

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo
domanda n° 19154555.7, pubblicazione n° 3508477
a nome di ChemoCentryx, Inc.
di Mountain View, California, U.S.A.
“*ANTAGONISTI DI C5AR*”

*** ** ***

DESCRIZIONE

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Il sistema del complemento gioca un ruolo centrale nella clearance degli immunocomplessi e nelle risposte immunitarie ad agenti infettivi, antigeni estranei, cellule infettate da virus e cellule tumorali. Un'inattivazione inadeguata o eccessiva del sistema del complemento può portare a conseguenze dannose e addirittura potenzialmente mortali dovute a grave infiammazione e alla distruzione di tessuti che ne risulta. A livello clinico, queste conseguenze si manifestano in vari disturbi, compresi shock settico; lesioni da ischemia/riperfusion e al miocardio e all'intestino; rigetto di trapianto; insufficienza organica; nefrite, infiammazione patologica; e malattie autoimmuni.

Il sistema del complemento è costituito da un gruppo di proteine che normalmente sono presenti nel siero in uno stato inattivo. L'attivazione del sistema del complemento comprende principalmente tre vie distinte, *ossia* la via classica, l'alternativa e quella delle lectine (V. M. Holers, In *Clinical Immunology: Principles and Practice*, ed. R. R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391):

- 1) La via classica è una cascata dipendente da calcio/magnesio, che di norma viene attivata attraverso la formazione di complessi antigene/anticorpo. Essa può essere attivata anche in un modo indipendente dagli anticorpi, con il legame della proteina C reattiva, esistente in un complesso con il ligando, e con molti patogeni tra cui batteri gram-negativi.
- 2) La via alternativa è una cascata dipendente dal magnesio che è attivata attraverso la deposizione e l'attivazione di C3 su determinate superfici sensibili (per es., polisaccaridi di parete cellulare di lieviti e batteri, e certi

materiali biopolimerici). 3) La via delle lectine comprende il legame iniziale della lectina legante il mannosio, e la successiva attivazione di C2 e C4, che sono comuni alla via classica (Matsushita, M. et al., *J. Exp. Med.* 176: 1497-1502 (1992); Suankratay, C. et al., *J. Immunol.* 160: 3006-3013 (1998)).

L'attivazione della via del complemento genera frammenti biologicamente attivi di proteine di complemento, per es., le anafilotossine C3a, C4a e C5a e i complessi di attacco alla membrana (MAC), C5b-9, che mediano tutti le risposte infiammatorie intervenendo sulla chemiotassi leucocitaria; attivando macrofagi, neutrofili, piastrine, mastociti e cellule endoteliali; e aumentando permeabilità vascolare, citolisi e lesione dei tessuti.

Il complemento C5a è uno dei mediatori proinfiammatori più potenti del sistema del complemento. (Il peptide C5a anafilattico è 100 volte più potente, su base molare, del C3a nel suscitare risposte infiammatorie.) Il C5a è la forma attivata di C5 (peso molecolare 190 kD). Il C5a è presente nel siero umano a circa 80 µg/ml (Kohler, P. F. et al., *J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967)). Esso è costituito da due catene polipeptidiche, α e β , con pesi molecolari rispettivamente di circa 115 kD e 75 kD (Tack, B. F. et al., *Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979)). Biosintetizzato come pro-molecola a catena singola, durante la lavorazione e la secrezione il C5 viene clivato a livello enzimatico in una struttura a due catene. Dopo il clivaggio, le due catene sono mantenute insieme mediante almeno un legame disolfuro, oltre che da interazioni non covalenti (Ooi, Y. M. et al., *J. Immunol.* 124: 2494-2498(1980)).

Durante l'attivazione delle vie del complemento, il C5 viene clivato nei frammenti C5a e C5b. Gli enzimi convertasi responsabili dell'attivazione

del C5 sono complessi a più subunità di C4b, C2a e C3b per la via classica, e di (C3b)₂, Bb e P per la via alternativa (Goldlust, M. B. et al., *J. Immunol.* 113: 998-1007 (1974); Schreiber, R. D. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3948-3952 (1978)). C5 viene attivato mediante clivaggio nella posizione 74-75 (Arg-Leu) della catena α . Dopo l'attivazione, dalla porzione di terminale amminico della catena α viene rilasciato il peptide C5a a 74 aminoacidi, da 11,2 kD. C5a e C3a sono entrambi potenti stimolatori di neutrofili e monociti (Schindler, R. et al., *Blood* 76: 1631-1638 (1990); Haeffner-Cavaillon, N. et al., *J. Immunol.* 138: 794-700 (1987); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)).

Oltre alle sue proprietà anafilotossiche, il C5a induce la migrazione chemiotattica di neutrofili (Ward, P. A. et al., *J. Immunol.* 102: 93-99 (1969)), eosinofili (Kay, A. B. et al., *Immunol.* 24: 969-976 (1973)), basofili (Lett-Brown, M. A. et al., *J. Immunol.* 117: 246-252 1976)) e monociti (Snyderman, R. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 138: 387-390 1971)). C5a e C5b-9 attivano entrambi le cellule endoteliali per esprimere le molecole di adesione essenziali per il sequestro dei leucociti, le quali mediano l'infiammazione e la lesione dei tessuti (Foreman, K. E. et al., *J. Clin. Invest.* 94: 1147-1155 (1994); Foreman, K. E. et al., *Inflammation* 20: 1-9 (1996); Rollins, S. A. et al., *Transplantation* 69: 1959-1967 (2000)). Il C5a media anche le reazioni infiammatorie provocando la contrazione del muscolo liscio, aumentando la permeabilità vascolare, inducendo la degranolazione di basofili e mastociti, e inducendo il rilascio di proteasi liposomiali e di radicali liberi ossidativi (Gerard, C. et al., *Ann. Rev. Immunol.* 12: 775-808 (1994)). Inoltre, il C5a modula l'espressione genica

della fase epatica acuta, e aumenta la risposta immunitaria complessiva aumentando la produzione di TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-8, prostaglandine e leucotrieni (Lambris, J. D. et al., In: *The Human Complement System in Health and Disease*, Volanakis, J. E. ed., Marcel Dekker, New York, pp. 83-118).

Si ritiene che gli effetti anafilattici e chemiotattici del C5a siano mediati attraverso la sua interazione con il recettore del C5a. Il recettore del C5a umano (C5aR) è un recettore da 52 kD, accoppiato con la proteina G, legato a membrana, ed è espresso su neutrofili, monociti, basofili, eosinofili, epatociti, cellule del muscolo liscio del polmone ed endoteliali, e su tessuti glomerulari renali (Van-Epps, D. E. et al., *J. Immunol.* 132: 2862-2867 (1984); Haviland, D. L. et al., *J. Immunol.* 154:1861-1869 (1995); Wetsel, R. A., *Immunol. Leff.* 44: 183-187 (1995); Buchner, R. R. et al., *J. Immunol.* 155: 308-315 (1995); Chenoweth, D. E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 3943-3947 (1978); Zwirner, J. et al., *Mol. Immunol.* 36:877-884 (1999)). Il sito di legame del ligando del C5aR è complesso ed è costituito da almeno due domini leganti fisicamente separabili. Uno lega il terminale amminico del C5a (amminoacidi 1-20) e il nucleo con legame disolfuro (amminoacidi 21-61), mentre il secondo si lega con l'estremità carbossi terminale del C5a (amminoacidi 62-74) (Wetsel, R. A., *Curr. Opin. Immunol.* 7: 48-53 (1995)).

Il C5a gioca ruoli importanti nelle lesioni da infiammazione e dei tessuti. Nel bypass cardiopolmonare e nell'emodialisi, il C5a si forma per effetto dell'attivazione della via del complemento alternativa quando il sangue umano viene a contatto con la superficie artificiale della macchina cuore-

polmone o della macchina di dialisi renale (Howard, R. J. et al., *Arcore. Surg.* 123: 1496-1501 (1988); Kirklin, J. K. et al., *J. Cardiovasc. Surg.* 86: 845-857 (1983); Craddock, P. R. et al., *N. Engl. J. Med.* 296: 769-774 (1977)). Il C5a causa una maggiore permeabilità capillare ed edema, broncocostrizione, vasocostrizione polmonare, attivazione di leucociti e piastrine, e infiltrazione nei tessuti, in particolare nel polmone (Czermak, B. J. et al., *J. Leukoc. Biol.* 64: 40-48 (1998)). È stato dimostrato che la somministrazione di un anticorpo monoclonale anti-C5a riduce il bypass cardiopolmonare e la disfunzione endoteliale coronarica indotta da cardioplegia (Tofukuji, M. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 116: 1060-1068 (1998)).

Il C5a è coinvolto anche in sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) e insufficienza multiorgano (MOF) (Hack, C. E. et al., *Am. J. Med.* 1989; 86: 20-26; Hammerschmidt DE et al. *Lancet* 1980; 1: 947-949; Heideman M. et al. *J. Trauma* 1984; 4: 1038-1043; Marc, MM, et al., *Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol.*, 2004: 31: 216-219). Il C5a aumenta la produzione monocitaria di due citochine proinfiammatorie importanti, TNF- α e IL-1. È stato inoltre dimostrato che il C5a gioca un ruolo importante nello sviluppo delle lesioni dei tessuti, e in particolare delle lesioni polmonari, in modelli animali di shock settico (Smedegard G et al. *Am. J. Pathol.* 1989; 135: 489-497; Markus, S., et al., *FASEB Journal* (2001), 15: 568-570). Nei modelli di sepsi che utilizzano ratti, maiali e primati non umani, gli anticorpi anti-C5a somministrati agli animali prima del trattamento con endotossina o *E. coli* hanno portato a una ridotta lesione dei tessuti, oltre che a una ridotta produzione di IL-6

(Smedegard, G. et al., *Am. J. Pathol.* 135: 489-497 (1989); Hopken, U. et al., *Eur. J. Immunol.* 26: 1103-1109 (1996); Stevens, J. ORE. et al., *J Clin. Invest.* 77: 1812-1816 (1986)). Più significativamente, è stato dimostrato che il blocco del C5a con anticorpi policlonali anti-C5a migliora enormemente i tassi di sopravvivenza nel modello di sepsi indotta da legatura del cieco e puntura nei ratti (Czermak, B.J. et al., *Nat. Med.* 5: 788-792 (1999)). Questo modello ha in comune molti aspetti della manifestazione clinica della sepsi negli esseri umani. (Parker, S.J. et al., *Br. J. Surg.* 88: 22-30 (2001)). Nello stesso modello di sepsis, è stato dimostrato che gli anticorpi anti-C5a inibiscono l'apoptosi dei timociti (Guo, R.F. et al., *J. Clin. Invest.* 106: 1271-1280 (2000)) e prevengono la MOF (Huber-Lang, M. et al., *J. Immunol.* 166: 1193-1199 (2001)). Gli anticorpi anti-C5a erano inoltre protettivi in un modello di lesione polmonare da fattore del veleno di cobra nei ratti, e nella lesione polmonare indotta da immunocomplessi (Mulligan, M. S. et al. *J. Clin. Invest.* 98: 503-512 (1996)). L'importanza del C5a nella lesione polmonare mediata da immunocomplessi è stata successivamente confermata nei topi (Bozic, C. R. et al., *Science* 26: 1103-1109 (1996)).

Si osserva che il C5a è un mediatore principale nelle lesioni da ischemia-riperfusion al miocardio. L'esaurimento del complemento ha ridotto le dimensioni dell'infarto miocardico nei topi (Weisman, ORE. F. et al., *Science* 249: 146-151 (1990)), e il trattamento con anticorpi anti-C5a ha ridotto le lesioni in un modello di ischemia degli arti posteriori-riperfusion nei ratti (Bless, N. M. et al., *Am. J. Physiol.* 276: L57-L63 (1999)). Le lesioni da ripersione durante un infarto miocardico sono state anch'esse

ridotte fortemente nei maiali che erano stati trattati nuovamente con una IgG anti-C5a monoclonale (Amsterdam, E. A. et al., *Am. J. Physiol.* 268:H448-H457 (1995)). Un antagonista del C5aR umano ricombinante riduce le dimensioni dell'infarto in un modello porcino di rivascolarizzazione chirurgica (Riley, R. D. et al., *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120: 350-358 (2000)).

I neutrofili attivati dal C5a contribuiscono anch'essi a molte malattie bollose (per es., pemfigoide bolloso, pemfigo volgare e pemfigo foliaceo). Queste sono patologie infiammatorie croniche e ricorrenti, caratterizzate a livello clinico da bolle sterili che compaiono nello spazio subepidermico della cute e della mucosa. Mentre si ritiene che gli autoanticorpi verso i cheratinociti posti sulle membrane basali cutanee siano all'origine del distacco dei cheratinociti basali dell'epidermide dalla sottostante membrana basale, le bolle sono caratterizzate anche dall'accumulo di neutrofili in entrambi gli strati del derma superiore e all'interno delle cavità delle bolle. Nei modelli sperimentali, una riduzione dei neutrofili o l'assenza di complemento (totale o selettivo per il C5) può inibire la formazione di bolle sotto l'epidermide, anche in presenza di titoli elevati di autoanticorpi.

I livelli di complemento sono elevati nei pazienti con artrite reumatoide (Jose, P. J. et al., *Ann. Rheum. Dis.* 49: 747-752 (1990); Grant, E.P., et al., *J. of Exp. Med.*, 196(11): 1461-1471, (2002)), nefrite da lupus (Bao, L., et al., *Eur. J. of Immunol.*, 35(8), 2496-2506, (2005)) e lupus eritematoso sistemico (LES) (Porcel, J. M. et al., *Clin. Immunol. Immunopathol.* 74: 283-288 (1995)). I livelli di C5a si correlano alla gravità dello stato della malattia. L'artrite indotta da collagene nei topi e nei ratti ricorda la malattia

artritica reumatoide negli esseri umani. I topi privi del recettore del C5a hanno dimostrato una protezione completa dall'artrite indotta dall'iniezione di anticorpi monoclonali anti-collagene (Banda, N.K., et al., *J. of Immunol.*, 2003, 171: 2109-2115). Pertanto, l'inibizione del C5a e/o del recettore del C5a (C5aR) potrebbe essere utile nel trattamento di queste malattie croniche.

