adragante e goma-arábica; os agentes de dispersão ou humectantes podem ser fosfatido natural, por exemplo lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol como o monooleato de polioxietileno-sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo o monooleato de polietileno-sorbitano. As

suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de etilo ou de n-propilo, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes e um ou mais agentes edulcorantes, tais como a sucrose ou a sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do princípio ativo num óleo vegetal, por exemplo óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral como a parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Podem ser adicionados agentes edulcorantes como os apresentados atrás e agentes aromatizantes para proporcionar uma preparação oral apetecível ao paladar. Essas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante como o ácido ascórbico.

Os pós e grânulos dispersáveis adequados à preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o princípio ativo misturado com um agente dispersante ou humectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes ou humectantes e os agentes de suspensão adequados são exemplificados pelos já mencionados atrás. Podem também estar presentes excipientes adicionais, por exemplo agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas do invento podem estar também na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou suas misturas. Os agentes emulsivos adequados podem ser gomas naturais, por exemplo goma-arábica ou goma adragante, fosfatidos naturais, por exemplo soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. As emulsões podem conter também agentes edulcorantes e aromatizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sucrose. Essas formulações podem também conter um

demulcente, um conservante e agentes aromatizantes e corantes. As soluções orais podem ser preparadas em combinação com, por exemplo, ciclodextrina, PEG e tensioativos.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada em conformidade com a técnica conhecida usando os agentes dispersantes ou humectantes e os agentes de suspensão adequados mencionados atrás. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados encontram-se a água, a solução de Ringer e a solução isotónica de cloreto de sódio. Também, são usados convencionalmente óleos fixos, estéreis, como solvente ou meio de suspensão. Para esse fim pode ser usada qualquer mistura de óleos fixos incluindo monoglicerídeos ou diglicerídeos sintéticos. Para além disso, ácidos gordos como o ácido oleico têm utilização na preparação de injetáveis.

O composto do presente invento pode ser também administrado sob a forma de supositórios para administração retal do fármaco. Essas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido às temperaturas normais mas líquido à temperatura retal e portanto fundirá no reto para libertar o fármaco. Esses materiais incluem a manteiga de cacau e polietilenoglicóis. Adicionalmente, os compostos podem ser administrados via entrega ocular por meio de soluções ou pomadas. Mais ainda, a entrega transdérmica dos compostos objeto pode ser conseguida através de pensos iontoforéticos e outros do género. Para a utilização tópica utilizam-se cremes, pomadas, geleias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos do presente invento. Como é aqui utilizada, aplicação tópica pretende também incluir a utilização de elixires orais e gargarejos.

O composto do invento pode ser formulado para depósito num dispositivo médico, que pode incluir qualquer um de uma variedade de enxertos convencionais, *stents*, incluindo endopróteses, cateteres, balões, cestos ou outros dispositivos que podem ser colocados ou implantados permanentemente no lúmen

corporal. Como exemplo particular, seria desejável ter dispositivos e métodos que pudessem entregar o composto do invento na região de um corpo tratado por técnica intervencionista.

Numa concretização exemplificativa, o agente inibidor deste invento pode ser depositado num dispositivo médico, tal como um *stent*, e entregue no local de tratamento para o tratamento de uma porção do corpo.

Usaram-se os *stents* como veículos de entrega de agentes terapêuticos (i.e., fármacos). Os *stents* intravasculares são geralmente implantados de modo permanente na coronária ou vasos periféricos. As concepções de *stents* incluem as das Patentes dos E.U.A. N.ºs 4733655 (Palmaz), 4800882 (Gianturco) ou 4886062 (Wiktor). Essas concepções incluem *stents* metálicos e poliméricos, assim como *stents* autoexpansíveis e expansíveis por balão. Os *stents* podem também ser usados para a entrega de um fármaco no local de contacto com a vasculatura, como divulgado na Patente dos E.U.A. N.º 5102417 (Palmaz) e nos Pedidos de Internacionais Patente N.ºs WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) e WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), Patente dos E.U.A. N.º 5419760 (Narciso, Jr.) e Patente dos E.U.A. N.º 5429634 (Narciso, Jr.), por exemplo. Usaram-se os *stents* para a entrega de vírus à parede de um lúmen para a entrega de genes, como divulgado no Pedido de Patente dos E.U.A. de N.º de série 5833651 (Donovan *et al.*).

O termo "depositado" significa que o agente inibidor é revestido, adsorvido, colocado ou incorporado de outra forma no dispositivo por métodos conhecidos na especialidade. Por exemplo, o agente inibidor pode ser impregnado e libertado a partir do interior ("tipo matriz") ou pode ser circundado e libertado através de materiais poliméricos ("tipo reservatório") que revestem ou cobrem o dispositivo médico. No último exemplo, o agente inibidor pode ser aprisionado nos materiais poliméricos ou acoplado aos materiais poliméricos usando uma ou mais técnicas para produzir esses materiais conhecidas na especialidade. Noutras formulações, o agente inibidor pode ser ligado à superfície do dispositivo médico sem necessidade de um revestimento por meio de ligações removíveis e libertado com tempo, pode ser removido por

processos químicos ou mecânicos ativos, ou estão sob uma forma permanentemente imobilizada que apresenta o agente inibidor no local de implantação.

Numa concretização, o agente inibidor pode ser incorporado com composições poliméricas durante a formação de revestimentos biocompatíveis para dispositivos médicos, tais como *stents*. Os revestimentos produzidos a partir desses componentes são normalmente homogêneos e são úteis para revestir muitos dispositivos concebidos para implantação.

O polímero pode ser um polímero bioestável ou bioabsorvível dependendo da taxa de libertação desejada ou do grau de estabilidade do polímero desejada, mas para esta concretização prefere-se um polímero bioabsorvível uma vez que, ao contrário de um polímero bioestável, não estará presente muito tempo após o implante para causar qualquer resposta local crónica adversa. Os polímeros bioabsorvíveis que podem ser utilizados incluem, sem que a esses se limitem, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(lactido-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxi-butilato), poli(hidroxi-butilato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianidrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-lactido) (PLA), poli(L-lactido) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (e.g., PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos e biomoléculas tais como fibrina, fibrinogénio, celulose, amido, colagénio e ácido hialurónico, poliepsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxi-butilico, poliortoésteres, poliacetais, polidi-hidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de bloco anfipáticos ou reticulados de hidrogéis, e outros polímeros bioabsorvíveis adequados conhecidos na especialidade. Também podem ser usados polímeros bioestáveis com uma resposta tecidual crónica relativamente baixa, tais como os poliuretanos, silicones e poliésteres, e podem ser usados também outros polímeros se puderem ser dissolvidos e curados ou polimerizados no dispositivo médico, tais como poliolefinas, poli-isobutileno

e copolímeros etileno-alfaolefina; polímeros e copolímeros acrílicos, polímeros e copolímeros de halogeneto de vinilo, tais como cloreto de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres polivinílicos, tais como éter polivinilmetílico; halogenetos de polivinilideno, tais como fluoreto de polivinilideno e cloreto de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinilcetonas; aromáticos de polivinilo, tais como polistireno, ésteres de polivinilo, tais como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros vinilo uns com os outros e olefinas, tais como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS e copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; poli-hidroxi-propil-metacrilamida-fenol; poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol; polióxido de etileno-polilisina substituído com resíduos de palmitoílo; poliamidas, tais como Nylon 66 e policaprolactama; resinas alquilo, policarbonatos; polioximetilenos; poli-imidas; poliéteres; resinas epóxi, poliuretanos; rayon; rayon-triacetato; celulose, acetato de celulose, butirato de celulose; acetato butirato de celulose; celofano; nitrato de celulose; propionato de celulose; éteres de celulose; e carboximetilcelulose.

Os polímeros e as matrizes poliméricas semipermeáveis podem ser formados em artigos moldados, tais como válvulas, *stents*, tubos, próteses e outros do género.

Numa concretização do invento, o agente inibidor do invento é acoplado a um polímero ou a uma matriz polimérica semipermeável formada sob a forma de um dispositivo *stent* ou endoprótese.

Normalmente os polímeros são aplicados na superfície de um dispositivo implantável por revestimento rotativo, imersão ou pulverização. Podem também ser utilizados outros métodos conhecidos na especialidade para este fim. Os métodos de pulverização incluem os métodos tradicionais, assim como as técnicas de microdeposição com um distribuidor tipo jacto de tinta. Para além disso, um polímero pode ser depositado sobre um dispositivo implantável usando foto-padronização para colocar o polímero apenas sobre porções específicas do dispositivo. Esta forma de revestir o dispositivo proporciona

uma camada uniforme em torno do dispositivo, o que permite melhor difusão de vários analitos através do revestimento do dispositivo.

Em concretizações preferidas do invento, o agente inibidor é formulado para se libertar do revestimento polimérico para o meio no qual o dispositivo médico está colocado. De preferência, o agente inibidor é libertado de modo controlado durante um período de tempo prolongado (e.g., meses) usando pelo menos uma de várias técnicas bastante conhecidas que envolve portadores ou camadas de polímero para controlar a eluição. Algumas dessas técnicas foram previamente descritas no Pedido de Patente dos E.U.A. 2004/0243225A1.

Para além disso, conforme está descrito por exemplo na Patente dos E.U.A. N.º 6770729, os reagentes e as condições reacionais das composições poliméricas podem ser manipulados para que a libertação de agente inibidor a partir do revestimento polimérico possa ser controlada. Por exemplo, o coeficiente de difusão do ou dos vários revestimentos poliméricos pode ser modulado para controlar a libertação de agente inibidor a partir do revestimento polimérico. Numa variação sobre este tema, o coeficiente de difusão do ou dos vários revestimentos poliméricos pode ser controlado para modular a capacidade de um analito presente no meio no qual o dispositivo médico está colocado (e.g. um analito que facilita a quebra ou hidrólise de alguma porção do polímero) para aceder um ou mais componentes na composição polimérica (e por exemplo, modular assim a libertação do agente inibidor a partir do revestimento polimérico). Uma outra concretização do invento, ainda, inclui um dispositivo possuindo uma multiplicidade de revestimentos poliméricos, cada um possuindo uma multiplicidade de coeficientes de difusão. Nessas concretizações do invento, a libertação do agente inibidor a partir do revestimento polimérico pode ser modulada pela multiplicidade de revestimentos poliméricos.