Si ritiene che il sistema del complemento sia attivato nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD), e si pensa che abbia un ruolo nella patogenesi della malattia. Prodotti del complemento attivato sono stati trovati sulla superficie luminale delle cellule epiteliali superficiali, oltre che nella mucosa muscolare e nei vasi sanguigni sottomucosa nei pazienti con IBD (Woodruff, T.M., et al., *J of Immunol*, 2003, 171: 5514-5520).

L'espressione del C5aR è sovraregolata su astrociti reattivi, cellule della microglia e cellule endoteliali in un sistema nervoso centrale umano infiammato (Gasque, P. et al., *Am. J. Pathol.* 150: 31-41 (1997)). Il C5a potrebbe essere coinvolto nelle malattie neurodegenerative quali morbo di Alzheimer disease (Mukherjee, P. et al., *J. Neuroimmunol.* 105: 124-130 (2000); O'Barr, S. et al., *J. Neuroimmunol.* (2000) 105: 87-94; Farkas, I., et al. *J. Immunol.* (2003) 170:5764-5771), morbo di Parkinson, malattia di Pick ed encefalopatie spongiformi trasmissibili. L'attivazione del C5aR neuronale può indurre l'apoptosi (Farkas I et al. *J. Physiol.* 1998; 507: 679-687). Pertanto, l'inibizione del C5a e/o del C5aR potrebbe anche essere utile nel trattamento delle malattie neurodegenerative.

Esistono prove secondo cui la produzione del C5a peggiori l'infiammazione associata a dermatite atopica (Neuber, K., et al., *Immunology* 73:83-87,

(1991)), e a orticaria cronica (Kaplan, A.P., *J. Allergy Clin. Immunol.* 114: 465-474, (2004).

La psoriasi è ora nota per essere una malattia mediata da cellule T (Gottlieb, E. L. et al., *Nat. Med.* 1: 442-447 (1995)). Tuttavia, anche i neutrofili e i mastociti possono essere coinvolti nella patogenesi della malattia (Terui, T. et al., *Exp. Dermatol.* 9: 1-10; 2000); Werfel, T. et al., *Arcore. Dermatol. Res.* 289: 83-86 (1997)). Nelle aree estremamente infiammate delle placche psoriasiche si osserva un accumulo di neutrofili sotto lo strato corneo, e gli estratti delle lesioni psoriasiche (scaglie) contengono livelli estremamente elevati di C5a, e mostrano un'attività chemiotattica verso i neutrofili, un effetto che può essere inibito con l'aggiunta di un anticorpo del C5a. Le cellule T e i neutrofili sono chemioattratti dal C5a (Nataf, S. et al., *J. Immunol.* 162: 4018-4023 (1999); Tsuji, R. F. et al., *J. Immunol.* 165: 1588-1598 (2000); Cavaillon, J. M. et al., *Eur. J. Immunol.* 20: 253-257 (1990)). In aggiunta, un'espressione del C5aR è stata dimostrata nelle cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) isolate dalle lesioni del lupus eritematoso cutaneo, ed è stato dimostrato che queste cellule esibivano un comportamento chemiotattico verso il C5a, indicando che nel LES e nella psoriasi, il blocco del C5aR sulle pDC potrebbe essere efficace nel ridurre l'infiltrazione di pDC nella cute infiammata. Il C5a potrebbe pertanto essere un agente terapeutico importante per il trattamento della psoriasi.

Gli immunocomplessi (IC) contenenti immunoglobulina G contribuiscono alla patofisiologia di più malattie autoimmuni, quali lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sindrome di Goodpasture e polmonite da ipersensibilità (Madaio, M. P., *Semin. Nephrol.* 19: 48-56

(1999); Korganow, A. S. et al., *Immunity* 10: 451-459 (1999); Bolten, W. K., *Kidney Int.* 50: 1754-1760 (1996); Ando, M. et al., *Curr Opin. Pulm. Med.* 3: 391-399 (1997)). Queste malattie sono estremamente eterogenee, e in genere colpiscono uno o più dei seguenti organi: pelle, vasi sanguigni, articolazioni, reni, cuore, polmoni, sistema nervoso e fegato (comprese cirrosi e fibrosi epatica). Il modello animale classico per la risposta infiammatoria in tali malattie da IC è la reazione di Arthus che comprende infiltrazione di cellule polimorfonucleari, emorragia ed essudazione plasmatica (Arthus, M., *C.R. Soc. Biol.* 55: 817-824 (1903)). Studi recenti mostrano che i topi privi del C5aR sono protetti dalle lesioni dei tessuti indotte dagli IC (Kohl, J. et al., *Mol. Immunol.* 36: 893-903 (1999); Baumann, U. et al., *J. Immunol.* 164: 1065-1070 (2000)). I risultati sono in linea con l'osservazione secondo cui un piccolo antagonista peptidico anti-C5aR inibisce la risposta infiammatoria provocata dalla deposizione di IC (Strachan, A. J. et al., *J. Immunol.* 164: 6560-6565 (2000)). Il C5a, insieme al suo recettore, gioca un ruolo importante nella patogenesi delle malattie da IC. Gli Inibitori del C5a e del C5aR potrebbero essere utili per trattare queste malattie.

Descrizione dell'Arte Nota Correlata:

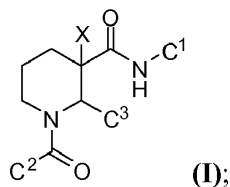
Solo di recente in letteratura sono stati descritti antagonisti su base non peptidica del recettore del C5a (*per es.*, Sumichika, ORE., et al., *J. Biol. Chem.* (2002), 277, 49403-49407). Gli antagonisti su base non peptidica del recettore del C5a sono stati riferiti essere efficaci per il trattamento dello shock endotossico (Strachan, A.J., et al., *J. of Immunol.* (2000), 164(12): 6560-6565); e per trattare l'IBD in un modello di ratto (Woodruff, T.M., et

al., J of Immunol, 2003, 171: 5514-5520). Nella letteratura brevettuale, modulatori su base non peptidica del recettore del C5a sono stati inoltre descritti da Neurogen Corporation (per es., WO2004/043925, WO2004/018460, WO2005/007087, WO03/082826, WO03/08828, WO02/49993, WO03/084524); Dompe S.P.A. (WO02/029187); e The University of Queensland (WO2004/100975). WO2007/051062 divulga diidropiridine sostituite che sono modulatori del recettore del C5a. Gerber et al (J. Biol.Chem. 276 (5), 3394-3400) divulga un interruttore di attivazione nella tasca di legame al ligando del recettore del C5a.

In letteratura esistono molte prove sperimentali che mettono in relazione livelli aumentati di C5a con più malattie e disturbi, in particolare malattie e disturbi autoimmuni e infiammatori. Nel settore permane pertanto l'esigenza di nuovi modulatori costituiti da piccole molecole organiche, per es., agonisti, preferibilmente antagonisti, agonisti parziali, del recettore del C5a (C5aR) che siano utili per inibire eventi patogeni, per es., chemiotassi, associati a livelli aumentati di attività delle anafilotossine. La presente invenzione soddisfa questa e altre esigenze.

BREVE SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Secondo un aspetto, la presente invenzione contempla composti aventi la formula:



e sali farmaceuticamente accettabili, idrati e rotomeri degli stessi; in cui C^1 è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R^1 ;

C^2 è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R^2 ;

C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-8} , cicloalchile C_{3-8} -alchile C_{1-4} , arile, arile-alchile C_{1-4} , eteroarile, eteroarile-alchile C_{1-4} , eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C_{1-4} , in cui il gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C^3 è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^3 ;

ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$ e $-S(O)_2NR^aR^b$; in cui R^a e R^b , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} ,

cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a, R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R¹ sono su atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

ciascun R² è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d e -S(O)₂NR^dR^e; in cui R^d e R^e, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d, R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

ciascun R³ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R¹, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j e -NHCH₂R^j, in cui X⁴ è un alchilene C₁₋₄; R^g e R^h, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati

allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C_{3-6} , pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofuranile e tetraidropiranile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g , R^h , R^1 e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF_3 , idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

X è idrogeno oppure CH_3 .

In aggiunta ai composti contemplati nel presente documento, la presente invenzione contempla ulteriormente composizioni farmaceutiche contenenti uno o più di questi composti, oltre che metodi per l'uso di questi composti in metodi terapeutici, principalmente per trattare malattie associate a un'attività di segnalazione del C5A.

Sono descritti metodi di diagnosi della malattia in un soggetto. In tali metodi, i composti contemplati nel presente documento vengono somministrati a un soggetto in forma marcata, con successivo imaging diagnostico per determinare la presenza o l'assenza del C5aR7. Secondo un relativo aspetto, un metodo di diagnosi di una malattia viene eseguito mettendo un campione di tessuto o sangue a contatto con un composto marcato come contemplato nel presente documento, e determinando la presenza, l'assenza o la quantità del C5aR nel campione.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La **Figura 1** fornisce le strutture e l'attività per composti rappresentativi della presente invenzione. I composti sono stati preparati con metodi usuali come descritti genericamente sotto, nonché con metodi contemplati negli Esempi.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

I. Abbreviazioni e Definizioni

Salvo diversa indicazione, il termine "alchile", da solo o come parte di un altro sostituente, indica un radicale idrocarburico a catena lineare o ramificata, avente il numero di atomi di carbonio designato (*ossia* C₁₋₈ indica da uno a otto atomi di carbonio). Esempi di gruppi alchilici includono per es., metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, t-butile, isobutile, sec-butile, n-pentile, n-esile, n-eptile e n-ottile. Il termine "alchenile" si riferisce a un gruppo alchilico insaturo avente uno o più doppi legami. Analogamente, il termine "alchinile" si riferisce a un gruppo alchilico insaturo avente uno o più tripli legami. Esempi di tali gruppi alchilici insaturi includono vinile, 2-propenile, crotile, 2-isopentenile, 2-(butadienile), 2,4-pentadienile, 3-(1,4-pentadienile), etinile, 1- e 3-propinile, 3-butinile, e gli omologhi e isomeri superiori. Il termine "cicloalchile" si riferisce ad anelli idrocarburici aventi il numero indicato di atomi dell'anello (per es., cicloalchile C₃₋₆), che sono completamente saturi o che tra i vertici dell'anello non hanno più di un doppio legame. "Cicloalchile" è anche inteso fare riferimento ad anelli idrocarburici biciclici e policiclici quali, per esempio, biciclo[2.2.1]eptano oppure biciclo[2.2.2]ottano. Il termine "eterocicloalchile" si riferisce a un gruppo cicloalchilico che

contiene da uno a cinque eteroatomi scelti tra N, O e S, in cui gli atomi di azoto e zolfo sono facoltativamente ossidati, e l'uno o più atomi di azoto sono facoltativamente quaternizzati. L'eterocicloalchile può essere un sistema ad anello monociclico, biciclico o policiclico. Esempi non limitativi di gruppi eterocicloalchilici includono pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolattame, valerolattame, imidazolidinone, idantoina, dioxolano, ftalimmide, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-ossido, tiomorfolina-S,S-ossido, piperazina, pirano, piridone, 3-pirrolina, tiopirano, pirone, tetraidrofurano, tetraidrotiofene e chinuclidina. Un gruppo eterocicloalchilico può essere attaccato al resto della molecola attraverso un anello di carbonio o un eteroatomo.

Il termine "alchilene", da solo o come parte di un altro sostituito, indica un radicale bivalente derivato da un alcano, come esemplificato da $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Di norma, un gruppo alchilico (o alchilenico) avrà da 1 a 24 atomi, i gruppi aventi 10 o meno atomi di carbonio essendo preferiti nella presente invenzione. Un "alchile inferiore" o un "alchilene inferiore" è un gruppo alchilico o alchilenico a catena più corta, avente generalmente quattro o meno atomi di carbonio. Analogamente, "alchenilene" e "alchinilene" si riferiscono rispettivamente alle forme insature di "alchilene" aventi doppi o tripli legami.

Salvo diversa affermazione, il termine "eteroalchile", da solo o in combinazione con un altro termine, indica una catena lineare o ramificata stabile, oppure un radicale idrocarburico ciclico, o combinazioni dello stesso, costituito dal numero dichiarato di atomi di carbonio e da uno - tre eteroatomi scelti dal gruppo costituito da O, N, Si e S, e in cui gli atomi di

azoto e zolfo possono essere facoltativamente ossidati, e l'eteroatomo di azoto facoltativamente può essere quaternizzato. L'uno o più eteroatomi O, N e S possono essere collocati in qualsiasi posizione interna del gruppo eteroalchilico. L'eteroatomo Si può essere collocato in qualsiasi posizione del gruppo eteroalchilico, compresa la posizione in cui il gruppo alchilico è attaccato al resto della molecola. Esempi includono $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Fino a due eteroatomi possono essere consecutivi, quali per esempio, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Analogamente, salvo diversa affermazione, i termini "eteroalchenile" ed "eteroalchinile", da soli o in combinazione con un altro termine, indicano rispettivamente un gruppo alchenilico e un gruppo alchinilico che contengono il numero dichiarato di atomi di carbonio, e aventi da uno a tre eteroatomi scelti dal gruppo costituito da O, N, Si e S, e in cui gli atomi di azoto e zolfo possono facoltativamente essere ossidati, e l'eteroatomo di azoto e zolfo possono facoltativamente essere ossidati e l'eteroatomo di azoto facoltativamente può essere quaternizzato. L'uno o più eteroatomi O, N e S possono essere collocati in qualsiasi posizione interna del gruppo eteroarilico.

Il termine "eteroalchilene", da solo o come parte di un altro sostituente, indica un radicale bivalente, saturo o insaturo o polinsaturo, derivato dall'eteroalchile, come esemplificato da $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ e $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$. Per i gruppi eteroalchilenici, gli eteroatomi possono anche

occupare uno dei termini della catena, o entrambi (per es., alchilenossi, alchilendiossi, alchilenammino oppure alchilendiammino).

I termini "alcossi", "alchilammino" e "alchiltio" (o tioalcossi) si usano nel loro senso convenzionale, e si riferiscono ai gruppi alchilici attaccati nel resto della molecola rispettivamente attraverso un atomo di ossigeno, un gruppo amminico o un atomo di zolfo. In aggiunta, per i gruppi dialchilamminici, le porzioni di alchile possono essere uguali o diverse, e possono anche essere combinate per formare un anello a 3 - 7 elementi con l'atomo di azoto a cui ognuno è attaccato. Conformemente, un gruppo rappresentato come $-NR^aR^b$ è inteso includere per es., piperidinile, pirrolidinile, morfolinile e azetidina.