Numa ainda outra concretização do invento, a libertação de agente inibidor a partir do revestimento polimérico é controlada modulando uma ou mais das propriedades da composição polimérica, tal como a presença de um ou mais compostos endógenos ou exógenos ou, em alternativa, o pH da composição

polimérica. Por exemplo, determinadas composições poliméricas podem ser concebidas para libertar um agente inibidor em resposta a uma diminuição no pH da composição polimérica. Em alternativa, determinadas composições poliméricas podem ser concebidas para libertar o agente inibidor em resposta à presença de peróxido de hidrogénio.

IV. Métodos de tratamento de Doenças Moduladas por CCR1, CCR2 e/ou CCR3

Ainda num outro aspeto, o presente invento proporciona um composto para usar em métodos de tratamento de condições ou doenças mediadas por CCR1, CCR2 e/ou CCR3 por administração a um sujeito que tenha uma dessas doenças ou condições uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto. "Sujeito" é aqui definido de modo a incluir animais tais como mamíferos, incluindo, sem que a esses se limite, primatas (e.g., seres humanos), vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, coelhos, ratinhos, ratos e outros do género.

O CCR1 proporciona um alvo para interferir com, ou promover, aspetos específicos de funções das células imunes, ou mais genericamente, com funções associadas à expressão de CCR1 numa vasta gama de tipos de células num mamífero, como um humano. Os compostos que inibem o CCR1 são particularmente úteis para modular a função de monócitos, macrófagos, linfócitos, granulócitos, células NK, mastócitos, células dendríticas e determinadas células derivadas imunes (por exemplo, osteoclastos) para fins terapêuticos. Consequentemente, o presente invento refere-se a um composto que é útil na prevenção e/ou tratamento de uma vasta variedade de distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras (ver, Saeki, *et al.*, *Current Pharmaceutical Design* 9:1201-1208 (2003)).

Por exemplo, um presente composto que inibe uma ou mais funções de CCR1 pode ser administrado para inibir (i.e., reduzir ou prevenir) inflamação ou infiltração celular associada a um distúrbio imune. Como consequência, podem ser inibidos um ou mais processos inflamatórios, tais como migração ou infiltração de leucócitos, quimiotaxia, exocitose (e.g., de enzimas, histamina) ou libertação de mediador inflamatório. Por exemplo, a infiltração de monócitos num local inflamatório

(e.g., uma articulação afetada em artrite, ou no SNC em EM) pode ser inibida em conformidade com o presente método.

Analogamente, um presente composto que promove uma ou mais funções de CCR1 é administrado para estimular (induzir ou potenciar) uma resposta inflamatória, tal como a emigração de leucócitos, quimiotaxia, exocitose (e.g., de enzimas, histamina) ou libertação de mediador inflamatório, resultando na estimulação benéfica de processos inflamatórios. Por exemplo, os monócitos podem ser recrutados para combater infeções bacterianas.

As doenças e condições associadas a inflamação, distúrbios imunes e infeções podem ser tratadas usando o método do presente invento. Numa concretização preferida, a doença ou condição é uma em que as ações de células imunes tais como monócitos, macrófagos, linfócitos, granulócitos, células NK, mastócitos, células dendríticas ou determinadas células derivadas imunes (por exemplo, osteoclastos) são para ser inibidas ou promovidas, para modular a resposta inflamatória ou autoimune.

Num grupo de concretizações, doenças e condições, incluindo doenças crónicas, de seres humanos ou de outras espécies, podem ser tratadas com moduladores da função de CCR1, CCR2 ou CCR3. Essas doenças e condições incluem: (1) doenças alérgicas tais como respostas de anafilaxia sistémica ou de hipersensibilidade, alergias a fármacos, alergias a picadas de inseto e alergias alimentares, (2) doenças intestinais inflamatórias, tais como a Doença de Crohn, colite ulcerativa, ileíte e enterite, (3) vaginite, (4) psoríase e dermatoses inflamatórias tais como dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, urticaria e prurido, (5) vasculite, (6) espondiloartropatia, (7) escleroderma, (8) asma e doenças alérgicas respiratórias tais como asma, asma alérgica, rinite alérgica, doenças de hipersensibilidade pulmonar e outras do género, (9) doenças autoimunes, tais como fibromialgia, escleroderma, espondilite anquilosante, AR juvenil, doença de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artrite de Takayasu, artrite reumatoide, artrite psoriática, osteoartrite, artrite poliarticular, esclerose múltipla, lúpus eritematoso

sistémico, diabetes tipo I, diabetes tipo II, diabetes tipo I (aparecimento recente), neurite ótica, glomerulonefrite, e outros do género, (10) rejeição de implantes incluindo rejeição de aloenxertos e doença de enxerto-contra-hospedeiro aguda e crónica, (11) fibrose (e.g., fibrose pulmonar, (i.e. fibrose pulmonar idiopática, fibrose pulmonar intersticial), fibrose associada a doença renal terminal, fibrose causada por radiação, fibrose tubulointersticial, fibrose subepitelial, escleroderma (esclerose sistémica progressiva), fibrose hepática (incluindo a causada por hepatite alcoólica ou viral), cirrose primária e secundária, (12) inflamação pulmonar aguda e crónica (doença obstrutiva pulmonar crónica, bronquite crónica, síndrome de insuficiência respiratória no adulto, síndrome de deficiência respiratória infantil, alveolite complexa imune) e (13) outras doenças nas quais as respostas inflamatórias indesejadas ou os distúrbios imunes são para ser inibidos, tais como doença cardiovascular incluindo aterosclerose, inflamação vascular resultante de transplante tecidual ou durante restenose (incluindo, sem que a esses se limite, restenose a seguir a angioplastia e/ou inserção de *stent*), outras condições inflamatórias agudas e crónicas tais como miosite, doenças neurodegenerativas (e.g., doença de Alzheimer), encefalite, meningite, hepatite, nefrite, sepsia, sarcoidose, conjuntivite alérgica, otite, sinusite, inflamação sinovial causada por artroscopia, hiperuremia, traumatismo, danos de reperfusão isquémica, poliose nasal, pré-eclâmpsia, líquen plano oral, síndrome de Guillina-Barre, doenças granulomatosas, condições associadas à produção de leptina, síndrome de Behcet e gota e em aplicações de cicatrização de ferimentos, (14) alergias alimentares imunomediadas tal como a doença celíaca.

Num outro grupo de concretizações, as doenças ou condições podem ser tratadas com moduladores da função de CCR1. Os exemplos de doenças a tratar com moduladores da função de CCR1 incluem cancros (primários e metastáticos) (e.g., mieloma múltiplo; Hata, H., *Leukemia & Lymphoma*, 2005, 46(7); 967-972), doenças cardiovasculares, doenças nas quais a angiogénese e a neovascularização desempenham um papel importante (doenças neoplásicas, retinopatia e degenerescência macular), doenças infecciosas (infeções virais, e.g. infeções por HIV, e infeções bacterianas) e doenças imunossupressoras

tais como condições de transplante de órgãos e condições de transplante cutâneo. A expressão "condições de transplante de órgãos" destina-se a incluir as condições de transplante de medula óssea e condições de transplante de órgãos sólidos (e.g., rim, fígado, pulmão, coração, pâncreas ou suas combinações).

As composições farmacêuticas deste invento podem também inibir a produção de metaloproteinases e citocinas nos locais inflamatórios, quer diretamente, quer indiretamente (como consequência da diminuição da infiltração celular), proporcionando assim benefícios para as doenças ou condições relacionadas com essas citocinas.

O composto do presente invento é, subsequentemente, útil na prevenção e tratamento de uma vasta variedade de distúrbios e doenças inflamatórias e imunorreguladoras.

Dependendo da doença a tratar e da condição do sujeito, o composto do presente invento pode ser administrado por via oral, parentérica (e.g., injeção ou infusão intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, injeção ou implante subcutâneo), por pulverização de inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou vias normais de administração e podem ser formulados, isoladamente ou juntos, em formulações de unidade de dosagem adequadas contendo transportadores, adjuvantes e veículos convencionais, não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis, adequados a cada via de administração.

No tratamento ou prevenção de condições que requerem a modulação de receptores de quimiocina, um nível de dosagem adequada será geralmente cerca de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente por dia que pode ser administrada em dose única ou em várias doses. De preferência, o nível de dosagem será cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg diários; com maior preferência cerca de 0,05 a cerca de 10 mg/kg diários. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 25 mg/kg diários, cerca de 0,05 a 10 mg/kg diários, ou cerca de 0,1 a 5 mg/kg diários. Neste intervalo, a dosagem pode ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 ou de 0,5 a 5,0 mg/kg diários. Para administração oral, proporcionam-se as composições

preferencialmente na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do princípio ativo, em particular 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, e 1000,0 miligramas do princípio ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a tratar. O composto pode ser administrado num regime de 1 a 4 vezes por dia, de preferência, uma a duas vezes por dia.

Compreender-se-á, no entanto, que o nível de dosagem específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente em particular variará e dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto, a estabilidade metabólica e a duração da ação desse composto, a idade, peso corporal, características hereditárias, estado de saúde geral, sexo e dieta do sujeito, assim como do modo e do tempo de administração, velocidade de excreção, combinação de fármacos e gravidade da condição particular do sujeito submetido a terapia.

As doenças e condições associadas a inflamação, distúrbio imunitário, infecção e cancro podem ser tratadas ou prevenidas com os presentes composto e composições.

O composto e as composições do presente invento podem ser combinados com outros compostos e outras composições que possuem utilidade relacionada para prevenir e tratar a condição ou doença de interesse, tais como distúrbios, condições e doenças inflamatórias ou autoimunes, incluindo doença intestinal inflamatória, artrite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriática, artrite poliarticular, esclerose múltipla, doenças alérgicas, psoríase, dermatite atópica e asma, e as patologias salientadas anteriormente.

Por exemplo, no tratamento ou prevenção de inflamação ou autoimunidade ou por exemplo artrite associada a perda óssea, os presentes compostos e composições podem ser usadas em conjugação com um agente anti-inflamatório ou analgésico tal como um agonista opiáceo, um inibidor de lipoxigenase, tal como um inibidor de 5-lipoxigenase, um inibidor de ciclo-oxigenase, tal como o inibidor de ciclo-oxigenase-2, um inibidor de interleucina, tal como o inibidor de interleucinas-

1, um antagonista de NMDA, um inibidor de óxido nítrico ou um inibidor da síntese de óxido nítrico, um agente anti-inflamatório não esteróide, ou um agente anti-inflamatório supressor de citocina, por exemplo com um composto como o acetaminofeno, a aspirina, a codeína, o fentanilo, o ibuprofeno, a endometacina, o cetorolac, a morfina, o naproxeno, a fenacetina, o piroxicam, um analgésico esteróide, o sufentanil, o sunlindac, o tenidap, e outros do género. De modo semelhante, os compostos e as composições do momento podem ser administradas com um analgésico listado atrás; um potenciador como a cafeína, um antagonista de H₂ (e.g., ranitidina), simeticona, hidróxido de alumínio ou de magnésio; um descongestionante, como a fenileprina, a fenilpropanolamina, a pseudoefedrina, a oximetazolina, a epinefrina, a nafazolina, a xilometazolina, a propilhexedrina, ou a levo-desoxiepidrina; um antitússico tal como a codeína, a hidrocodona, o caramifeno, o carbetapentano, ou o dextrometorfano; um diurético; e um anti-histamínico sedativo ou não sedativo.

Do mesmo modo, o composto e as composições do presente invento podem ser usadas em combinação com outros fármacos que são usados no tratamento, prevenção, supressão ou melhoria das doenças ou condições para as quais o composto e as composições do presente invento são úteis. Esses outros fármacos podem ser administrados, por uma via e numa quantidade normalmente usadas, portanto, simultaneamente ou sequencialmente, com o composto ou a composição do presente invento. Quando o composto ou a composição do presente invento é usada simultaneamente com um ou mais outro fármaco, prefere-se uma composição farmacêutica que contenha esse outro fármaco adicionado ao composto ou composição do presente invento. Assim, as composições farmacêuticas do presente invento incluem aquelas que também contêm um ou mais outros componentes ativos ou agentes terapêuticos, adicionados a um composto ou composição do presente invento. Exemplos de outros agentes terapêuticos que podem ser combinados com o composto ou com a composição do presente invento, quer administrados separadamente, quer nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, sem que a esses se limitem: (a) antagonistas de VLA-4, (b) corticosteróides, tais como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona,

hidrocortisona, budesonido, triancinolona, salmeterol, salmeterol, salbutamol, formeterol; (c) imunossupressores tais como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirolimus, Rapamune®) e outros imunossupressores do tipo FK-506 e micofenolato, e.g., micofenolato de mofetil (CellCept®); (d) anti-histamínicos (antagonistas de H1-histamina) tais como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, cipro-heptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, e outros do género; (e) antiasmáticos não esteróides (e.g. terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol e pirbuterol), teofilina, cromolina sódica, atropina, brometo de ipratrópio, antagonistas de leucotrieno (e.g., zafirlucaste, montelukaste, pranlucaste, iralucaste, pobilucaste e SKB-106203), inibidores da biossíntese de leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINE) tais como os derivados de ácido propiónico (e.g., alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico e tioxaprofeno), derivados de ácido acético (e.g., indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanaco, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindaco, tiopinac, tolmetina, zidometacina e zomepirac), derivados de ácido fenâmico (e.g., ácido flufenâmico, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico e ácido tolfenâmico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (e.g., diflunisal e flufenisal), oxicams (e.g., isoxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam), salicilatos (e.g., ácido acetilsalicílico e sulfasalazina) e as pirazolonas (e.g., apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifembutazona e fenilbutazona); (g) inibidores de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) tais como celecoxib (Celebrex®) e rofecoxib (Vioxx®); (h) inibidores de fosfodiesterase do tipo IV (PDE IV); (i) compostos de ouro tais como auranofina e aurotioglicose; (j) etanercepte (Enbrel®); (k) terapias com anticorpos tais como ortoclone

(OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®) e infliximab (Remicade®); (l) outros antagonistas dos recetores de quimiocina, especialmente os CCR5, CXCR2, CXCR3, CCR2, CCR3, CCR4, CCR7, CX₃CR1 e CXCR6; (m) lubrificantes ou emolientes tais como geleia de petróleo e lanolina; (n) agentes ceratolíticos (e.g., tazaroteno); (o) derivados de vitamina D₃, e.g. calcipotrieno ou calcipotriol (Dovonex®); (p) PUVA; (q) antralina (Drithrocreme®); (r) etretinato (Tegison®) e isotretinoína e (s) agentes terapêuticos para esclerose múltipla tais como interferão β -1 β (Betaseron®), interferão (β -1 α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatirâmero (Capoxone®), um glicocorticóide (e.g., prednisolona) e ciclofosfamida; (t) DMARDS tais como metotrexato; (u) outros compostos como o ácido 5-aminosalicílico e os seus pró-fármacos; hidroxicloroquina; D-penicilamina; antimetabolitos tais como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato; inibidores da síntese de DNA tais como a hidroxiureia e desreguladores dos microtúbulos como a colchicina. A razão ponderal entre o composto do presente invento o segundo princípio ativo pode variar e dependerá da dose eficaz de cada componente. De modo geral, será usada uma dose eficaz de cada um. Assim, por exemplo, quando o composto do presente invento é combinado com um AINE as razões ponderais do composto do presente invento para o AINE variará geralmente de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, de preferência de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. As combinações do composto do presente invento e outros componentes ativos encontrar-se-ão também geralmente no intervalo supramencionado, mas, em cada caso, deve ser usada uma dose eficaz de cada princípio ativo.

V. Exemplos

Apresentam-se os exemplos a seguir para ilustrar, mas não limitar, o invento reivindicado.

Os reagentes e os solventes usados abaixo podem ser obtidos de fontes comerciais tais como a Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EUA). Registaram-se os espectros de ¹H-RMN num espectrómetro de RMN de 400 MHz Varian Mercury. Proporcionam-se os picos significativos relativos ao TMS e encontram-se tabelados na ordem: multiplicidade (s, singlete; d, duplete; t, tripleto, q, quarteto; m, multiplete) e número

de protões. Os resultados de espectrometria de massa são apresentados sob a forma de razão de massa sobre a carga, seguida da abundância relativa de cada ião (entre parênteses). Nos quadros, apresenta-se um único valor m/e para o ião $M+H$ (ou, como se nota, $M-H$) contendo os isótopos atômicos mais comuns. Os padrões dos isótopos correspondem à fórmula esperada em todos os casos. Efetuou-se a análise por espectrometria de massa com ionização por eletropulverização (ESI) num espectrómetro de massa de eletropulverização Hewlett-Packard MSD usando o HP1100 de HPLC equipado com uma coluna de 5 μ , Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x50 mm, para entrega de amostras. Normalmente dissolveu-se o analito em metanol a 0,1 mg/mL e efetuou-se a infusão de 1 microlitro com o solvente de entrega no espectrómetro de massa, com varrimento de 100 a 1500 daltons. Todos os compostos puderam ser analisados no modo positivo de ESI usando como solvente de entrega acetonitrilo/água com 1% de ácido fórmico. Os compostos fornecidos abaixo também puderam ser analisados no modo negativo de ESI usando como sistema de entrega NH_4OAc 2 mM em acetonitrilo/água.

Nos exemplos e ao longo da descrição do invento usam-se as seguintes abreviaturas:

HPLC, Cromatografia Líquida de Pressão Elevada;
DMF, Dimetilformamida;
TFA, Ácido Trifluoroacético;
THF, Tetra-hidrofurano;
EtOAc, Acetato de Etilo;
 BOC_2O , Dicarbonato de di-*t*-butilo ou anidrido de BOC;
HPLC, Cromatografia Líquida de Pressão Elevada;
DIPEA, Di-isopropiletilamina;
HBTU, Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametilurónio;
dppf, 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno;
 $Pd_2(dba)_3$, Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0);
DIPEA, di-isopropiletilamina;
DMP, dimetilftalato;
Me, metilo;
Et, etilo;
DCM, diclorometano.

O composto do invento pode ser sintetizado conforme se descreve abaixo, usando uma variedade de reações conhecidas

dos peritos na especialidade. Um perito na especialidade reconhecerá também a utilização de métodos alternativos para sintetizar o composto alvo deste invento e que as abordagens descritas no corpo deste documento não são exaustivas, mas que proporcionam vias vastamente aplicáveis e práticas para os compostos de interesse.

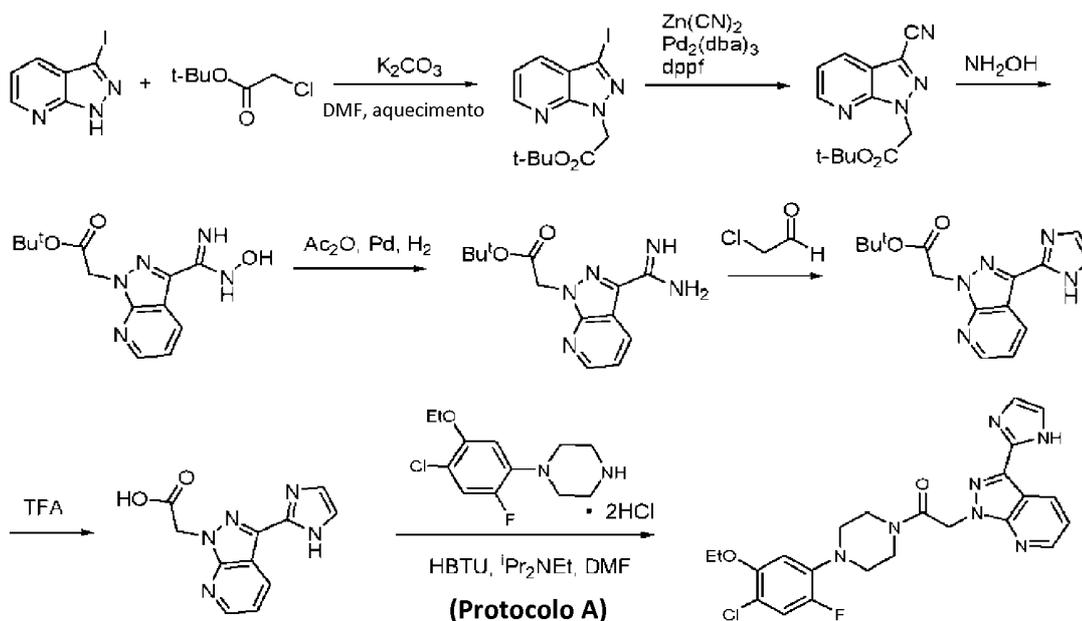
Determinadas moléculas descritas aqui podem existir em diferentes formas enantioméricas e diastereoisoméricas e reivindicam-se todas as variantes do composto do invento.

A descrição detalhada dos procedimentos experimentais usados para sintetizar os compostos chave neste texto conduz a moléculas descritas pelos dados físicos que as identificam, assim como pelas representações estruturais que lhes estão associadas.