Salvo diversa indicazione, i termini "alo" o "alogeno", da soli o come parte di un altro sostituente, indicano un atomo di fluoro, cloro, bromo oppure iodio. In aggiunta, i termini quali "aloalchile" sono intesi includere monoaloalchile, e polialoalchile. Per esempio, il termine "aloalchile C₁₋₄" è inteso includere per es., trifluorometile, 2,2,2-trifluoroetile, 4-clorobutile e 3-bromopropile.

Salvo diversa affermazione, il termine "arile" indica un gruppo idrocarburico polinsaturo, tipicamente aromatico, che può essere costituito da un anello singolo o più anelli (fino a tre anelli) che sono fusi insieme o legati in modo covalente. Il termine "eteroarile" si riferisce a gruppi (o anelli) arilici che contengono da uno a cinque eteroaromi scelti tra N, O e S, in cui gli atomi di azoto e zolfo facoltativamente sono ossidati, e l'uno o più atomi di azoto sono facoltativamente quaternizzati. Un gruppo eteroarilico può essere attaccato al resto della molecola attraverso il resto della molecola

per mezzo di un eteroatomo. Esempi non limitativi di gruppi arilici includono fenile, naftile e bifenile, mentre esempi non limitativi di gruppi eteroarilici includono piridile, piridazinile, pirazinile, pirimindinile, triazinile, chinolinile, chinoxalinile, chinazolinile, cinnolinile, ftalaziniile, benzotriazinile, purinile, benzimidazolile, benzopirazolile, benzotriazolile, benzisoxazolile, isobenzofurile, isoindolile, indolizinile, benzotriazinile, tienopiridinile, tienopirimidinile, pirazolopirimidinile, imidazopiridine, benzotiazolile, benzofuranile, benzotienile, indolile, chinolile, isochinolile, isotiazolile, pirazolile, indazolile, pteridinile, imidazolile, triazolile, tetrazolile, oxazolile, isoxazolile, tiadiazolile, pirrolile, tiazolile, furile e tienile. I sostituenti per ognuno dei sistemi ad anello arilico ed eteroarilico osservati sopra sono scelti dal gruppo costituito da sostituenti accettabili descritti sotto.

Per brevità, il termine “arile”, quando è usato in combinazione con altri termini (*per es.*, arilossi, ariltiossi, arilalchile) include anelli sia arilici che eteroarilici come definiti sopra. Il termine “arilalchile” quindi è inteso includere i radicali in cui un gruppo arilico è attaccato a un gruppo alchilico (*per es.*, benzile, fenetile o piridimetile).

In alcune forme di attuazione, i suddetti termini (*per es.*, "alchile," "arile" ed “eteroarile”) includeranno forme sia sostituite sia non sostituite del radicale indicato. Sostituenti preferiti per ciascun tipo di radicale sono contemplati sotto. Per brevità, i termini “arile” ed “eteroarile” si riferiranno a versioni sostituite oppure non sostituite come contemplate sotto, mentre il termine “alchile”, con i relativi radicali alifatici, è inteso riferirsi alla versione non sostituita, a meno che non sia indicato come sostituito.

I sostituenti per i radicali alchilici (inclusi i gruppi spesso indicati come alchilene, alchenile, alchinile e cicloalchile) possono essere svariati gruppi scelti da: -alogeno, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN e -NO₂ in un numero compreso tra zero e (2 m'+1), dove m' è il numero totale di atomi di carbonio in tale radicale. R', R'' e R''', ognuno indipendentemente, si riferiscono a idrogeno, alchile C₁₋₈ non sostituito, eteroalchile non sostituito, arile non sostituito, arile sostituito con 1-3 alogeni, alchile C₁₋₈ non sostituito, alcossi C₁₋₈ o gruppi tioalcossi C₁₋₈, oppure gruppi arile non sostituito-alchile C₁₋₈. Quando R' e R'' sono attaccati allo stesso atomo di azoto, essi possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a 3, 4, 5, 6, o 7 elementi. Per esempio, -NR'R'' è inteso includere 1-pirrolidinile e 4-morfolinile. Il termine "acile", come usato da solo o come parte di un altro gruppo, fa riferimento a un radicale alchilico in cui due sostituenti sull'atomo di carbonio che è il più vicino al punto di attacco per il radicale vengono sostituiti con il sostituyente =O (per es., -C(O)CH₃, oppure -C(O)CH₂CH₂OR').

Analogamente, i sostituenti per il gruppo arilico ed eteroarilico sono vari, e generalmente scelti da: -alogeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, perfluoro(C₁-C₄)alcossi e perfluoro(C₁-C₄)alchile, in un numero che varia da

zero al numero totale di valenze aperte sul sistema ad anello aromatico; e dove R', R'' e R''' sono scelti indipendentemente da idrogeno, alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, alchenile C₂₋₈, alchinile C₂₋₈, arile ed eteroarile non sostituiti, (arile non sostituito)-alchile C₁₋₄ e arilossi non sostituito-alchile C₁₋₄. Altri sostituenti idonei includono ognuno dei sostituenti arilici di cui sopra, attaccati a un atomo dell'anello mediante un legame alchilenico di 1 - 4 atomi di carbonio.

Due dei sostituenti su atomi adiacenti dell'anello arilico o eteroarilico facoltativamente possono essere sostituiti con un sostituito della formula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, in cui T e U, indipendentemente, sono -NH-, -O-, -CH₂-, o un legame singolo, e q è un numero intero da 0 a 2.. In alternativa, due dei sostituenti su atomi adiacenti dell'anello arilico o eteroarilico facoltativamente possono essere sostituiti da un sostituito della -A-(CH₂)_r-B-, in cui A e B sono indipendentemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- oppure un legame singolo, e r è un numero intero da 1 a 3. Uno dei singoli legami del nuovo anello così formato facoltativamente può essere sostituito con un doppio legame. In alternativa, due dei sostituenti su atomi adiacenti dell'anello arilico facoltativamente possono essere sostituiti con un sostituito della formula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, dove s e t, indipendentemente, sono numeri interi da 0 a 3, e X [is -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oppure -S(O)₂NR'-]. Il sostituito R' in -NR'- e -S(O)₂NR'- è scelto da idrogeno o alchile C₁₋₆ non sostituito.

Come usato nel presente documento, il termine "eteroatomo" è inteso includere ossigeno (O), azoto (N), zolfo (S) e silicio (Si).

Il termine "liquido ionico" fa riferimento a qualsiasi liquido che contenga prevalentemente ioni. Preferibilmente, nella presente invenzione "liquido ionico" si riferisce ai sali il cui punto di fusione è relativamente basso (per es., inferiore a 250 °C). Esempi di liquidi ionici includono, in via non limitativa, tetrafluoroborato di 1-butil-3-metilimidazolo, tetrafluoroborato di 1-esil-3-metilimidazolo, tetrafluoroborato di 1-ottil-3-metilimidazolo, tetrafluoroborato di 1-nonil-3-metilimidazolo, tetrafluoroborato di 1-decil-3-metilimidazolo, esafluorofosfato di 1-esil-3-metilimidazolo e bromuro di 1-esil-3-metilimidazolo.

Il termine "sali farmaceuticamente accettabili" è inteso includere sali dei composti attivi che sono preparati con acidi o basi relativamente non tossici/tossiche, a seconda dei particolari sostituenti presenti nei composti descritti nel presente documento. Quando i composti della presente invenzione contengono funzionalità relativamente acide, sali di addizione basica possono essere ottenuti mettendo la forma neutra di tali composti a contatto con una quantità sufficiente della base desiderata, da sola o in un solvente inerte adatto. Esempi di sali derivati da basi inorganiche farmaceuticamente accettabili includono per es., di alluminio, ammonio, calcio, rame, ferrico, ferroso, di litio, magnesio, manganese, manganoso, di potassio, sodio e zinco. Sali derivati da basi organiche farmaceuticamente accettabili includono sali di ammine primarie, secondarie e terziarie, tra cui per es., ammine sostituite, ammine cicliche e ammine esistenti in natura, quali arginino, betaina, caffeina, colina, N,N'-dibenziletildiammina, dietilammina, 2-dietilamminoetanolo, 2-dimetilamminoetanolo, etanolammina, etildiammina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina,

glucammina, glucosammina, istidina, idrabammina, isopropilammna, lisina, metilglucammina, morfolina, piperazina, piperadina, resine poliamminiche, procaina, purine, teobromina, trietilammina, trimetilammina, tripropilammina e trometammina. Quando i composti della presente invenzione contengono funzionalità relativamente basiche, sali di addizione acida possono essere ottenuti mettendo la forma neutra di tali composti a contatto con una quantità sufficiente dell'acido desiderato, da solo o in un solvente inerte adatto. Esempi di sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili includono quelli derivati da acidi inorganici quali per es., acido cloridrico, bromidrico, nitrico, carbonico, monoidrogeno carbonico, fosforico, monoidrogeno fosforico, diidrogeno fosforico, solforico, monoidrogeno solforico, iodidrico o fosforoso, nonché i sali derivati da acidi organici relativamente non tossici quali per es., acetico, propionico, isobutirrico, malonico, benzoico, succinico, suberico, fumarico, mandelico, ftalico, benzensolfonico, p-tolilsolfonico, citrico, tartarico, metansolfonico. Sono inclusi anche sali di aminoacidi quali l'arginato, e sali di acidi organici, quali per es., acido glucuronico o galattunorico (si veda, per esempio, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Certi composti specifici della presente invenzione contengono funzionalità sia basiche sia acide che consentono ai composti di essere convertiti in sali di addizione basica o acida.

Le forme neutre dei composti possono essere rigenerate mettendo il sale a contatto con una base o un acido, e isolando il composto precursore in modo convenzionale. La forma precursore del composto si differenzia dalle varie

forme saline per determinate proprietà fisiche, quali la solubilità nei solventi polari, ma per il resto, ai fini della presente invenzione i sali sono equivalenti alla forma precursore del cop.

I profarmaci dei composti descritti nel presente documento sono i composti che subiscono prontamente variazioni chimiche in presenza di condizioni fisiologiche, per dare i composti della presente invenzione. In aggiunta, i profarmaci possono essere convertiti nei composti della presente invenzione con metodi chimici o biochimici in un ambiente *ex vivo*. Per esempio, i profarmaci possono essere convertiti lentamente nei composti della presente invenzione quando sono messi nel serbatoio di un cerotto transdermico con un enzima o un reagente chimico adatto.

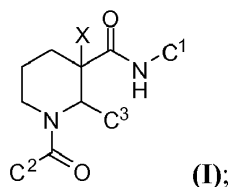
Determinati composti della presente invenzione possono esistere sia in forme non solvate sia in forme solvate, comprese le forme idratate. In generale, le forme solvate sono equivalenti alle forme non solvate, e sono intese essere comprese nell'ambito della presente invenzione. Determinati composti della presente invenzione possono esistere in forme cristalline o amorfe multiple. In generale, per gli usi contemplati dalla presente invenzione tutte le forme fisiche sono equivalenti, e sono intese essere comprese nell'ambito della presente invenzione.

Determinati composti della presente invenzione possiedono atomi di carbonio asimmetrici (centri ottici) o doppi legami; racemi, diastereomeri, isomeri geometrici, regioisomeri e singoli isomeri (*per es.*, enantiomeri separati) sono tutti intesi essere compresi nell'ambito della presente invenzione. I composti della presente invenzione possono anche contenere proporzioni innaturali di isotopi atomici in corrispondenza di uno o più degli

atomi che costituiscono tali composti. Per esempio, i composti possono essere radiomarcati con isotopi radioattivi, come per esempio tritio (^3H), iodio-125 (^{125}I) oppure carbonio-14 (^{14}C). Tutte le variazioni isotopiche dei composti della presente invenzione, radioattive o meno, sono intese essere comprese nell'ambito della presente invenzione.

II. Composti

Secondo un aspetto, la presente invenzione contempla un composto avente la formula I:



o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato o un rotomero dello stesso; in cui

C^1 è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R^1 ;

C^2 è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R^2 ;

C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-8} , cicloalchile C_{3-8} -alchile C_{1-4} , arile, arile-alchile C_{1-4} , eteroarile, eteroarile-alchile C_{1-4} , eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C_{1-4} , in cui il

gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C³ è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R³;

ciascun R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a e -S(O)₂NR^aR^b; in cui R^a e R^b, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a, R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R¹ sono su atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

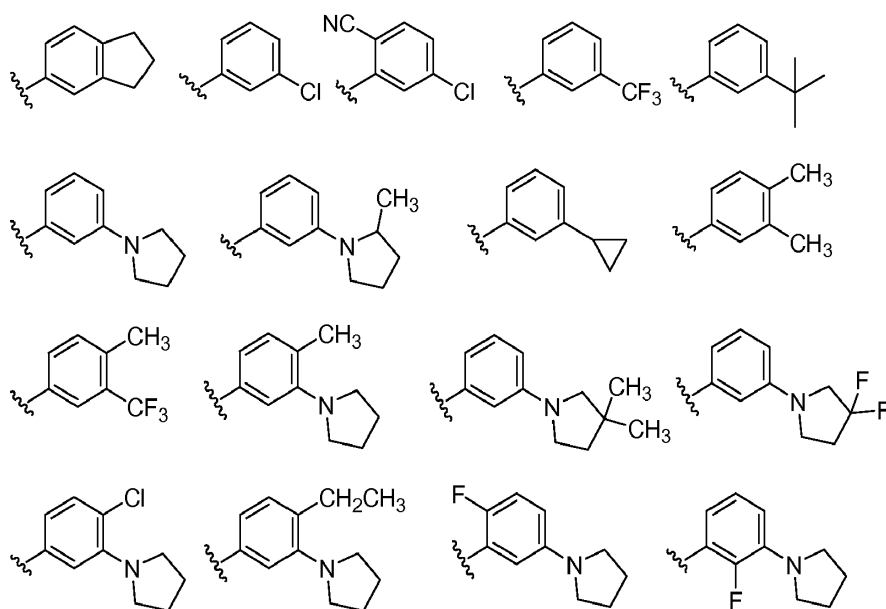
ciascun R² è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d e -S(O)₂NR^dR^e; in cui R^d e R^e, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per