Os peritos na especialidade reconhecerão também que durante os procedimentos de síntese padrão da química orgânica são frequentemente usados ácidos e bases. Durante os procedimentos experimentais descritos nesta patente são produzidos, algumas vezes, sais dos compostos progénie, se esses possuem a acidez ou basicidade intrínseca necessária.

Exemplo de Referência

Síntese de 1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etana.



Passo 1:

Aqueceu-se até $85^\circ C$ uma mistura de 3-iodo-7-azaindazolo (25,50 g) e K_2CO_3 (41,4 g) em DMF (200 mL) e adicionou-se lentamente cloroacetato de t-butilo (14,3 mL). Agitou-se a mistura a essa temperatura durante 1 hora (h), arrefeceu-se até à temperatura ambiente seguindo-se a adição de água (300 mL). A filtração da mistura de reação proporcionou o éster t-butílico do ácido (3-iodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético.

Passo 2:

Efetou-se a carga de um balão de vidro de 250 mL com éster t-butílico do ácido (3-iodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético (15,0 g), $PdCl_2(dppf)$ (3,0 g), $Zn(CN)_2$ (4,96 g), DMF (200 mL) e H_2O (14 mL). Desgaseificou-se o frasco contendo a suspensão resultante e encheu-se com gás azoto repetidamente durante 5 minutos, seguindo-se a adição de $Pd_2(dba)_3$ (3,85 g) à mistura reacional. Aqueceu-se a mistura reacional sob N_2 a

90°C durante 16 h, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, diluiu-se com H₂O (800 mL) e filtrou-se. Lavou-se com tolueno (10 mL) o sólido recolhido para proporcionar o éster t-butílico do ácido (3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético sob a forma de um sólido amarelo.

Passo 3:

Aqueceu-se, durante a noite, sob N₂ a 65°C, uma mistura de éster t-butílico do ácido (3-ciano-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético, cloridrato de hidroxilamina (8,28 g) e Et₃N (22,6 mL) em EtOH (120 mL). Arrefeceu-se a mistura resultante até à temperatura ambiente, filtrou-se e lavou-se o sólido recolhido com H₂O (100 mL) e Et₂O (50 mL ×2) para proporcionar o éster t-butílico do ácido [3-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-acético.

Passo 4:

Efetuuou-se a carga de éster t-butílico do ácido [3-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-acético (6,17 g) num frasquinho de 100 ml, com AcOH (45 mL) e Ac₂O (4,3 mL). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 1 h e nessa altura a suspensão inicial tornou-se uma solução límpida. A essa solução adicionou-se Pd/C (10%, 900 mg) e agitou-se sob um balão de H₂ a 1 atm, agitou-se a mistura resultante durante a noite à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reacional através de uma almofada de celite e lavou-se com DCM/MeOH. A evaporação do solvente originou o éster t-butílico do ácido (3-amidino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético que se utilizou sem outra purificação.

Passo 5:

Efetuuou-se a carga do éster t-butílico do ácido (3-amidino-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-acético obtido acima num frasquinho de 100 ml com cloroacetilaldeído (5,72 mL), dioxano (50 mL) e K₂CO₃ (12,42 g). Agitou-se a mistura resultante a 80°C durante 4 h e adicionou-se-lhe mais cloroacetilaldeído (5,72 mL) e K₂CO₃ (12,42 g). Agitou-se a mistura mais 1 h a 80°C e agitou-se a 120°C durante mais 1 h, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, diluiu-se com diclorometano (DCM),

lavou-se com salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e evaporou-se *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash proporcionou o éster de t-butílo do ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético sob a forma de um óleo castanho.

Passo 6:

Dissolveu-se em ácido trifluoroacético (TFA) (10 mL) o éster de t-butílo do ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (977 mg) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 h. Evaporou-se *in vacuo* a mistura para proporcionar ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético sob a forma de um óleo castanho, que se utilizou sem outra purificação.

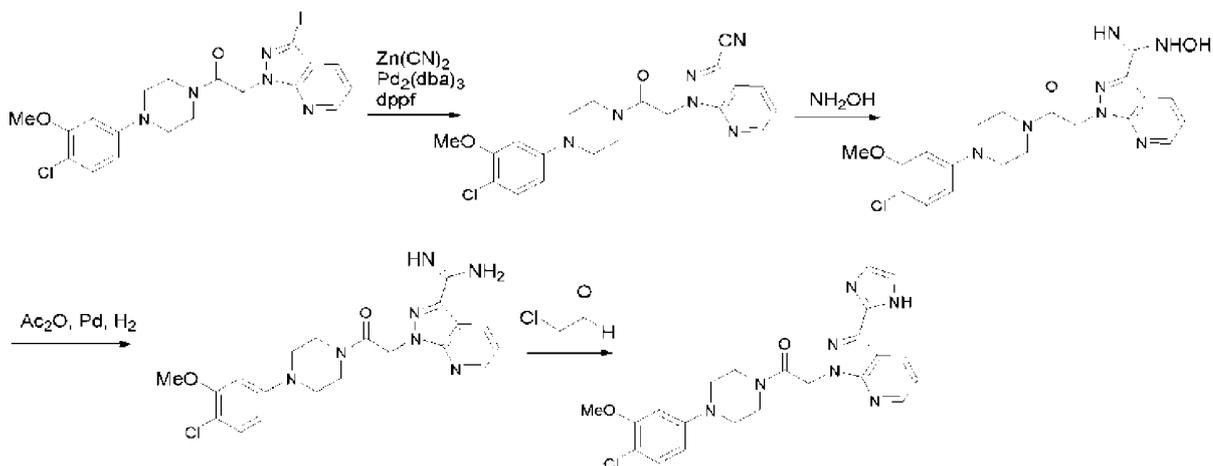
Passo 7:

(Protocolo A - o procedimento de acoplamento de HBTU)

Transferiu-se para um frasquinho uma solução de ácido 2-(3-(1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)acético (0,30 M, 0,40 mL, 0,12 mmol). Ao frasquinho adicionaram-se dicloridrato de 1-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazina (48 mg, 0,14 mmol), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HBTU) (55 mg, 0,14 mmol) e *i*-Pr₂NEt (0,30 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a análise por LC/MS indicou a formação do produto desejado e o consumo total do reagente ácido carboxílico. Diluiu-se a mistura com EtOAc, lavou-se com água (1×) e salmoura (1×), secou-se sobre Na_2SO_4 e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel (1% a 8% de MeOH em CH_2Cl_2) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona sob a forma de um sólido bronzeado:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,79 (dd, 0,6 H, $J = 8,4, 1,6$ Hz), 8,66 (dd, 0,4 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 8,57-8,55 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 2H), 5,45 (s, 0,6H), 5,43 (s, 1,4H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 4H), 3,17-3,13 (m, 1,6H), 3,08-3,02 (m, 2,4H), 1,50-1,42 (m, 3H);

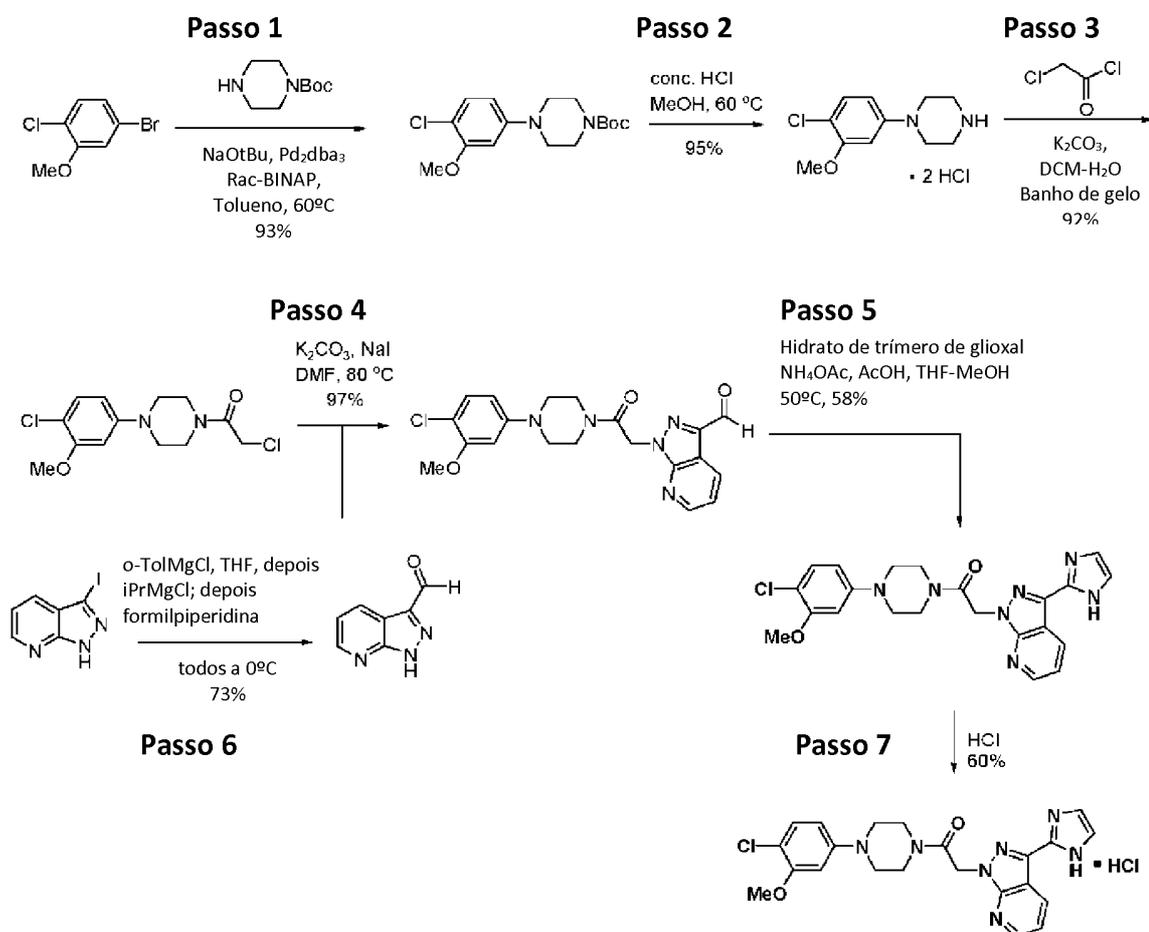
LC/MS m/z (M+H)⁺ 484,4.

Exemplo 1**Síntese de 1-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona.**

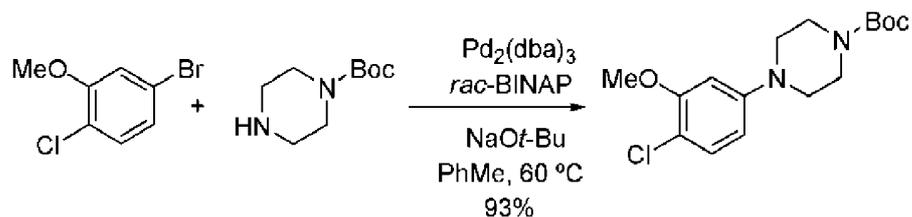
Preparou-se o composto do título a partir de 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[3-iodo-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]-etanona (ver o Pedido de Patente dos E.U.A. de N.º de série 11/474132, publicada como US 2007/0010524) em conformidade com o procedimento semelhante ao descrito no passo 2 ao passo 5 da síntese do Exemplo de Referência:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,22 (largo, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,19 (m, 4H);

MS (ES) M+H esperado 452,2.

Exemplo 2

Passo 1:
4-(4-Cloro-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de
***t*-butilo**

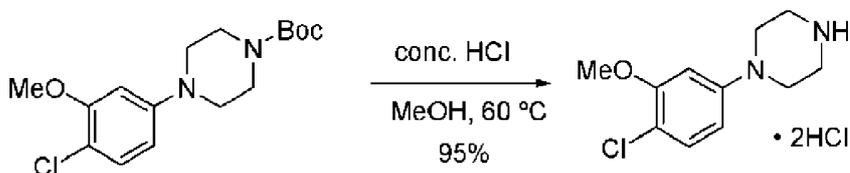


A um balão de vidro de 5-L, de três tubuladuras, Morton, equipado com um agitador mecânico, adaptador de gás, manta de aquecimento e termómetro, adicionou-se *rac*-BINAP (4,24g, 0,005 equivalentes) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,20g, 0,0025 equivalentes). Evacuou-se o balão de vidro e voltou a encher-se com azoto. Adicionou-se tolueno (100 ml) através de uma cânula. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos para originar uma solução de cor púrpura. Adicionou-se então tolueno

(2,0 L). Adicionou-se numa porção 2-cloro-5-bromoanísolo (300,3g, 1,356 mol, 1 equivalente). Adicionou-se numa porção Boc-piperazina (252,4g, 1 equivalente). Adicionou-se numa porção *t*-butóxido de sódio (183,0g, 1,4 equivalente). Evacuou-se o balão de vidro e voltou a encher-se com azoto. Aqueceu-se então a mistura até uma temperatura interna de 60°C. Obteve-se uma pasta heterogénea de coloração laranja clara. Após 1 h, a mistura tornou-se uma solução homogénea castanha. Após mais 15 horas, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc (2,0L) à mistura sob agitação. Filtrou-se o sólido. Lavou-se com EtOAc (100 mL), o filtrado. Lavou-se o filtrado combinado com 10% de solução aquosa de K₂CO₃ (1 × 1L), água (1 × 1L) e secou-se sobre MgSO₄. Removeu-se o solvente *in vacuo* para proporcionar o produto sob a forma de um sólido de coloração laranja (410,3g, 93% de rendimento).

Passo 2:

Dicloridrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina

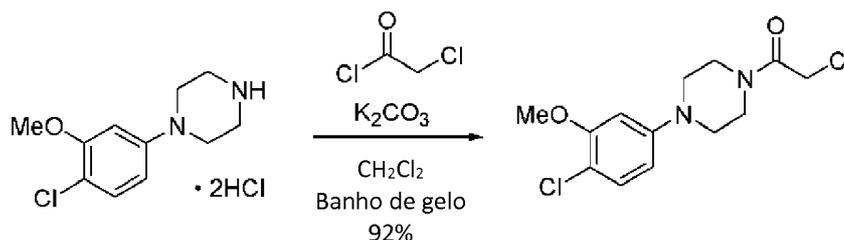


Efetuuou-se a carga de um matraz de 4-L, equipado com agitador mecânico, com 4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *t*-butilo (500g, 1,53 mol, 1 equivalente) e MeOH (1,50 L). Enquanto se agitava à temperatura ambiente, adicionou-se HCl concentrado a 37% (500 mL, 4 equivalentes) durante 5 minutos. A temperatura interna subiu até 40°C e a solução tornou-se espessa com precipitado. Após 15 min, aqueceu-se a mistura até uma temperatura interna de 60°C numa placa de aquecimento. (à medida que a mistura aqueceu, aproximadamente a 50°C, começou-se a formar espuma). Após 2 h a 60°C, arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente e subsequentemente até 5°C num frigorífico. Recolheu-se o produto por filtração em dois lotes. Lavou-se com EtOAc (2× 500 mL) cada lote do filtrado de coloração castanha avermelhada para originar um sólido de coloração amarela clara. Combinaram-se os dois lotes para proporcionar o produto (391,3g). Concentrou-se o filtrado até um volume de 300 mL *in vacuo* e

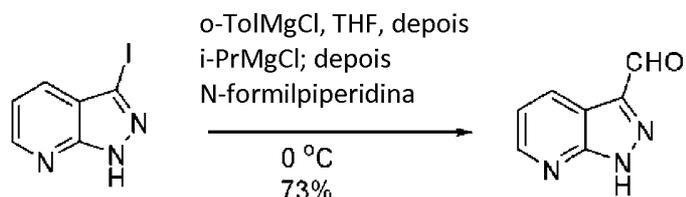
tratou-se com MeOH (500 mL) quente (50°C). Arrefeceu-se a mistura até 5°C num frigorífico durante 24 h. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com EtOAc (2× 200 mL) para proporcionar mais 44,3g de produto (total de 435,6g, 95% de rendimento).

Passo 3:

2-cloro-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-etanona



A um balão de vidro de 3-L, equipado com um agitador mecânico, adicionou-se dicloridrato de 1-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazina (220 g, 0,73 mol, 1 equivalente), CH₂Cl₂ (1000 mL) e água (1000 mL). Arrefeceu-se a mistura bifásica até 5°C com um banho de água-gelo. Adicionou-se K₂CO₃ (506 g, 5 equivalentes) à solução vigorosamente agitada, em porções, para minimizar a formação de espuma. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de cloroacetilo (124,4 g, 1,5 equiv) em CH₂Cl₂ (100 mL), a partir de um funil de adição, enquanto se mantinha a temperatura interna inferior a 8°C. Após 1 h, retirou-se o banho de arrefecimento e a reação aqueceu até à temperatura ambiente. Após mais 1 h, submeteram-se as camadas a partição. Efetuou-se a extração da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2× 300 mL) e secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na₂SO₄/K₂CO₃ a 3:1 (a adição de K₂CO₃ ajuda a fase da solução a tornar-se límpida). Após a filtração, concentrou-se o filtrado *in vacuo* e secou-se o resíduo durante 16 h sob vácuo para proporcionar o produto sob a forma de um sólido quase branco (410 g, 92% de rendimento).

Passo 6:**7-azaindazole-3-carboxaldeído**

Efetuu-se a carga de um balão de vidro de 5-L, de três tubuladuras, equipado com um termómetro digital, um funil de adição de 1L e um agitador mecânico (todo o material de vidro seco numa estufa e arrefecido ao ar durante 30 min antes da sua utilização), com 3-iodo-7-azaindazole (196,0 g, 0,80 mol) e 1L de THF anidro (em garrafa SureSeal da Aldrich e usado tal e qual). Os sólidos dissolveram-se completamente em THF à temperatura ambiente para formarem uma solução de coloração castanha escura. Arrefeceu-se então o balão de vidro até -5°C com um banho de gelo/NaCl e agitação moderada e adicionou-se, gota a gota, cloreto de o-tolilmagnésio (solução 1M em THF, 880 mL, 1,1 equivalente) para manter a temperatura interna entre -5°C e -3°C (após a adição de 820 mL de solução de cloreto de o-tolilmagnésio, a temperatura não subiu mais). Todo o processo de adição demorou 2 horas e 25 minutos. No final da adição, a mistura era uma solução homogénea de coloração castanha escura.

Após mais 1 h, adicionou-se, gota a gota, solução de cloreto de isopropilmagnésio (2M em THF, 480 mL, 1,2 equivalentes) para manter a temperatura interna <4°C. Depois de 25 min e cerca de 200 mL de solução de cloreto de isopropilmagnésio adicionados, começou a formar-se precipitado castanho. Depois da adição de um total de 380 mL de solução de cloreto de isopropilmagnésio, a mistura tornou-se novamente homogénea. Efetuou-se todo o processo de adição em 45 min. Após mais 1 h e 25 min, retirou-se uma pequena quantidade de composto e extinguiu-se com D₂O. A análise por LCMS dessa amostra indicou a total permuta de iodo-Mg.

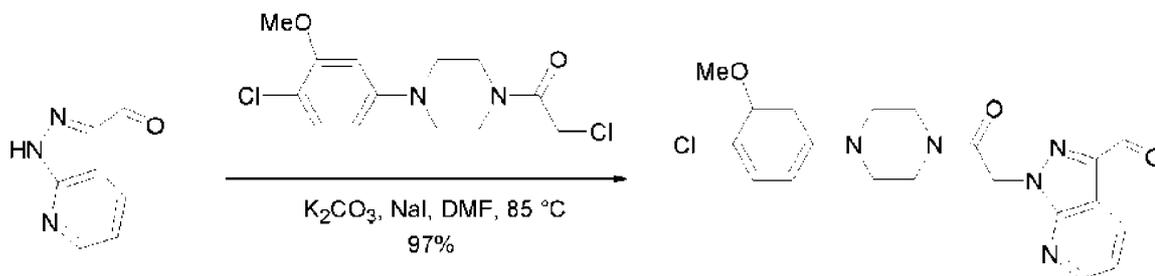
Adicionou-se então, gota a gota, 1-formilpiperidina (120 mL, 1,3 equivalentes) para manter a temperatura interna <2°C. Depois de adicionados cerca de 30 mL de 1-formilpiperidina, a temperatura interna não subiu mais e adicionou-se

a restante 1-formilpiperidina relativamente rápido. Todo o processo de adição demorou 20 min. No final da adição a mistura ainda era uma solução homogénea de coloração escura e permitiu-se que aquecesse lentamente até à temperatura ambiente e agitou-se moderadamente durante 18 h.