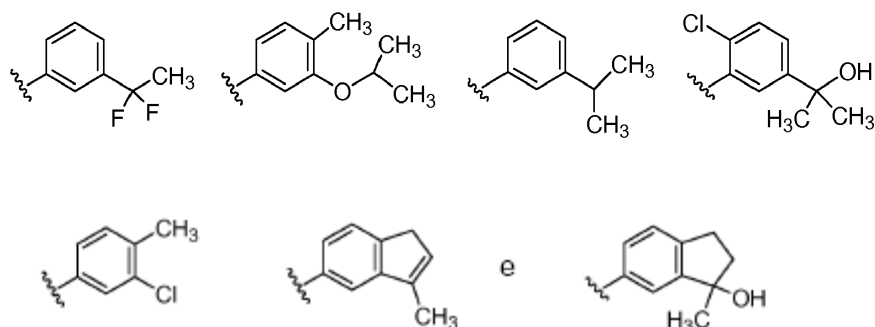
formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d, R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

ciascun R³ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R¹, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j e -NHCH₂R^j, in cui X⁴ è un alchilene C₁₋₄; R^g e R^h, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C₃₋₆, pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofuranile e tetraidropiranile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g, R^h, R¹ e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF₃, idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

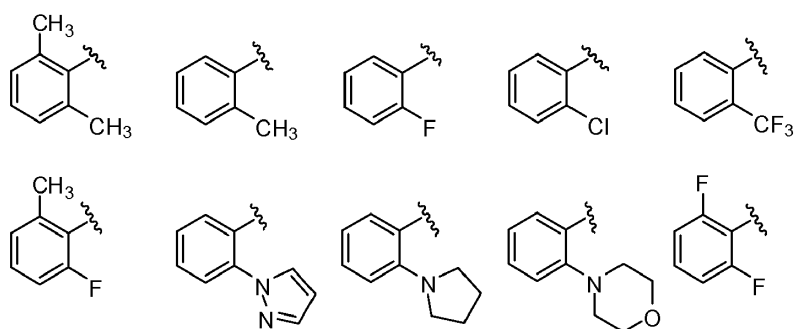
X è idrogeno oppure CH₃.

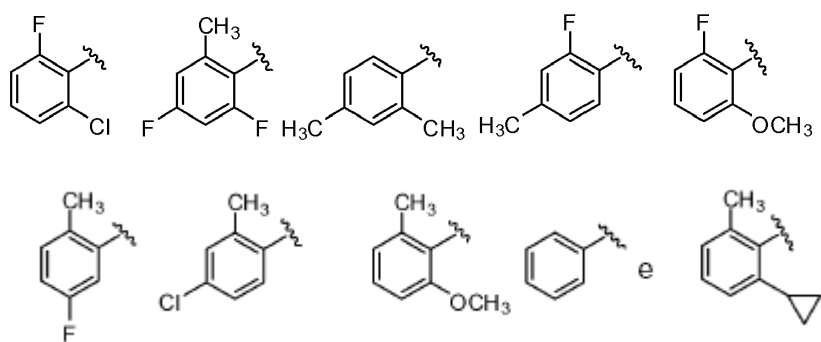
Nella formula **I**, in una forma di attuazione il sostituito C^1 è scelto dal gruppo costituito da fenile, piridile, indolile e tiazolile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^1 . Preferibilmente, ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, $-CN$, $-R^c$, $-NR^aR^b$ e $-OR^a$, e in cui R^a e R^b , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello pirrolidinico; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} e cicloalchile C_{3-6} , e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a , R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi idrossi, metilici, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e facoltativamente quando due sostituenti R^1 sono su atomi adiacenti, sono combinati per formare un anello carbociclico a cinque o sei elementi fuso. In determinate forme di attuazione dell'invenzione, C^1 è scelto da:





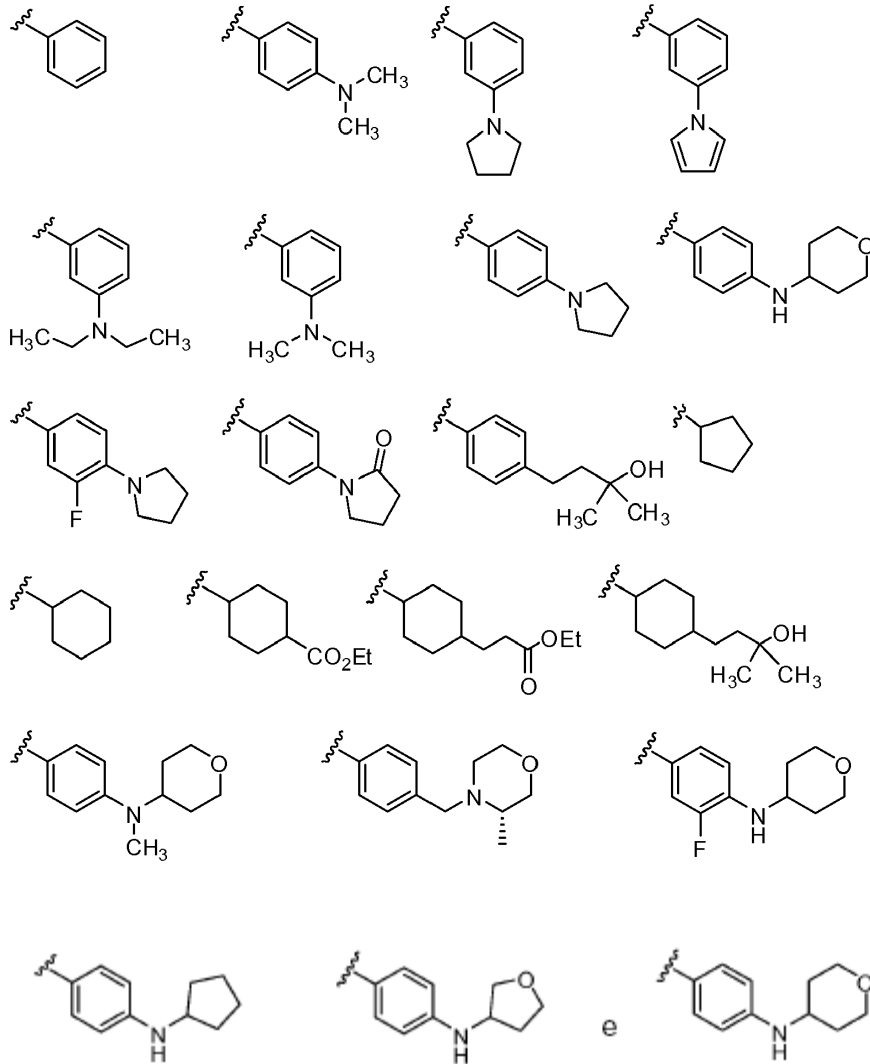
Tornando alla formula I, in una forma di attuazione il sostituito C^2 è scelto dal gruppo costituito da fenile, naftile, piridile e indolile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^2 . Preferibilmente, ciascun R^2 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, $-\text{R}^f$ e $-\text{OR}^d$; in cui ciascun R^d è scelto indipendentemente da idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} ; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilici, amminici, alchilamminici e dialchilamminici. In determinate forme di attuazione dell'invenzione, C^2 è scelto dal gruppo costituito da:



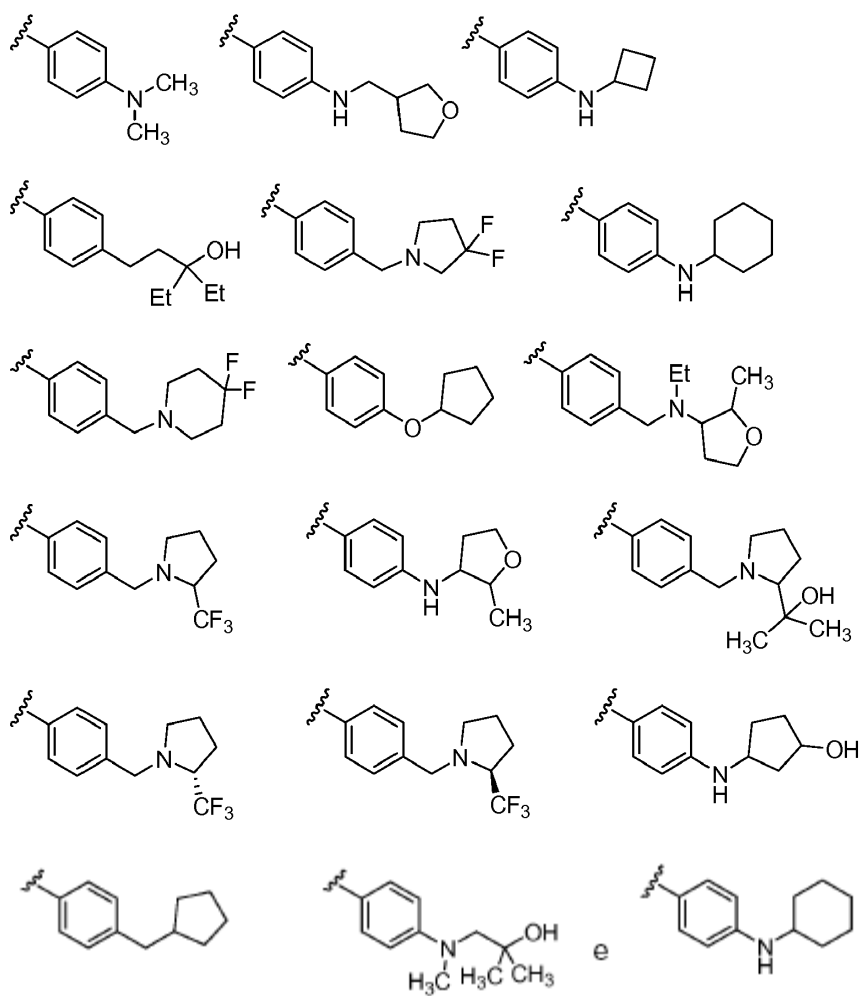


In alcune forme di attuazione, il sostituito C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{3-6} , cicloalchile C_{3-6} , cicloalchile C_{3-6} -alchile C_{1-2} , fenile, piridinile, pirazolile, piperidinile, pirrolidinile, piperidinilmetile e pirrolidinilmetile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituiti R^3 . Preferibilmente, ciascun R^3 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, $-R^1$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gR^h$, $-OR^9$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ e $-NHCH_2R^j$, in cui X^4 è un alchilene C_{1-3} ; R^g e R^h , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 1 eteroatomi aggiuntivi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C_{3-6} , pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofurano e tetraidropirano, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g , R^h , R^1 e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre

gruppi alogeni, metilici, CF_3 , idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici. In determinate forme di attuazione dell'invenzione, C^3 è scelto dal gruppo costituito da:



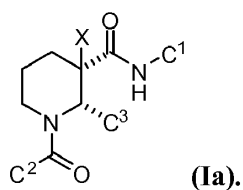
In altre forme di attuazione, C^3 è scelto dal gruppo costituito da:



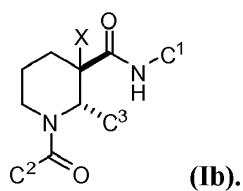
Tornando alla formula **I**, preferibilmente X è ORE.

Sottoformule della Formula I:

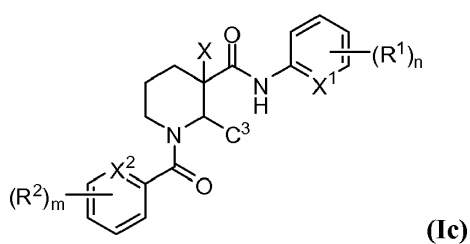
Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, i composti della formula **I** hanno la sottoformula **Ia**:



In una seconda forma di attuazione dell'invenzione, i composti della formula I hanno la sottoformula **Ib**:

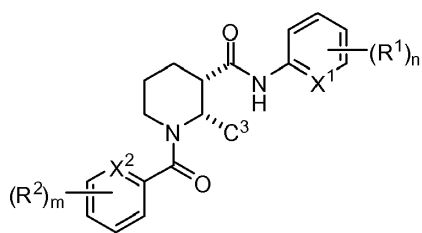


In una terza forma di attuazione dell'invenzione, i composti della formula I hanno la sottoformula Ic:



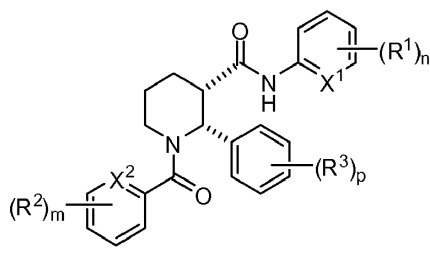
in cui X^1 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^1 ; il numero in pedice n è un numero intero da 0 a 2; X^2 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^2 ; e il numero in pedice m è un numero intero da 0 a 2.

In una quarta forma di attuazione dell'invenzione, i composti della formula I hanno la sottoformula Id:

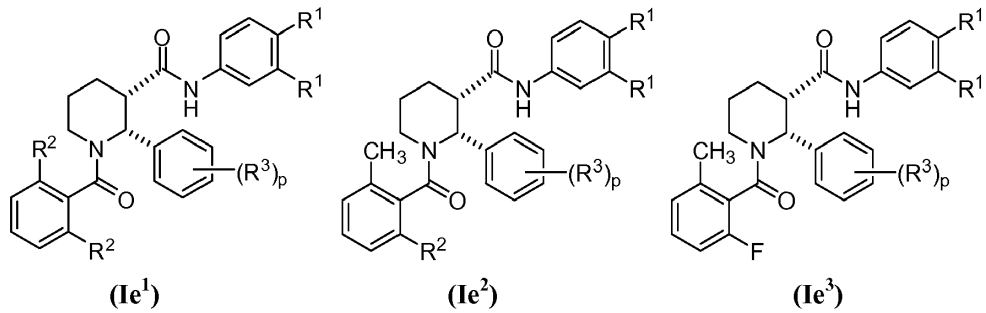


in cui X^1 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^1 ; il numero in pedice n è un numero intero da 0 a 2; X^2 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^2 ; e il numero in pedice m è un numero intero da 0 a 2.