Voltou-se a arrefecer a mistura até 0°C com um banho de gelo/NaCl e extinguiu-se pela adição lenta de uma mistura de solução saturada de NH₄Cl (750 mL)/ solução concentrada de HCl (250 mL) para manter a temperatura interna a <35°C. Após terminada a adição, continuou-se a agitar durante 1 h e surgiu um precipitado amarelo. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com THF (100 mL). Transferiu-se o filtrado recolhido para um funil de separação e ajustou-se o pH da camada aquosa até um valor entre 5 e 6 com a adição de NaHCO₃ (cerca de 5 g). Separou-se a camada de THF e lavou-se com solução saturada de NaCl (2× 100 mL). Efetuou-se a extração com EtOAc (3× 250 mL) das camadas aquosas combinadas (incluindo a lavagem de NaCl e a camada aquosa extinta). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtraram-se e evaporaram-se *in vacuo* (temperaturas do banho <30°C) para originar um sólido acastanhado. Triturou-se este sólido com Et₂O (600 mL) e filtrou-se. Lavou-se com Et₂O (2× 100 mL) o sólido recolhido para originar 7-azaindazole-3-carboxaldeído sob a forma de um sólido amarelado (86,6 g, 73%).

Passo 4:

1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona

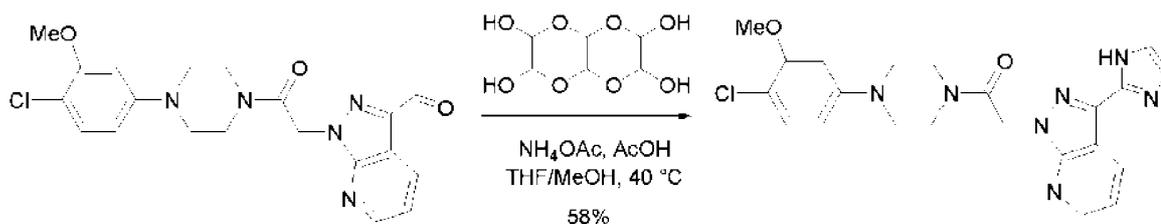


Aqueceu-se até 85°C (o processo de aquecimento demorou cerca de 1,5 h) uma mistura de 7-azaindazole-3-carboxaldeído (86,6 g, 0,59 mol, 1 equivalente), NaI (8,8 g, 0,1 equivalente) e K₂CO₃ (162,5 g, 2 equivalentes) em DMF (0,5 L) num balão de

5 L. Adicionou-se à mistura reacional 2-cloro-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona (175 g, 1 equivalente) em pequenas porções. Todo o processo de adição demorou 30 minutos. Agitou-se então a mistura a 85°C durante 30 minutos e a LCMS confirmou que a reação terminara. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, transferiu-se a mistura para um balão de 4 L com 2 L de gelo. Enxaguou-se o balão reacional com uma pequena quantidade de acetona (30 mL) e transferiu-se para a mistura de DMF/gelo também no balão de 4 L. Precipitaram muitos sólidos acastanhados. Após a completa fusão do gelo, filtrou-se a mistura. Lavou-se o sólido recolhido com água (1 L), misturou-se e depois lavou-se com água (1 L) para descartar algum DMF residual. O sólido recolhido continha muita água, logo dissolveu-se em CH₂Cl₂ (4 L) e transferiu-se a mistura para um funil de separação de 5 L. Separou-se a camada de CH₂Cl₂ do fundo e lavou-se a camada aquosa do topo com CH₂Cl₂ (2× 100 mL). Secaram-se as camadas de CH₂Cl₂ combinadas (Na₂SO₄), filtraram-se e evaporaram-se *in vacuo* para originar 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona sob a forma de um sólido acastanhado (236,4 g, 97%) que se utilizou sem purificação.

Passo 5:

1-[4-(4-Cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona

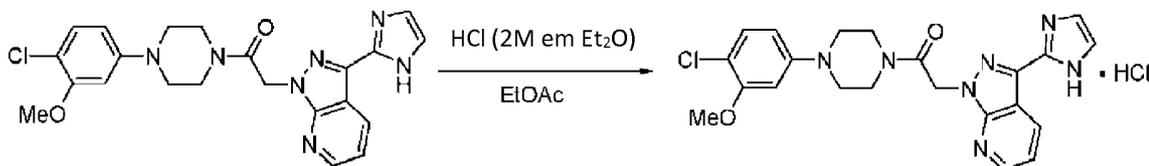


Num balão de vidro de fundo redondo de 5 L, equipado com uma barra de agitação magnética e uma entrada de azoto, efetuou-se a suspensão de 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-formil-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona (300 g, 723 mmol, 1 equivalente), dihidrato de trímico de glioxal (60,6 g, 0,4 equivalente) e acetato de amónio (222,9 g, 4 equivalente) numa mistura de THF (720 mL) e MeOH (720 mL). Adicionou-se ácido acético (84 mL, 2 equivalente) e aqueceu-se a mistura num banho de óleo a 45°C (os sólidos dissolveram-se como aquecimento). Após 12 horas, a análise por LC/MS indicou o consumo total do reagente aldeído

e a formação do produto desejado (LC/MS $m/z(M+H)^+$ 452,1). Removeu-se o MeOH/THF por evaporação rotativa. Dissolveu-se o resíduo em 10% de MeOH em CH_2Cl_2 (ca. 1,5 L) e agitou-se vigorosamente a mistura com carbonato de potássio aquoso (ca. 210 g de carbonato de potássio em ca. de 1,5 L de água, pH do aquoso = 8-9). Separaram-se as camadas, efetuou-se a extração da camada aquosa com 10% de MeOH em CH_2Cl_2 (2×100 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas para originar um sólido oleoso de coloração castanha. Efetuou-se a suspensão do produto bruto em 10% de MeOH em EtOAc (ca. 1 L). Adicionou-se Na_2SO_4 anidro (ca. 60 g) e sílica gel (ca. 100 g) e aqueceu-se suavemente a pasta com uma pistola de calor para dissolver o produto bruto. Transferiu-se a pasta para um funil de filtro de vidro poroso de 2 L contendo sílica gel (ca. 100 g, pré-equilibrada com 10% de MeOH em EtOAc) e eluiu-se o produto através da rolha de sílica gel com 10% de MeOH em EtOAc (ca. 6 L) e 1% de Et_3N , 10% de MeOH em EtOAc (ca. 10 L). (Nota: a dissolução incompleta do produto e/ou a precipitação de produto na presença de sílica gel complicou a filtração). Removeram-se os solventes por evaporação rotativa. Triturou-se o resíduo com MeCN (1×300 mL) e secou-se (evaporação rotativa seguida de vácuo elevado) para proporcionar 1-[4-(4-cloro-5-etoxi-2-fluorofenil)piperazin-1-il]-2-[3-(1H-imidazol-2-il)-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il]etanona sob a forma de um sólido quase branco (190 g, 58%, pureza por LC/MS >98%).

Passo 7:

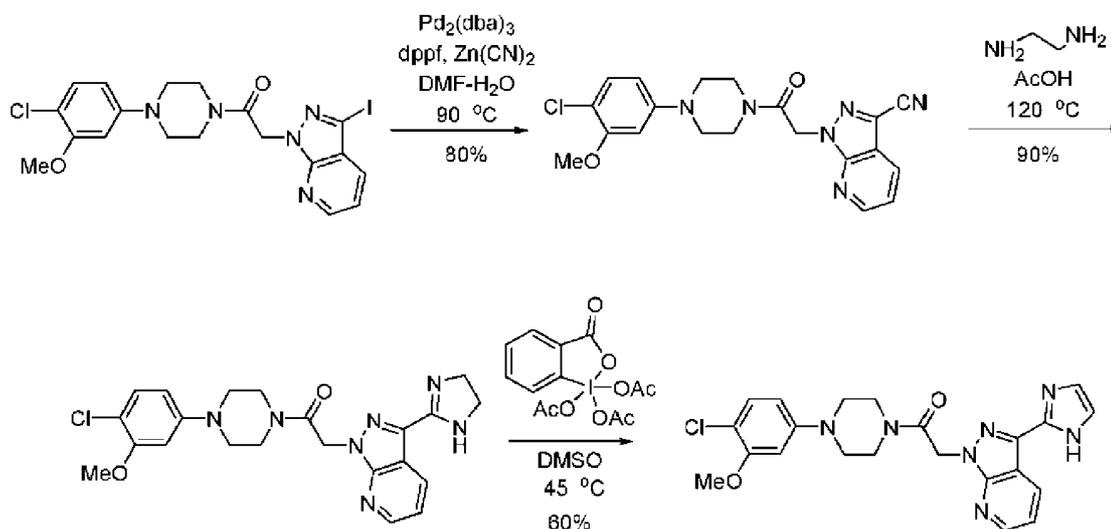
Sal cloridrato de 2-(3-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona

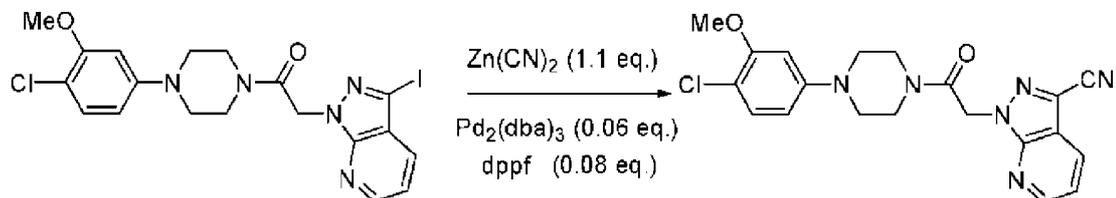


Efetuuou-se a carga de um balão de vidro de 2 L com um agitador magnético com o reagente (5,1 g, 11,28 mmol) e EtOAc (900 mL). Aqueceu-se a suspensão resultante para formar uma solução límpida e arrefeceu-se até à temperatura ambiente sob agitação moderada. À solução resultante, à temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, HCl em Et_2O (2M, 6,2 mL,

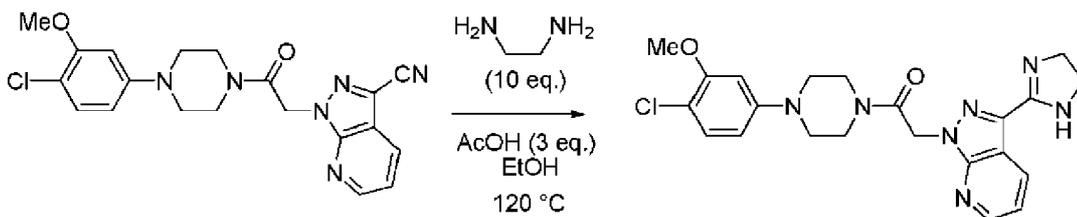
12,42 mmol) durante 5 min. Após a adição, agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante mais 1 h. Recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com Et₂O (150 mL ×2) e secou-se *in vacuo* para proporcionar 5,4 g de um pó quase branco. Efetuou-se a carga de um balão de vidro de 250 mL com um agitador magnético com o pó obtido anteriormente (5,4 g), acetona (100 mL) e água desionizada (16 mL). Aqueceu-se a suspensão resultante para formar uma solução límpida e agitou-se para arrefecer. Quando a solução se tornou turva (apareceram sementes de cristal), adicionou-se lentamente acetona (540 mL) à suspensão durante 20 min. Aqueceu-se a suspensão resultante até 50°C e agitou-se durante 2 h. A filtração enquanto quente, a lavagem com acetona quente 50 mL ×2) e a secagem *in vacuo* originou 3,3 g (60%) do produto sob a forma de um sólido quase branco: P.f. 164-165°C. Os cristais surgiram como prismas num microscópio polarizante.

Exemplo 3



Passo 1:**Síntese de 1-[2-[4-(4-Cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo**

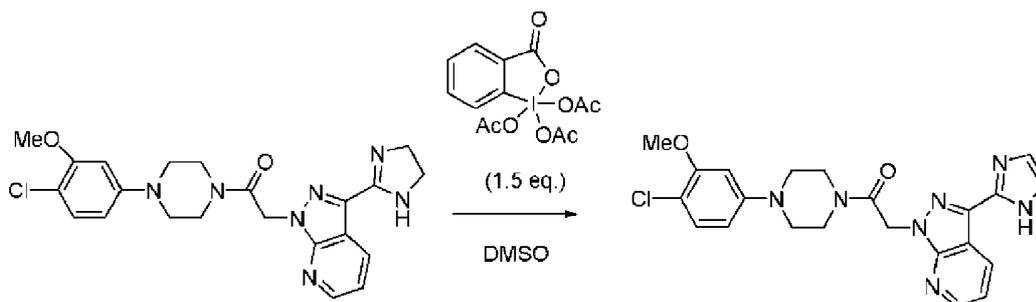
Efetuuou-se a carga de um balão de vidro de 200 ml com 1-[4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-(3-iodo-pirazolo-[3,4-b]piridin-1-il)-etanona (ver Pedido de Patente dos E.U.A de N.º de série 11/474132, publicada como US 2007/0010524, 40 g, 78,1 mmol), dppf (3,86 g, 6,96 mmol), $Zn(CN)_2$ (9,6 g, 81,6 mmol), DMF (360 ml) e H_2O (20 ml). Desgaseificou-se a suspensão resultante usando N_2 durante 5 min, seguindo-se a adição de $Pd_2(dba)_3$ (4,24 g, 4,64 mmol). Aqueceu-se a mistura reacional sob N_2 a $90^\circ C$ durante 2 h (monitorizada por TLC e LC-MS). Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc (1500 ml), filtrou-se para remover o precipitado e lavou-se com H_2O (1000 ml $\times 2$), EDTA.4Na saturado (800 ml $\times 2$), salmoura e secou-se sobre Na_2SO_4 . Após a evaporação do solvente, adicionou-se éter (150 mL) e agitou-se durante 2 h. Filtrou-se o sólido resultante para originar o produto desejado 30 g (93%) sob a forma de um pó de coloração amarelo claro. A recristalização a partir de CH_3CN (160 mL) em refluxo proporcionou 26 g (80%) de cristais com coloração amarela clara: P.f. $183-185^\circ C$; $t_R = 2,38$ min; MS (ES) M+H esperado 411,1, encontrado 411,1.

Passo 2:**Síntese de 1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-(3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etanona**

Efetuu-se a carga de um balão de vidro de 250 ml com 1-(2-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-1H-pirazol[3,4-b]piridina-3-carbonitrilo (15,3 g, 37,2 mmol), EtOH (40 mL, ~1M). Sob banho de gelo e agitação, adicionou-se AcOH (6,75 mL, 112 mmol), seguido de etilenodiamina (25 mL, 372 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante a 120°C (banho) sob N₂ (observou-se a mistura a começar a refluxar) durante 1,5 h. A TLC e a LC-MS indicaram o desaparecimento do reagente e a formação de imidazolina. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, diluiu-se a mistura com DCM (700 mL) e lavou-se com H₂O (350 mL). Efetuou-se a contra-extração da camada de H₂O com DCM (150 mL), lavou-se a camada orgânica combinada com salmoura (350 mL) e secou-se sobre MgSO₄. Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, efetuou-se a suspensão do resíduo em EtOAc quente (80 mL). Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, recolheu-se o sólido por filtração e lavou-se com EtOAc (30 mL) para proporcionar o composto do título sob a forma de pós brancos (16 g, 95%) que se utilizaram diretamente na passo seguinte: P.f. 133-135°C; t_R = 1,369 min. MS (ES) M+H esperado 454,2, encontrado 454,4.

Passo 3:

2-(3-1H-imidazol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(4-(4-cloro-3-metoxifenil)piperazin-1-il)etanona



Efetuu-se a carga da imidazolina anterior (12,3 g, 27,1 mmol) num balão de vidro de 500 ml com DMSO *anidro* (108 mL, ~0,25 M). Adicionou-se DMP (17,2 g, 40,6 mmol), porção a porção, sob agitação. Agitou-se a mistura resultante a 45°C sob N₂ durante 2 h (monitorizada por TLC e LC-MS). Após arrefecimento até à temperatura ambiente, extinguiu-se a reação com Na₂S₂O₃ saturado (100 mL) (banho de gelo), seguido de NaOH 3N (100 mL) (pH 12 a 13) e H₂O (300 mL) e submeteu-se a extração com DMC (600 mL + 300 mL). Lavou-se a camada orgânica

combinada com NaHCO₃ saturado (300 mL), salmoura (300 mL) e secou-se (MgSO₄ 120 g). Após a evaporação do solvente orgânico, dissolveu-se o resíduo sólido amarelo (~11 g) em CH₃CN (20 mL) quente. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, recolheu-se o sólido resultante por filtração para proporcionar 6,7 g (55%) do composto do título sob a forma de cristais de coloração bronze claro: P.f. 149-152°C; t_R = 1,309 min. MS (ES) M+H esperado 452,2, encontrado 452,4. Concentrou-se o líquido mãe e proporcionou mais 0,6 g (rendimento do total isolado 60%).

Exemplo 4

O exemplo que se segue ilustra as inesperadas propriedades farmacocinéticas superiores do composto do invento quando comparado a um composto idêntico previamente descrito (Publicação dos E.U.A. N.º 2007/0010524A1).

Para fins comparativos, apresentam-se no Quadro 2A os perfis farmacocinéticos do composto do invento (composto B) e de dois compostos descritos na Publicação dos E.U.A. N.º 2007/0010524A1 (*i.e.*, Compostos A e C). Conforme aí se apresenta, o Composto B possui propriedades farmacocinéticas superiores. Mais especificamente, o Composto B do invento é mais vantajoso, uma vez que exhibe substanciais aumentos na absorção oral (segundo o medido por % de biodisponibilidade oral); valores de C_{max}, e AUC quando comparado aos Compostos A e C estruturalmente semelhantes.

Protocolo de FC em ratinhos:

Num estudo de farmacocinética, doseou-se cada composto para quatro machos de ratinhos naïve Sprague-Dawley. Dois animais receberam por via intravenosa (*i.v.*) uma monodose de um composto (formulado em 31,6% de propilenoglicol/ 31,6% de *N,N*-dimetilacetamida/ 36,8% de EtOH) a 1 mg/kg, dois animais receberam uma dose oral (*p.o.*) do composto (formulado em 1% de HPMC em água) a 50 mg/kg. Colheram-se amostras de sangue em pontos temporais pré-determinados (até 24 horas) após cada toma e analisaram-se as respetivas concentrações plasmáticas de composto usando um método por LC-MS/MS. Construíram-se as curvas de concentração plasmática - tempo e determinaram-se os

respetivos parâmetros farmacocinéticos usando análise não compartimental. Calcularam-se os valores de C_{max} (concentração plasmática máxima) e de AUC (área sob a curva) apresentados no Quadro com base nas curvas de concentração plasmática - tempo após a toma oral. Os valores de F (biodisponibilidade oral) eram as razões entre a área sob a curva após a toma oral (normalizada para 1 mg/kg) e a área sob a curva após a toma intravenosa.

Quadro 2A*

	Composto A	Composto B	Composto C
C _{max} [ng/mL/h]	2780	24233	1382
AUC [ng/mL/h]	11864	73982	5594
% de Biodisponibilidade oral	10%	70%	3%

* Os compostos foram administrados oralmente a 50 mg/kg a ratinhos SD.

Exemplo 5

Este exemplo ilustra a avaliação da atividade biológica associada ao composto do invento.

MATERIAIS E MÉTODOS

A. Células

1. Células que expressam CCR1

a) Células THP-1

Obtiveram-se células THP-1 a partir de ATCC (TIB-202) e cultivaram-se como suspensão em meio RPMI-1640 suplementado com 2 mM de L-glutamina, 1,5 g/L de bicarbonato de sódio, 4,5 g/L de glucose, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato de sódio, 0,05% de 2-mercaptoetanol e 10% de FBS. As células cresceram sob 5% de CO₂/95% de ar, 100% de humidade a 37°C e subcultivaram-se duas vezes por semana a 1:5 (células cultivadas a uma densidade no intervalo de 2×10⁵ a 2×10⁶ células/mL) e colheram-se a 1×10⁶ células/mL. As células THP-1 expressam o CCR1 e podem ser utilizadas em testes funcionais e de ligação a CCR1.