In una quinta forma di attuazione dell'invenzione, i composti della formula I hanno la sottoformula Ie:

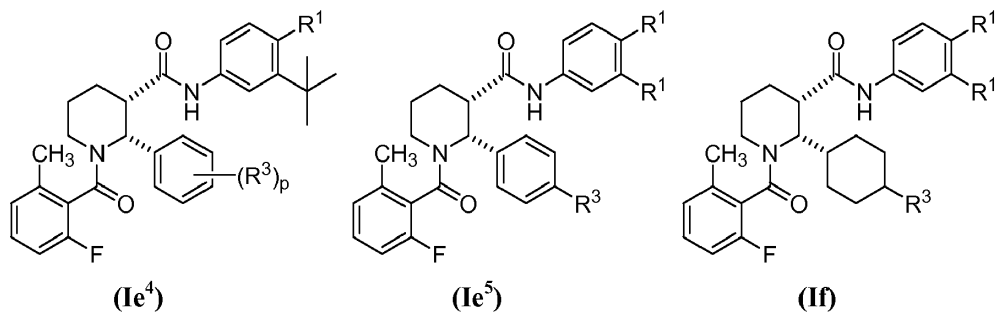


in cui il numero in pedice p è un numero intero da 0 a 3; X^1 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^1 ; il numero in pedice n è un numero intero da 0 a 2; X^2 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^2 ; e il numero in pedice m è un numero intero da 0 a 2. In altre forme di attuazione scelte, i composti dell'invenzione sono rappresentati da:



in cui i sostituenti R¹, R² e R³, e il numero in pedice p hanno tutti il significato contemplato con riferimento alla formula I.

Ancora in altre forme di attuazione scelte, i composti dell'invenzione sono rappresentati da:



in cui i sostituenti R¹ e R³, e il numero in pedice p hanno tutti il significato contemplato con riferimento alla formula I.

In un gruppo particolarmente preferito di forme di attuazione, i composti dell'invenzione sono rappresentati dalla formula (Ie⁵) in cui R³ è un elemento scelto dal gruppo costituito da -NR^gR^h, -NHR^j e -NHCH₂R^j, e R^g, R^h e R^j hanno ognuno il significato contemplato con riferimento alla formula I.

In un altro gruppo particolarmente preferito di forme di attuazione, i composti dell'invenzione sono rappresentati dalla formula (Ie⁵) in cui R³ è

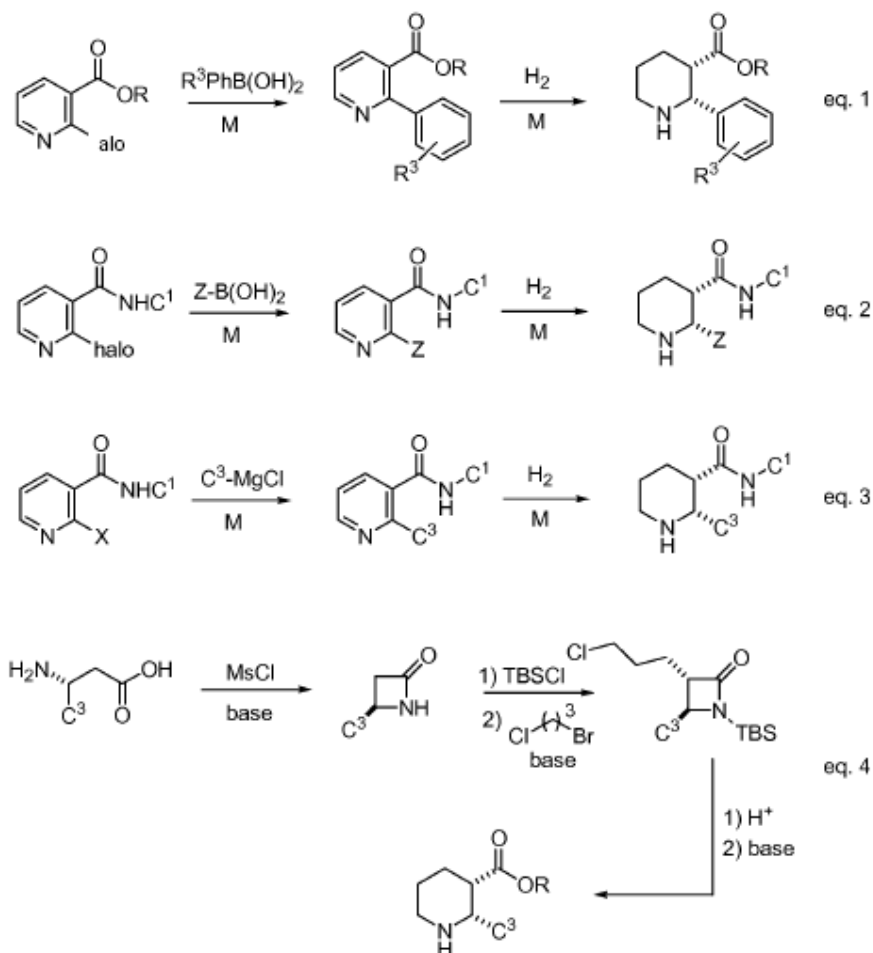
un elemento scelto dal gruppo costituito da $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-R^j$ e $-X^4-NR^hCOR^g$, e X^4 , R^g , R^h , R^j hanno ognuno il significato contemplato con riferimento alla formula **I**.

I composti dell'invenzione aventi la formula I possono esistere in forme diastereomeriche diverse, *per es.*, i sostituenti C^1 e C^2 delle sottoformule Ia e Ic possono essere *cis* l'uno nei confronti dell'altro oppure *trans* l'uno nei confronti dell'altro. Come usati nel presente documento, i termini *cis* o *trans* sono usati nel loro senso convenzionale nel settore della chimica, *ossia*, facendo riferimento alla posizione dei sostituenti l'uno nei confronti dell'altro rispetto a un piano di riferimento, *per es.*, un doppio legame o un sistema ad anello, quale un sistema ad anello di tipo decalinico oppure un sistema ad anello idrochinonico: nell'isomero *cis*, i sostituenti sono sullo stesso lato del piano di riferimento; nell'isomero *trans* i sostituenti sono su lati opposti. In aggiunta, la presente invenzione contempla diversi conformeri, così come rotameri distinti. I conformeri sono isomeri conformazionali che possono differenziarsi per le rotazioni intorno a uno o più legami σ . I rotameri sono conformeri che si differenziano per la rotazione solamente intorno a un singolo legame σ .

Preparazione dei Composti

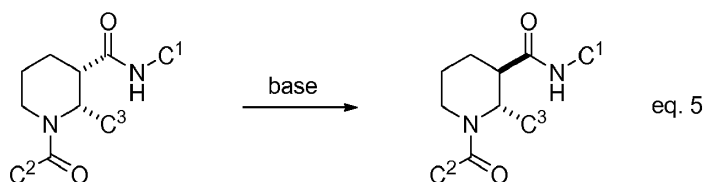
L'esperto del ramo riconoscerà che esistono svariati metodi a disposizione per sintetizzare le molecole rappresentate nelle rivendicazioni. In generale, i metodi utili per sintetizzare i composti rappresentati nelle rivendicazioni sono formati da quattro parti che possono essere eseguite in qualsiasi ordine: formazione dell'anello piperidinico, installazione di due legami ammidici, e installazione e/o modificazione dei gruppi funzionali su C^1 , C^2 e C^3 .

Di seguito sono illustrati vari metodi per la preparazione dei composti rivendicati (eq. 1-6).



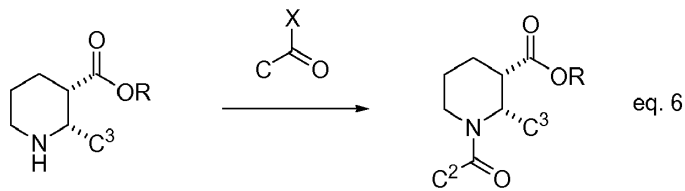
Le equazioni 1 - 4 mostrano alcuni metodi per la formazione dell'anello piperidinico. L'accoppiamento nella posizione 2 dell'anello piperidinico può essere realizzato mediante accoppiamenti mediati da metalli di transizione, come mostrato nelle eq. 1-2, oppure mediante aggiunta, catalizzata da metallo, di una specie organometallica quale lo zincato o il

sale di magnesio (eq. 3). Dopo l'accoppiamento nella posizione 2, l'idrogenazione dell'anello piperidinico mediata da metalli di transizione produce il sistema ad anello piperidinico (eq. 1-3). Un altro metodo porta all'elaborazione di un β -aminoacido in un anello piperidinico, come descritto nell'eq. 4. L'esperto del ramo riconoscerà che piperidine sostituite possono essere prodotte da molte metodologie di sintesi, compresa la ciclizzazione C-C o C-N dei precursori aciclici mediante alchilazione oppure metatesi a chiusura d'anello. La stereochimica relativa può essere definita con svariati metodi, compresa la selettività facciale durante la fase di idrogenazione. Anche la stereochimica assoluta può essere definita con svariati metodi, attraverso l'uso di ligandi chirali o di un ausiliario chirale, la separazione di diastereoisomeri chirali, l'uso di materiali di partenza chirali, oppure mediante risoluzione classica. I composti con stereochimica 2,3-*trans* possono avere la stereochimica definita durante la formazione della piperidina, oppure possono essere derivati attraverso l'epimerizzazione della piperidina 2,3-*cis*, come illustrato nell'eq. 5.



L'acilazione dell'anello piperidinico è descritta nell'equazione 6. Nel caso dell'eq. 6, X può essere scelti tra un gruppo appropriato quale OH, Cl e F, oppure da qualsiasi gruppo in grado di attivare un gruppo carbonilico per l'aggiunta di un'ammina (per es., OSu o imidazolo). Tali accoppiamenti possono essere aiutati con l'uso di basi inorganiche oppure organiche,

attivando agenti quali l' HBTU, e anche con catalizzatori, in particolare i catalizzatori noti nel settore, che aiutano la formazione di legami ammidici, quali DMAP oppure HOBT. Partner di accoppiamento idonei includono un acido carbossilico e una piperidina, un fluoruro di acile e un'ammina, e così via. L'esperto del ramo riconoscerà che esistono altre combinazioni possibili che daranno anch'esse il prodotto desiderato.



Per preparare i composti dell'invenzione sono stati usati svariati metodi descritti sopra, alcuni dei quali sono descritti negli esempi.

Una famiglia di composti specifici di particolare interesse avente la formula I è costituita da composti, sali farmaceuticamente accettabili, idrati e rotomeri degli stessi, come esposto nella Figura 1.

III. Composizioni Farmaceutiche

In aggiunta ai composti contemplati sopra, le composizioni per modulare l'attività del C5a negli esseri umani e negli animali di norma conterranno un vettore farmaceutico o un diluente.

Il termine "composizione", come usato nel presente documento, è inteso includere un prodotto comprendente gli ingredienti specificati nelle quantità specificate, nonché qualsiasi prodotto che derivi, direttamente o indirettamente, dalla combinazione degli ingredienti specificati nelle quantità specificate. Con "farmaceuticamente accettabile" si intende che il

vettore, il diluente o l'eccipiente deve essere compatibile con gli altri ingredienti della formulazione, e non deleterio per chi lo riceve.

Le composizioni farmaceutiche per la somministrazione dei composti della presente invenzione possono essere opportunamente presentate in forme di dosaggio unitario, e possono essere preparate con uno qualsiasi dei metodi noti nel settore della farmacia e della somministrazione di farmaci. Tutti i metodi includono la fase di associare l'ingrediente attivo al vettore che costituisce uno o più ingredienti accessori. In generale, le composizioni farmaceutiche sono preparate associando in modo uniforme e profondo l'ingrediente attivo a un vettore liquido o a un vettore solido finemente diviso, o a entrambi, e quindi, se necessario, formando il prodotto nella formulazione desiderata. Nella coda, il composto oggetto attivo è incluso in una quantità sufficiente a produrre l'effetto desiderato in base al processo o allo stato delle malattie.

Le composizioni farmaceutiche contenenti l'ingrediente attivo possono essere in una forma adatta all'uso orale, per esempio pastiglie, compresse, pasticche, sospensioni acquose oppure oleose, polveri o granuli dispersibili, emulsioni e auto-emulsionanti, come descritto nella Domanda di Brevetto statunitense 2002-0012680, capsule rigide o molli, sciroppi, elisir, soluzioni, garze per bocca, gel orale, gomma da masticare, compresse masticabili, polvere effervescente e compresse effervescenti. Le composizioni previste per l'uso orale possono essere preparate secondo qualsiasi metodo noto nel settore della produzione di composizioni farmaceutiche, e tali composizioni possono contenere uno o più agenti scelti dal gruppo costituito da agenti edulcoranti, agenti coloranti, antiossidanti e agenti conservanti, al fine di

fornire preparati eccellenti dal punto di vista farmaceutico e gradevoli al palato. Le compresse contengono l'ingrediente attivo aggiunto e mescolato a eccipienti farmaceuticamente accettabili non tossici che sono adatti alla produzione di compresse. Questi eccipienti possono essere diluenti inerti, per esempio, quali cellulosa, biossido di silicio, ossido di alluminio, carbonato di calcio, carbonato di sodio, glucosio, mannitolo, sorbitolo, lattosio, fosfato di calcio o fosfato di sodio; agenti granulanti e disintegranti, per esempio amido di mais o acido alginico; agenti leganti, per esempio PVP, cellulosa, PEG, amido, gelatina o acacia, e agenti lubrificanti, per esempio magnesio stearato, acido stearico o talco. Le compresse possono essere non rivestite o possono essere rivestite a livello enterico, o in altro modo, con tecniche note, per ritardare la disintegrazione o l'assorbimento nell'apparato gastrointestinale, e fornire così un'azione prolungata nell'arco di un periodo più lungo. Si può impiegare un materiale che produce un ritardo temporale, quale il gliceril monostearato o il gliceril distearato. Esse possono essere rivestite anche con le tecniche descritte in nei Brevetti Statunitensi nn. 4,256,108; 4,166,452; e 4,265,874 per formare compresse osmotiche terapeutiche per il rilascio controllato.

Le formulazioni per uso orale possono anche essere presentate come capsule di gelatina rigide in cui l'ingrediente attivo è mescolato con un diluente solido inerte, per esempio carbonato di calcio, fosfato di calcio o caolina, oppure come capsule di gelatina molli in cui l'ingrediente attivo è mescolato con acqua oppure un mezzo oleoso, per esempio olio di arachidi, paraffina liquida oppure olio d'oliva. In aggiunta, le emulsioni possono essere

preparate con un ingrediente non miscibile in acqua, ad esempio oli, e stabilizzate con tensioattivi quali mono-digliceridi o esteri di PEG.

Le sospensioni acquose contengono i materiali attivi aggiunti e mescolati con eccipienti adatti alla produzione di sospensioni acquose. Tali eccipienti sono agenti di sospensione, per esempio carbossimetilcellulosa di sodio, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, alginato di sodio, polivinilpirrolidone, gomma adragante e gomma di acacia; gli agenti disperdenti o bagnanti possono essere un fosfatide esistente in natura, per esempio lecitina, oppure prodotti di condensazione di un ossido alchilenico con acidi grassi, per esempio poliossietilene stearato, oppure prodotti di condensazione di un ossido etilenico con alcoli alifatici a catena lunga, per esempio eptadecaetilenossiacetanololo, oppure prodotti di condensazione dell'ossido etilenico con esteri parziali derivati da acidi grassi e un exitolo quale il poliossietilene sorbitolo monooleato, oppure prodotti di condensazione dell'ossido etilenico con esteri parziali derivati da acidi grassi e anidridi di exitoli, per esempio polietilene sorbitano monooleato. Le sospensioni acquose possono anche contenere uno o più conservanti, per esempio etile o n-propile, p-idrossibenzoato, uno o più agenti coloranti, uno o più agenti aromatizzanti, e uno o più agenti edulcoranti quali saccarosio o saccarina.

Le sospensioni oleose possono essere formulate sospendendo l'ingrediente attivo in un olio vegetale, per esempio olio di arachidi, olio d'oliva, olio di sesamo oppure olio di cocco, oppure in un olio minerale quale la paraffina liquida. Le sospensioni oleose possono contenere un agente addensante, per esempio cera d'api, paraffina dura o alcol cetilico. Possono essere aggiunti

agenti edulcoranti, quali quelli esposti sopra, e agenti aromatizzanti per fornire un preparato orale gradevole al palato. Queste composizioni possono essere conservate aggiungendo un antiossidante quale l'acido ascorbico.

Le polveri e i granuli dispersibili adatti per la preparazione di una sospensione acquosa mediante l'aggiunta di acqua forniscono l'ingrediente attivo aggiunto e mescolato a un agente disperdente o bagnante, a un agente di sospensione e a uno o più conservanti. Esempi di agenti disperdenti o bagnanti e agenti di sospensione adatti sono illustrati da quelli già menzionati sopra. Possono essere presenti anche eccipienti aggiuntivi, per esempio agenti edulcoranti, aromatizzanti e coloranti.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione possono anche essere in forma di emulsioni olio in acqua. La fase oleosa può essere un olio vegetale, per esempio olio d'oliva oppure olio di arachidi, oppure un olio minerale, per esempio paraffina liquida, o miscele di questi. Agenti emulsionanti adatti possono essere gomme esistenti in natura, per esempio gomma di acacia o gomma adragante, fosfatidi esistenti in natura, per esempio soia, lecitina, ed esteri o esteri parziali derivati da acidi grassi e anidridi di exitoli, per esempio sorbitano monooleato, e prodotti di condensazione dei detti esteri parziali con ossido etilenico, per esempio poliossietilene sorbitano monooleato. Le emulsioni possono anche contenere agenti edulcoranti e aromatizzanti.

Sciroppi ed elisir possono essere formulati con agenti edulcoranti, per esempio glicerolo, propilenglicole, sorbitolo o saccarosio. Tali formulazioni possono anche contenere un demulcente, un conservante e agenti

aromatizzanti e coloranti. Le soluzioni orali possono essere preparate in combinazione con ciclodestrina, PEG e tensioattivi, per esempio.

Le composizioni farmaceutiche possono essere nella forma di una sospensione acquosa oppure oleaginosa sterile iniettabile. Tale sospensione può essere formulata secondo l'arte nota usando gli agenti disperdenti o bagnanti e gli agenti di sospensione adatti che sono stati citati sopra. Il preparato sterile iniettabile può anche essere una soluzione o una sospensione sterile iniettabile in un diluente o solvente non tossico accettabile a livello parenterale, per esempio come una soluzione in 1,3-butandiolo. Tra i veicoli e i solventi accettabili che possono essere impiegati vi sono acqua, soluzione di Ringer e soluzione isotonica di cloruro di sodio. In aggiunta, come solvente o mezzo di sospensione convenzionalmente si impiegano oli fissi sterili. A tale scopo, si può impiegare qualsiasi olio fisso blando, inclusi mono- o digliceridi sintetici. In aggiunta, nella preparazione degli iniettabili trovano applicazione gli acidi grassi quali l'acido oleico.

I composti della presente invenzione possono anche essere somministrati in forma di supposte, per la somministrazione rettale del farmaco. Queste composizioni possono essere preparate mescolando il farmaco con un eccipiente non irritante idoneo che è solido alle temperature normali, ma liquido alla temperatura rettale, e pertanto si scioglierà nel retto per rilasciare il farmaco. Tali materiali includono burro di cacao e polietilenglicoli. In aggiunta, i composti possono essere somministrati per via oculare mediante soluzioni o unguenti. Ancora, la somministrazione transdermica dei composti in oggetto può essere realizzata mediante per es., cerotti iontoforetici. Per l'uso topico si impiegano prodotti quali creme,

unguenti, gelatine, soluzioni o sospensioni contenenti i composti della presente invenzione. L'applicazione topica, come usata nel presente documento, è intesa anche includere l'uso di collutori e risciacqui.

I composti della presente invenzione possono anche essere accoppiati a un vettore che è un polimero adatto come vettore di farmaco considerabile come bersaglio. Tali polimeri possono includere polivinilpirrolidone, copolimero del pirano, poliidrossi-propil-metacrilammide-fenolo, poliidrossietil-aspartamide-fenolo oppure ossido polietilenico-polilisina sostituito con residui di palmitoile. I composti dell'invenzione possono inoltre essere accoppiati con un vettore che è una classe di polimeri biodegradabili utili nell'ottenere il rilascio controllato di un farmaco, per esempio acido polilattico, acido poliglicolico, copolimeri di acido polilattico e poliglicolico, poli-epsilon caprolattone, acido poliidrossi-butirrico, poliortoesteri, poliacetali, polidiidropirani, policianoacrilati e copolimeri di idrogel reticolati o a blocchi anfifilici. I polimeri e le matrici polimeriche semipermeabili possono essere formati in articoli sagomati quali valvole, stent, tubi o protesi. Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, il composto dell'invenzione è accoppiato con un polimero o una matrice polimerica semipermeabile che è formato/a come stent o come dispositivo di innesto stent.

IV. Metodi di Trattamento di Malattie e Disturbi Modulati dal C5a

I composti dell'invenzione possono essere usati come agonisti, (preferibilmente) antagonist, agonisti parziali, agonisti inversi, dei recettori del C5a in svariati contesti, sia *in vitro* sia *in vivo*. Secondo una forma di attuazione, i composti dell'invenzione sono antagonisti di C5aR che

possono essere usati per inibire il legame del ligando del recettore del C5a (per es., C5a) con il recettore del C5a *in vitro* oppure *in vivo*. In generale, tali metodi prevedono la fase di mettere un recettore del C5a a contatto con una quantità sufficiente di uno o più modulatori del recettore del C5a, come contemplati nel presente documento, in presenza di un ligando del recettore del C5a in soluzione acquosa, e in presenza di condizioni altrimenti adatte per il legame del ligando al recettore del C5a. Il recettore del C5a può essere presente in sospensione (per es., in una membrana o in un preparato cellulare isolati), in una cellula coltivata o isolata, oppure in un tessuto od organo.

Preferibilmente, la quantità del modulatore del recettore del C5a messo a contatto con il recettore dovrebbe essere sufficiente a inibire il legame del C5a al recettore del C5a *in vitro*, come misurata usando per esempio un saggio del legame del radioligando, un saggio di mobilizzazione del calcio, o un saggio di chemiotassi come descritto nel presente documento.

Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, i modulatori del C5a dell'invenzione sono per l'uso nella modulazione, preferibilmente nell'inibizione dell'attività di trasduzione di segnali di un recettore del C5a, per esempio, mettendo uno o più composti dell'invenzione a contatto con un recettore del C5a (*in vitro* oppure *in vivo*) in presenza di condizioni adatte per legare l'uno o più modulatori al recettore. Il recettore può essere presente in soluzione o in sospensione, in un preparato cellulare coltivato o isolato, oppure all'interno di un paziente. Qualsiasi modulazione dell'attività di trasduzione di segnali può essere valutata rilevando un effetto sulla mobilizzazione del calcio degli ioni calcio, oppure rilevando un effetto sulla

chemiotassi cellulare mediata dal recettore del C5a. In generale, una quantità efficace di uno o più modulatori del C5a è una quantità sufficiente a modulare l'attività di trasduzione di segnali del recettore del C5a *in vitro*, all'interno di un saggio di mobilizzazione del calcio; oppure la chemiotassi cellulare mediata dal recettore del C5a all'interno di un saggio di migrazione.

Quando i composti dell'invenzione sono usati per inibire la chemiotassi cellulare mediata dal recettore del C5a, preferibilmente la chemiotassi leucocitaria (*per es.*, neutrofila) in un saggio di chemiotassi *in vitro*, tali metodi prevedono il mettere i globuli bianchi (in particolare globuli bianchi di primati, specialmente globuli bianchi umani) a contatto con uno o più composti dell'invenzione. Preferibilmente, la concentrazione è sufficiente a inibire la chemiotassi. Preferibilmente, la concentrazione è sufficiente a inibire la chemiotassi dei globuli bianchi in un saggio di chemiotassi *in vitro*, cosicché i livelli di chemiotassi osservati in un saggio di controllo sono notevolmente superiori, come descritto sopra, rispetto ai livelli osservati in un saggio a cui è stato aggiunto un composto dell'invenzione.

Secondo un'altra forma di attuazione, i composti della presente invenzione possono inoltre essere usati nel trattamento di pazienti affetti da malattie rispondenti alla modulazione del recettore del C5a. Il termine "trattare" o "trattamento", come usato nel presente documento, comprende sia il trattamento che modifica la malattia sia il trattamento sintomatico, ognuno dei quali può essere profilattico (*ossia* prima della comparsa dei sintomi, primo prevenire, ritardare o ridurre la gravità dei sintomi) oppure terapeutico (*ossia* dopo la comparsa dei sintomi, per ridurre la gravità e/o la

durata dei sintomi). Una malattia è considerata “rispondente alla modulazione del recettore del C5a”, come usato nel presente documento, se la modulazione dell’attività del recettore del C5a produce la riduzione dell’attività inopportuna di un recettore del C5a. Il termine “pazienti”, come usato nel presente documento, include primati (specialmente esseri umani), animali da compagnia addomesticati (quali cani, gatti o cavalli) e bestiame (ad esempio bovini, maiali o pecore), con dosaggi come descritti nel presente documento.

Malattie che possono essere trattate con la modulazione del C5a:

Disturbi autoimmuni-- per es., artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Guillain-Barre, pancreatite, nefrite lupica, glomerulonefrite lupica, psoriasi, morbo di Crohn, vasculite, sindrome dell’intestino irritabile, dermatomiosite, sclerosi multipla, asma bronchiale, pemfigo, pemfigoide, scleroderma, miastenia grave, stati emolitici e trombocitopenici autoimmuni, sindrome di Goodpasture (e glomerulonefrite ed emorragia polmonare associate), immunovasculite, rigetto dell’innesto di tessuto oppure rigetto iperacuto degli organi trapiantati.

Disturbi infiammatori e malattie correlate -- per es., neutropenia, sepsi, shock settico, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus, sindrome dell’intestino irritabile (IBD), infiammazione associata a ustioni gravi, lesioni polmonari e lesioni da ischemia-riperfusion, osteoartrite, così come sindrome da distress respiratorio acuto (dell’adulto) (ARDS), malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), dermatite atopica, psoriasi, orticaria cronica e sindrome da disfunzione multiorgano (MODS). Sono incluse anche sequenze patologiche

associate a diabete mellito di tipo indipendente (inclusa la retinopatia diabetica), nefropatia lupica, nefrite di Heyman, nefrite membranosa e altre forme di glomerulonefrite, risposte di sensibilità al contatto, e infiammazione risultante dal contatto del sangue con superfici artificiali che possono provocare l'attivazione del complemento, come avviene, per esempio, durante la circolazione extracorporea di sangue (per es., durante l'emodialisi o attraverso la macchina cuore-polmone, per esempio associata a chirurgia vascolare quale l'innesto di bypass coronario o sostituzione di valvola cardiaca), oppure associata con il contatto con altri recipienti artificiali o superfici di contenitori (per es., dispositivi di assistenza ventricolare, macchine cardiache artificiali, tubi trasfusionali, sacche di conservazione del sangue, plasmaferesi oppure piastrinoferesi). Sono incluse anche malattie legate alle lesioni da ischemia/riperfusion, quali quelle risultanti da trapianti, compreso il trapianto di organo solido, e sindromi quali le lesioni da riperfusion ischemica, colite ischemica e ischemia cardiaca. I composti della presente invenzione possono anche essere utili nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (Hageman et al, P.N.A.S.102: 7227-7232, 2005).

Disturbi Cardiovascolari e Cerebrovascolari--*per es.*, infarto del miocardio, trombosi coronarica, occlusione vascolare, riuclusione vascolare post-operatoria, aterosclerosi, lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale e cardiopatia ischemica. Secondo una forma di attuazione, una quantità efficace di un composto dell'invenzione può essere somministrata a un paziente a rischio di infarto del miocardio o di trombosi (*ossia*, un paziente

che abbia uno o più fattori di rischio riconosciuti per l'infarto del miocardio o la trombosi, quali, in via non limitativa, obesità, fumo, pressione sanguigna elevata, ipercolesterolemia, storia precedente o genetica di infarto del miocardio o trombosi) al fine di ridurre il rischio di infarto del miocardio o trombosi.