2. Testes de Quimiotaxia

Efetuarão-se testes de quimiotaxia usando filtros de policarbonato com poros de 5 µm, revestidos com polivinilpirrolidona em câmaras de quimiotaxia de 96 poços (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando tampão de quimiotaxia (solução salina equilibrada de Hank (HBSS) e 1% de FBS). Utilizam-se os ligandos quimiocina de CCR1 (i.e., MIP-1α, CCL15/Leucotactina; R&D Systems; Minneapolis, MN) para avaliar a inibição mediada pelo composto da migração mediada pelo CCR1. Utilizam-se outras quimiocinas (i.e., SDF-1α; R&D Systems; Minneapolis, MN) como controlos de especificidade. Carregou-se a câmara inferior com 29 µl de quimiocina (i.e., 0,1 nM de CCL15/Leucotactina) e várias quantidades de composto; a câmara do topo continha 100000 células THP-1 ou monócitos em 20 µl. Incubaram-se as câmaras 1-2 horas a 37°C e quantificou-se o número de células na câmara inferior, quer por contagem direta de células em cinco campos de elevada potência por poço, quer pelo ensaio CyQuant (Sondas moleculares), um método de corante fluorescente que mede o teor de ácido nucleico e observação microscópica.

B. Identificação de inibidores de CCR1

Uma das principais funções das quimiocinas é a sua capacidade para mediar a migração de células que expressam o recetor de quimiocina, tais como os glóbulos brancos sanguíneos. Para confirmar que o composto inibia não só a ligação específica ao CCR1 e sinalização (pelo menos como se determinou pelos testes de mobilização de cálcio), mas também a migração mediada pelo CCR1, usou-se um teste de quimiotaxia. Utilizaram-se como alvos as células de leucemia mielomonocítica THP-1, que se assemelham a monócitos, assim como monócitos acabados de isolar, para a quimioatração pelos ligandos quimiocina de CCR1 (i.e., MIP-1 α , CCL15/leucotactina). Colocaram-se as células no compartimento do topo de uma câmara de migração de micropoços, enquanto se efetuava a carga de MIP-1 α (ou outro ligando potente quimiocina de CCR1) e de concentrações crescentes de um composto de interesse na câmara inferior. Na ausência de inibidor, as células migrarão para a câmara inferior em resposta ao agonista de quimiocina; se um composto inibir a função do CCR1, então a maioria das células permanecerá na câmara superior. Para verificar a afinidade do composto pelo CCR1, assim como confirmar a sua capacidade de inibir a migração celular mediada por CCR1, titulou-se, neste ensaio de quimiotaxia, a atividade inibidora numa gama de concentrações de composto de 1×10^{-10} a 1×10^{-4} M. Neste ensaio, a quantidade de composto variou; enquanto se manteve constante o número de células e as concentrações de agonista de quimiocina. Após a incubação das câmaras de quimiotaxia durante 1-2 horas a 37°C, quantificaram-se as células responsivas na câmara inferior marcando-as com o ensaio CyQuant (Sondas Moleculares), um método com corante fluorescente que mede o teor de ácido nucleico, e medindo com um Spectrafluor Plus (Tecan). Utilizou-se o programa de computador Prism da GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) para calcular os valores de IC₅₀. Os valores de IC₅₀ são as concentrações de composto necessárias para inibir em 50% o número de células responsivas ao agonista de CCR1.

1. Eficácia in vivo

a) Modelo de coelho de inflamação destrutiva das articulações

Conduziu-se um estudo de LPS em coelhos essencialmente como descrito em Podolin, *et al.* J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002). Trataram-se intra-articularmente com LPS (10 ng), em ambos os joelhos, fêmeas de coelhos New Zealand (aproximadamente 2 quilogramas). Administrou-se oralmente o composto, por exemplo 1,016 (formulado em 1% de metocel) ou veículo (1% de metocel), num volume de dosagem de 5 ml/kg em duas vezes (2 horas antes da injeção intra-articular de LPS e 4 horas após a injeção intra-articular de LPS). Dezasseis horas após a injeção de LPS, lavaram-se os joelhos e efetuou-se a contagem das células. Determinaram-se os efeitos benéficos do tratamento pela redução no número de células inflamatórias recrutadas para o fluido sinovial inflamado das articulações do joelho. O tratamento com o composto resultou numa significativa redução no recrutamento de células inflamatórias.

b) Avaliação de um composto de interesse num modelo de rato de artrite induzida por colagénio

Efetua-se um estudo de artrite de colagénio de tipo II desenvolvida em 17 dias para avaliar os efeitos do composto sobre o inchaço clínico do tornozelo induzido por artrite. A artrite de colagénio do rato é um modelo experimental de poliartrite que tem sido muito usado em testes pré-clínicos de muitos agentes antiartríticos (ver Trentham, *et al.*, J. Exp. Med 146(3):857-868 (1977), Bendele, *et al.*, Toxicologic Pathol. 27:134-142 (1999), Bendele, *et al.*, Arthritis Rheum. 42:498-506 (1999)). As marcas características deste modelo são o fiável aparecimento e progressão de inflamação poliarticular robusta, facilmente mensurável, marcada destruição da cartilagem associada à formação de *pannus* e fraca a moderada ressorção óssea e proliferação periosteal do osso.

Anestesiaram-se fêmeas de rato Lewis (aproximadamente 0,2 quilogramas) com isoflurano e injetam-se com Adjuvante Incompleto de Freund contendo 2 mg/mL de colagénio de tipo II

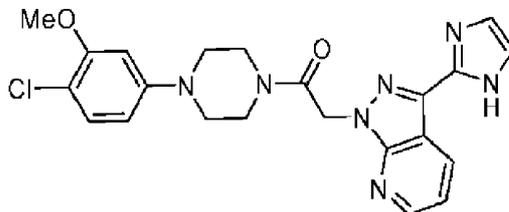
bovino na base da cauda e em dois locais sobre o dorso nos dias 0 e 6 deste estudo de 17 dias. Administra-se o composto diariamente num modo subcutâneo desde o dia 0 até ao dia 17 numa dose eficaz. Efetuam-se medições do calibre do diâmetro da articulação do tornozelo, e toma-se como medida da eficácia a redução do inchaço da articulação.

A atividade do composto do invento no ensaio de quimiotaxia descrito anteriormente é $IC_{50} \leq 100$ nM.

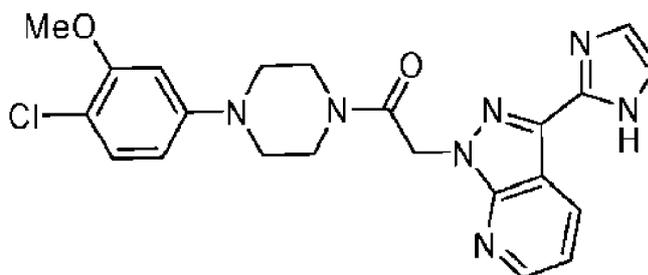
Lisboa, 2016-12-06

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que possui a fórmula:



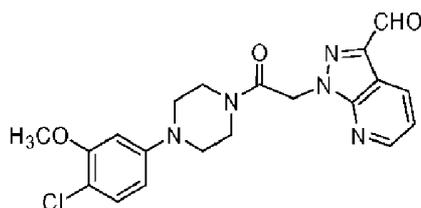
2. Composto que possui a fórmula:



ou um seu sal, hidrato ou N-óxido farmacologicamente aceitável.

3. Composto da reivindicação 2, numa forma de hidrato.
4. Composto da reivindicação 2, numa forma de sal farmacologicamente aceitável.
5. Composição farmacêutica compreendendo o composto da reivindicação 1 e um excipiente ou transportador farmacologicamente aceitável.
6. Composição farmacêutica compreendendo o composto da reivindicação 2 e um excipiente ou transportador farmacologicamente aceitável.
7. Método de preparação do composto da reivindicação 1, compreendendo o referido método:

- (a) o contacto entre um composto que possui a fórmula:



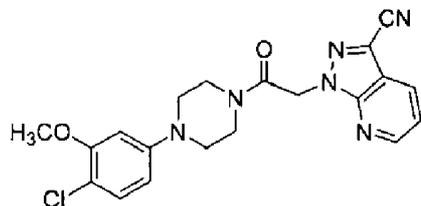
e um reagente que forma imidazole em condições suficientes para formar o referido composto da reivindicação 1.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o referido reagente que forma imidazole é selecionado do grupo que consiste em glioxal ou um equivalente de glioxal.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o referido reagente que forma imidazole é glioxal e o referido contacto ocorre na presença de acetato de amónio.

10. Método de preparação de um composto que possui a fórmula da reivindicação 1, compreendendo o referido método:

(a) o contacto entre um composto que possui a fórmula:



e etilenodiamina para formar um produto de imidazolina; e

(b) a oxidação do referido produto de imidazolina para formar o referido composto que possui a fórmula da reivindicação 1.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, em que a referida oxidação é efetuada com um reagente selecionado do grupo que consiste em KMnO_4 , MnO_2 , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, reagentes de Swern e periodano de Dess-Martin.

12. Composto de acordo com a reivindicação 2 para utilização num método de tratamento de doenças ou condições mediadas por CCR1.

13. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 12, em que a referida doença ou condição mediada por CCR1 é uma condição inflamatória ou é um distúrbio imunorregulador.

14. Composto para utilização de acordo com a reivindicação 12, em que a referida doença ou condição mediada por CCR1 é selecionada do grupo que consiste em artrite reumatoide, esclerose múltipla, rejeição de transplantes, restenose, dermatite, eczema, urticária, vasculite, doença intestinal inflamatória, alergia alimentar, asma, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, psoríase, lúpus eritematoso, osteoartrite, apoplexia, restenose e encefalomielite.

15. Composto para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, em que

(a) a via de administração do referido composto é a oral, parentérica, retal, transdérmica, sublingual, nasal ou tópica; ou

(b) o referido composto é administrado em combinação com um agente anti-inflamatório, um agente analgésico, um agente antiproliferativo, um inibidor metabólico, um inibidor da migração de leucócitos ou um imunomodulador.

16. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 2 para a preparação de um medicamento para utilização num método de tratamento de doenças ou condições mediadas por CCR1, em que opcionalmente:

(a) a referida doença ou condição mediada por CCR1 é uma condição inflamatória ou é um distúrbio imunorregulador; ou

(b) a referida doença ou condição mediada por CCR1 é selecionada do grupo que consiste em artrite reumatoide, esclerose múltipla, rejeição de transplantes, restenose, dermatite, eczema, urticária, vasculite, doença intestinal inflamatória, alergia alimentar, asma, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, psoríase, lúpus eritematoso, osteoartrite, apoplexia, restenose e encefalomielite; ou

(c) a via de administração do referido composto é a oral, parentérica, retal, transdérmica, sublingual, nasal ou tópica; ou

(d) o referido composto é administrado em combinação com um agente anti-inflamatório, um agente analgésico, um agente antiproliferativo, um inibidor metabólico, um inibidor da migração de leucócitos ou um imunomodulador.

Lisboa, 2016-12-06