Malattie della Vasculite - Le malattie vasculitiche sono caratterizzate dall'infiammazione dei vasi. L'infiltrazione di leucociti porta alla distruzione delle pareti dei vasi, e si ritiene che la via del complemento giochi un ruolo principale nell'iniziare la migrazione leucocitaria e il danno risultante manifestato nel sito di infiammazione (Vasculitis, Second Edition, Edited by Ball and Bridges, Oxford University Press, pp 47-53, 2008). I composti contemplati nella presente invenzione possono essere usati per trattare vasculite leucoclastica, granulomatosi di Wegener, poliangite microscopica, sindrome di Churg-Strauss syndrome, porpora di Henoch-Schonlein, poliarterite nodosa, glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP), crioglobulinemia, arterite a cellule giganti (ACG), malattia di Behcet e arterite di Takayasu (TAK).

Infezione da HIV e AIDS -- I modulatori del recettore del C5a contemplati nel presente documento possono essere usati per inibire l'infezione da HIV, ritardare la progressione dell'AIDS o ridurre la gravità dei sintomi dell'infezione da HIV e dell'AIDS.

Disturbi neurodegenerativi e malattie correlate -- Secondo ulteriori aspetti, gli antagonisti del C5a contemplati nel presente documento possono essere usati per trattare morbo di Alzheimer, sclerosi multipla e declino delle

funzioni cognitive associato all'intervento chirurgico di bypass cardiopolmonare e alle procedure correlate.

Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, i composti dell'invenzione possono essere usati nel trattamento di malattie scelte dal gruppo costituito da sepsi (e disturbi associati), BPCO, artrite reumatoide, nefrite lupica e sclerosi multipla.

In generale, i metodi di trattamento descritti nel presente documento includono la somministrazione a un paziente di una quantità efficace di uno o più composti contemplati nel presente documento. I pazienti adatti includono i pazienti affetti da, o soggetti a (*ossia* trattamento profilattico) un disturbo o una malattia identificato/a nel presente documento. Tipici pazienti da trattare, come descritti nel presente documento, includono mammiferi, in particolare primati, specialmente esseri umani. Altri pazienti idonei includono animali da compagnia addomesticati, quali un cane, un gatto o un cavallo, oppure un animale da bestiame quale un bovino, un maiale o una pecora.

In generale, i metodi di trattamento descritti nel presente documento prevedono il somministrare a un paziente una quantità efficace di uno o più composti contemplati nel presente documento. Preferibilmente, l'uno o più composti dell'invenzione sono somministrati a un paziente (*per es.*, un essere umano) per via orale o topica. La quantità efficace può essere una quantità sufficiente a modulare l'attività del recettore del C5a e/o una quantità sufficiente a ridurre o ad alleviare i sintomi manifestati dal paziente. Preferibilmente, la quantità somministrata è sufficiente a dare una concentrazione plasmatica del composto (o del suo metabolita attivo, se il

composto è un profarmaco) sufficientemente elevata da inibire in modo rilevabile la chemiotassi dei globuli bianchi (*per es.*, neutrofila) *in vitro*. I regimi di trattamento possono variare a seconda del composto usato e della particolare malattia da trattare; per il trattamento della maggior parte dei disturbi è preferita una frequenza di somministrazione di 4 volte al giorno o inferiore. In generale, è maggiormente preferito un regime di dosaggio di 2 volte al giorno, il dosaggio di una volta al giorno essendo particolarmente preferito. Si comprenderà, tuttavia, che il livello di dose e il regime di trattamento specifici per un dato paziente dipenderanno da svariati fattori, tra cui l'attività del composto specifico impiegato, età, peso corporeo, salute generale, sesso, dieta, tempi di somministrazione, via di somministrazione, velocità di escrezione, combinazione di farmaci (*ossia*, altri farmaci somministrati al paziente) e la gravità della particolare malattia sottoposta a terapia, oltre che il giudizio del medico che fornisce la prescrizione. In generale, è preferito l'uso di una dose minima sufficiente a fornire una terapia efficace. In generale, i pazienti possono essere monitorati in relazione all'efficacia terapeutica usando criteri clinici o veterinari adatti alla malattia trattata o prevenuta.

Livelli di dosaggio nell'ordine da circa 0,1 mg a circa 140 mg per chilogrammo di peso corporeo al giorno sono utili nel trattamento o nella prevenzione di malattie che prevedono un'attività patogena del C5a (da circa 0,5 mg a circa 7 g per paziente umano al giorno). La quantità di ingrediente attivo che può essere combinata con i materiali del vettore per produrre una forma di dosaggio singolo dipenderà dall'ospite trattato e dalla modalità di somministrazione specifica. In generale, le forme unitarie di

dosaggio conterranno tra circa 1 mg - circa 500 mg di un ingrediente attivo. Per i composti somministrati per via orale, transdermica, endovenosa o sottocutanea, si preferisce che la quantità sufficiente del composto da somministrare raggiunga una concentrazione sierica di 5 ng (nanogrammi)/ml-10 µg (microgrammi)/ml di siero, più preferibilmente si dovrebbe somministrare un composto sufficiente a raggiungere una concentrazione sierica di 20 ng-1 µg/ml di siero, in modo massimamente preferito si dovrebbe somministrare un composto sufficiente a raggiungere una concentrazione sierica di 50 ng/ml-200 ng/ml di siero. Per l'iniezione diretta nel sinovio (per il trattamento dell'artrite) si dovrebbero somministrare composti sufficienti a raggiungere una concentrazione locale di circa 1 micromole.

Anche la frequenza di dosaggio può variare a secondo del composto usato e della particolare malattia trattata. Per il trattamento della maggior parte dei disturbi, tuttavia, è preferito un regime di dosaggio di 4 volte al giorno, tre volte al giorno, o inferiore, essendo particolarmente preferito un regime di dosaggio di una volta al giorno o di 2 volte al giorno. Si comprenderà, tuttavia, che il livello di dose specifico per un dato paziente dipenderà da svariati fattori tra cui l'attività del composto specifico impiegato, età, peso corporeo, salute generale, sesso, dieta, tempi di somministrazione, via di somministrazione, velocità di escrezione, combinazione di farmaci (*ossia*, altri farmaci somministrati al paziente) e la gravità della particolare malattia sottoposta a terapia, e altri fattori, incluso il giudizio del medico che fornisce la prescrizione.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione, i composti dell'invenzione possono essere usati in svariate applicazioni non farmaceutiche *in vitro*. Per esempio, i composti dell'invenzione possono essere marcati e usati come sonde per la rilevazione e la localizzazione del recettore del C5a (preparazioni cellulari o campioni di sezioni di tessuto). I composti dell'invenzione possono anche essere usati come controlli positivi in saggi per l'attività del recettore del C5a, *ossia* come standard per determinare la capacità di un agente candidato a legarsi al recettore del C5a, oppure come radiotraccianti per l'imaging mediante tomografia a emissione di positroni (PET) oppure per la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT). Tali metodi possono essere usati per caratterizzare i recettori del C5a in soggetti viventi. Per esempio, un modulatore del recettore del C5a può essere marcato usando una qualsiasi di svariate tecniche note (*per es.*, radiomarcato con un radionuclide quale il tritio), e incubato con un campione per un tempo di incubazione adatto (*per es.*, determinato analizzando dapprima un periodo di tempo del legame). Dopo l'incubazione, il composto non legato viene rimosso (*per es.*, mediante lavaggio), e il composto legato viene rilevato usando qualsiasi metodo adatto per la marcatura impiegata (*per es.*, autoradiografia o conteggio in scintillazione per i composti radiomarcati; metodi spettroscopici possono essere usati per rilevare gruppi luminescenti e gruppi fluorescenti). Come controllo, un campione appaiato contenente il composto marcato e una quantità maggiore (*per es.*, 10-volte maggiore) di composto non marcato possono essere elaborati nello stesso modo. Una quantità di marcatura rilevabile rimanente nel campione di prova maggiore di quella del controllo

indica la presenza del recettore del C5a nel campione. I saggi di rilevazione, compresa l'autoradiografia recettoriale (mappatura recettoriale) del recettore del C5a in cellule o campioni di tessuto coltivate/i possono essere eseguiti come descritto da Kuhar nelle sezioni 8.1.1 - 8.1.9 di *Current Protocols in Pharmacology* (1998) John Wiley & Sons, New York.

I composti contemplati nel presente documento possono anche essere usati in svariati metodi di separazione cellulare noti. Per esempio, i modulatori possono essere legati alla superficie interna di una piastra di coltura per tessuti o a un altro supporto, per essere usati come ligandi di affinità per immobilizzare, e quindi isolare, i recettori del C5a (*per es.*, isolare le cellule esprimenti il recettore) *in vitro*. Secondo un'applicazione preferita, un modulatore collegato con un marcatore fluorescente, quale la fluoresceina, viene messo a contatto con le cellule, le quali vengono poi analizzate (o isolate) mediante separazione cellulare attivata da fluorescenza (FACS).

Nella Figura 1 sono fornite le strutture e l'attività per i composti rappresentativi descritti nel presente documento. L'attività viene fornita come segue per il saggio di legame come descritto nel presente documento: +, $500 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 2000 \text{ nM}$; ++, $50 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 500 \text{ nM}$; +++, $5 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 50 \text{ nM}$; e +++, $\text{IC}_{50} < 5 \text{ nM}$.

V. Esempi

Vengono presentati i seguenti esempi per illustrare, e tuttavia in via non limitativa, l'invenzione rivendicata.

I reagenti e i solventi usati sotto possono essere ottenuti da fonti commerciali quali la Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA).

Gli spettri $^1\text{H-NMR}$ sono stati registrati su uno spettrometro NMR Varian Mercury 400 MHz. Vengono forniti i picchi significativi in relazione al TMS, e sono tabulati nell'ordine: molteplicità (s, singoletto; d, doppietto; t, tripletto, quartetto, multipletto) e numero di protoni. I risultati della spettrometria di massa sono riportati come il rapporto tra massa e carica, seguiti dalla relativa abbondanza di ciascun ione (tra parentesi. Negli esempi, un valore m/e singolo viene riportato per lo ione M+H (o M-H, come osservato) contenente gli isotopi atomici più comuni. In tutti i casi i modelli degli isotopi corrispondono alla formula attesa. L'analisi con spettrometria di massa mediante ionizzazione per elettro-nebulizzazione (ESI) è stata condotta su uno spettrometro di massa con elettro-nebulizzazione Hewlett-Packard MSD usando l'HPLC HP1100 per l'eluizione dei campioni. Normalmente l'analita veniva sciolto in metanolo a 0,1 mg/ml, e 1 microlitro veniva infuso con il solvente di eluizione nello spettrometro di massa che scansionava da 100 a 1500 dalton. È stato possibile analizzare tutti i composti nella modalità ESI positiva, usando acetonitrile / acqua con l'1% di acido formico come solvente di eluizione. I composti forniti sotto hanno potuto essere analizzati anche nella modalità ESI negativa, usando come sistema di eluizione 2 mM di NH_4OAc in acetonitrile / acqua.

Negli Esempi e in tutta la descrizione dell'invenzione si usano le seguenti abbreviazioni:

EtOH: Etanolo

EtONa: Etossido di sodio

THF: Tetraidrofurano

TLC: Cromatografia su strato sottile

MeOH: Metanolo

I composti rientranti nell'ambito della presente invenzione possono essere sintetizzati come descritto sotto, usando svariate reazioni note all'esperto del ramo. L'esperto del ramo riconoscerà inoltre che per sintetizzare i composti bersaglio della presente invenzione si possono impiegare metodi alternativi, e che le metodologie descritte nel corpo del presente documento non sono esaustive, ma forniscono vie pratiche e ampiamente applicabili ai composti di interesse.

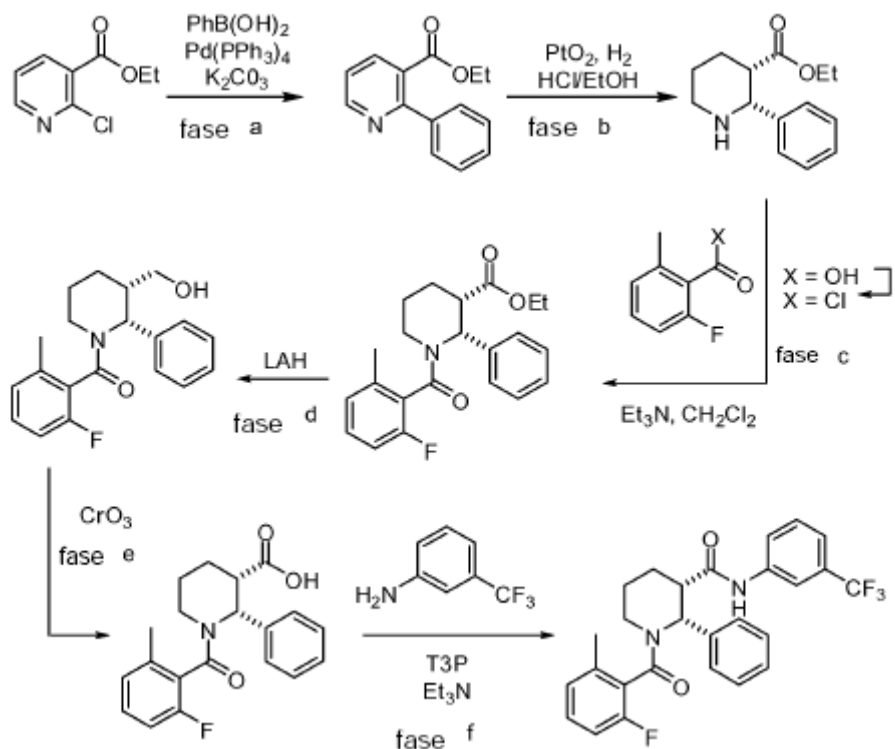
Determinate molecole rivendicate nel presente brevetto possono esistere in forme enantiomeriche e diastereomeriche diverse, e tali varianti di questi composti sono tutte rivendicate.

La descrizione dettagliata delle procedure sperimentali usate per sintetizzare i composti chiave nel presente testo portano a molecole che sono descritte dai dati fisici che le identificano, oltre che dalle raffigurazioni strutturali associate alle stesse.

L'esperto del ramo riconoscerà anche che durante le procedure standard di elaborazione in chimica organica si usano di frequente acidi e basi. Qualche volta, i sali dei composti precursori, se possiedono l'acidità o basicità intrinseca necessaria, vengono prodotti durante le procedure sperimentali descritte all'interno di questo brevetto.

Esempio 1

Sintesi della (3-trifluorometilfenil)ammide dell'acido *cis*-1-(2-fluoro-6-metilbenzoi)-2-fenilpiperidine-3-carbossilico



a) $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3,0 g, 2,6 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di 2-cloro-3-carbossietilpiridina (25 g, 134,7 mmol), acido fenilboronico (21,04 g, 172,6 mmol) e K_2CO_3 (55,1 g, 399 mmol) in 1,4-dioxano (200 ml) e acqua (200 ml). La miscela di reazione è stata riscaldata a 100 °C per 2 ore. La soluzione è stata quindi raffreddata a temperatura ambiente, e il dioxano è stato rimosso sotto pressione ridotta. Lo strato acquoso risultante è stato estratto con etilacetato, e gli strati organici combinati sono stati essiccati (Na_2SO_4), filtrati attraverso un Celite, e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (SiO_2 , 10-100%

EtOAc/esani) per ottenere il derivato 2-fenilpiridinico nella resa del 91% (27,98 g). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 2,45 min, MS: (ES) m/z 228 ($M+H^+$).

b) PtO_2 (800 mg, 3,52 mmol) è stato aggiunto a una soluzione di etil estere dell'acido 2-fenil-nicotinico (20 g, 88 mmol, preparata nella fase a sopra) in EtOH (60 ml) e HCl concentrato (15 ml). La miscela di reazione è stata idrogenata usando un agitatore Parr a 40-45 psi, per 1 ora. La miscela di reazione è stata quindi filtrata attraverso un Celite, lavata con EtOH, e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con CH_2Cl_2 e lavato con $NaHCO_3$ saturo. La purificazione mediante cromatografia flash (SiO_2 , 0-20% MeOH/ CH_2Cl_2) ha dato il prodotto desiderato in una resa dell'85% (17,4 g). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 1,73 min, MS: (ES) m/z 234 ($M+H^+$).

c) Cloruro di ossalile (3,2 ml, 30,75 mmol) è stato aggiunto alla soluzione di acido 2-fluoro-6-metilbenzoico (3,79 g, 24,6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) in un pallone di reazione a temperatura ambiente, con successiva aggiunta di una quantità catalitica di DMF. La reazione è stata agitata continuamente per 2 ore a temperatura ambiente. Solvente e cloruro di ossalile in eccesso sono stati rimossi *in vacuo*, e il residuo è stato essiccato sotto alto vuoto per 20 min. Il cloruro acido risultante è stato sciolto in CH_2Cl_2 secco (20 ml) e raffreddato a 0 °C, con successiva aggiunta della piperidina fatta nella fase b (5,56 g, 20,5 mmol) e di Et_3N (8,6 ml, 61,5 mmol). La miscela è stata quindi fatta riscaldare a temperatura ambiente e agitata per una notte. La miscela di reazione è stata diluita con CH_2Cl_2 , ed è stata aggiunta acqua. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con CH_2Cl_2 . Gli strati

organici combinati sono stati essiccati (MgSO_4) e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (SiO_2 , 10-35% EtOAc/esani) per dare 7,47 g del composto desiderato nella resa del 99%). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 2,50 min e 2,58 min (due rotameri), MS: (ES) m/z 370 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) Una soluzione di litio alluminio idruro (2,0 M in THF, 8,2 ml, 16,4 mmol) è stata aggiunta a una soluzione dell'estere della fase c (2,98 g, 8,06 mmol) in THF (100 ml) a 0 °C. La soluzione risultante è stata agitata continuamente a 0 °C per 2 ore, dopodiché la reazione era completata. Il 15% di NaOH acquoso (625 μl) è stato aggiunto a gocce per raffreddare rapidamente la reazione, seguito da H_2O (625 μl). Alla miscela colloidale torbida è stata quindi aggiunta altra acqua (1,85 ml), e la miscela è stata agitata continuamente per 1 ora a temp. amb. La miscela è stata poi filtrata attraverso un tappo di Celite, e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. La purificazione mediante cromatografia flash (SiO_2 , 33-67% EtOAc/esani) ha dato 2,46 g del prodotto desiderato (resa del 93%). LC-MS: R_t (tempo di ritenzione): 1,90 min e 2,09 min (due rotameri), MS: (ES) m/z 328 ($\text{M}+\text{H}^+$).

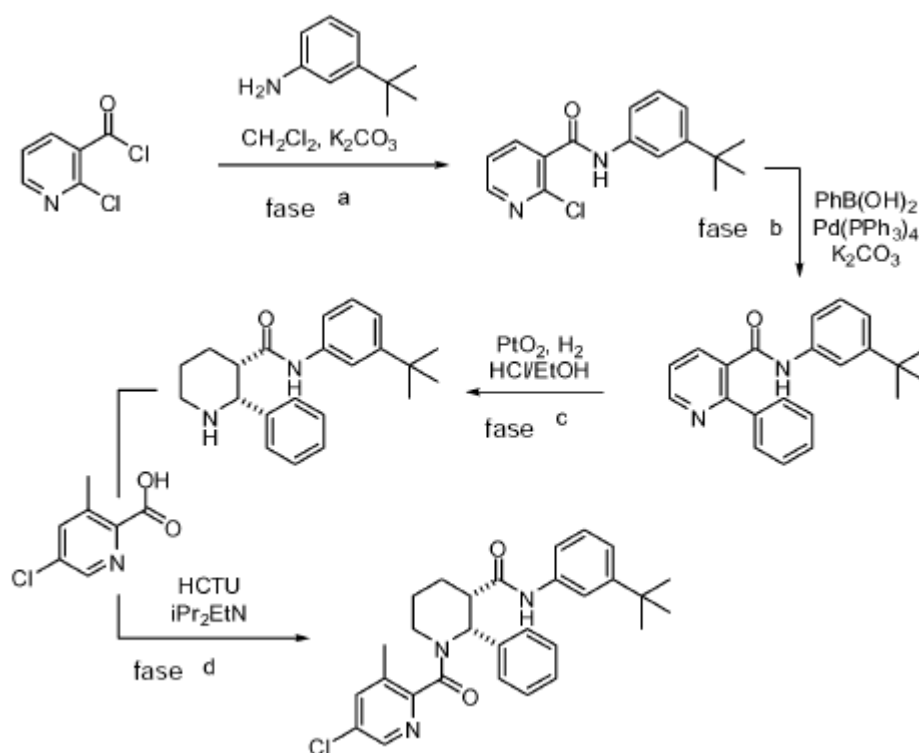
e) Una soluzione dell'alcol della fase d (1,42 g, 4,33 mmol,) in acido acetico (65 ml) è stata aggiunta a un impasto semiliquido di CrO_3 (2,61 g, 26,1 mmol) in H_2O (16 ml) a temperatura ambiente. La miscela risultante è stata agitata continuamente a temperatura ambiente fino al completamento della reazione (90 min). La miscela è stata filtrata attraverso un tappo di Celite, e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. La purificazione mediante cromatografia flash (SiO_2 , 3-10% CH_2Cl_2 :MeOH seguita da 50-

67% EtOAc/esani) ha dato 1,03 g del prodotto desiderato (resa del 70%).
LC-MS: R_t (tempo di ritenzione): 1,88 min e 2,12 min (due rotameri), MS:
(ES) m/z 342 ($M+H^+$).

f) 3-trifluorometilanilina (16,2 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq) è stata aggiunta a una soluzione dell'acido preparato sopra (34,2 mg, 0,1 mmol) e trietilammina (6 eq) in CH_2Cl_2 (1 ml). T3P (95,5 mg, 0,15 mmol) è stata quindi aggiunta lentamente, e la soluzione è stata fatta agitare a temperatura ambiente per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con CH_2Cl_2 (1 ml), lavata con 1 N di HCl acquoso seguito da $NaHCO_3$ acquoso saturo. Lo strato organico è stato separato, essiccato su $MgSO_4$ anidro, e concentrato sotto pressione ridotta. La purificazione mediante cromatografia flash (SiO_2 , 5-40% EtOAc/esani) ha dato 35 mg (resa del 73%) del prodotto nella forma di un bianco solido. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22-2,45 (m, 8 H), 2,93-3,32 (m, 3 H), 6,77-7,82 (m, 12 H), 9,10 (s, 0,38 H), 9,30 (s, 0,62 H), LC-MS: R_t (tempo di ritenzione) = 2,88 min, MS: (ES) m/z 485 ($M+H^+$).

Esempio 2

Sintesi della *N*-(3-*terz*-butilfenil)-1-(5-cloro-3-metilpicolinoil)-2-fenilpiperidina-3-carbossamide



a) Cloruro di 2-cloronicotinoile (1,05 eq) sciolto in diclorometano anidro (0,5 M) è stato aggiunto a una soluzione di 3-*terz*-butilanilina (1 eq) e 2 M di K_2CO_3 acq. (2,2 eq) in diclorometano anidro (0,5 M) a 0 °C nell'arco di un periodo di 30 min, e la miscela di reazione è stata fatta agitare a temperatura ambiente per altre 1,5 ore. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con diclorometano. Lo strato organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato (MgSO_4), filtrato e concentrato per dare l'ammide desiderata nella forma di un solido schiumoso che è stato usato come tale nella fase successiva, senza ulteriore purificazione. MS: (ES) m/z 289,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) Pd(PPh₃)₄ (2-5 mol%) è stato aggiunto a una soluzione dell'ammide piridinica di cui sopra (1 eq), acido fenilboronico (1,4 eq) e 2 M di K₂CO₃ acq. (2,4 eq) in toluene (0,7 M) e la miscela di reazione è stata riscaldata a 100 °C per una notte (~12 ore). Una volta raffreddata a temperatura ambiente, la miscela di reazione è stata filtrata attraverso un Celite, e il tappo di Celite è stato lavato con EtOAc. Il filtrato è stato diluito con acqua ed estratto con EtOAc, essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash automatizzata (SiO₂, gradiente del 10% - 100% di EtOAc-esani) ed essiccato *in vacuo* per dare la 2-fenil-3-carbossiamide-piridina in una resa del 60-75%, MS: (ES) *m/z* 331,2 (M+H⁺).

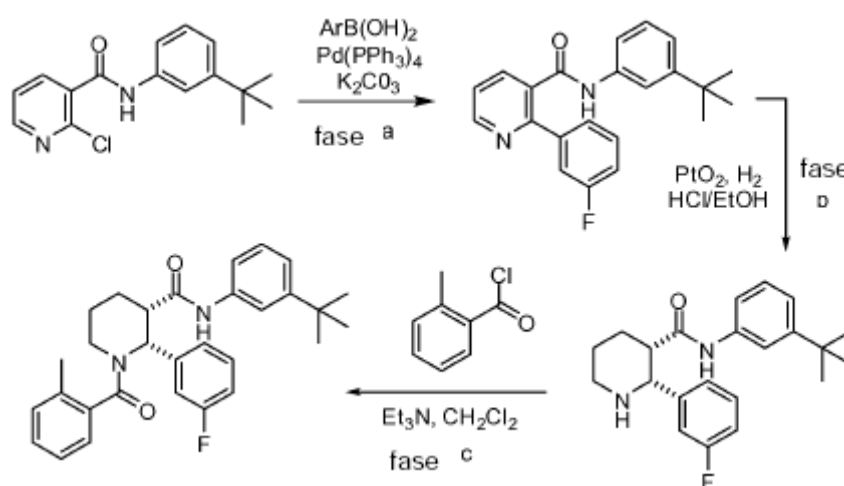
c) PtO₂ (10% mol) è stato aggiunto a una soluzione del derivato 2-fenilpiridinico preparato sopra (1 eq) in EtOH e HCl concentrato (eccesso, rapporto 4:1), e la miscela di reazione è stata idrogenata usando un agitatore Parr a 40-45 psi, per 1,5 ore. Essa è stata filtrata attraverso un Celite, lavata con EtOH, e il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato diluito con CH₂Cl₂ e lavato con NaHCO₃ acq. saturo. Il residuo è stato quindi purificato mediante cromatografia flash automatizzata (SiO₂, gradiente dell'1% - 30% di CH₂Cl₂-MeOH) ed essiccato *in vacuo* per dare il composto del titolo in una resa di ~85% nella forma di un solido schiumoso. MS: (ES) *m/z* 337,2 (M+H⁺).

d) Acido 5-cloro-3-metilpicolinico (30 mg, 0,16 mmol) e *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-fenilpiperidina-3-carbossamide (50 mg, 0,15mmol, preparata nella fase c sopra) sono stati sciolti in DMF anidra (1 ml). *N,N*-diisopropiletilammina (0,15 ml) è stata aggiunta a temperatura ambiente,

seguita da HCTU (67 mg, 0,16 mmol). Dopo aver agitato 2 ore a ambient temperature, LC-MS e TLC hanno indicato il completamento della reazione. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc (50 ml) e lavata con 1 N di HCl (20 ml), NaHCO₃ saturo (30 ml) e salamoia (30 ml), e la soluzione risultante è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa (20 → gradiente del 95% di MeCN-H₂O con lo 0,1% di TFA), e le frazioni pure sono state liofilizzate per dare il composto del titolo (50 mg, resa del 67%). Tempo di ritenzione HPLC = 2,88 minuti. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1 H, *J*= 0,8 Hz), 7,97 (br, 1 H), 7,59 (d, 1 H, *J*= 0,8 Hz), 7,56 (d, 1 H, *J*= 7,6 Hz), 7,34 (m, 3 H), 7,20 (m, 3 H), 7,10 (d, 1 H, *J*= 7,6 Hz), 6,61 (due set di br, 1 H), 3,12 (due set di m, 2 H), 2,94 (tre set di m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 2,20 (due set di br, 2 H), 1,74 (br complesso, 2 H), 1,29 (s, 9 H). MS: (ES) *m/z* 490,2 (M+ H⁺).

Esempio 3

Sintesi della (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido *cis*-1-(2-metilbenzoi)-2-(3-fluorofenil)piperidina-3-carbossilico



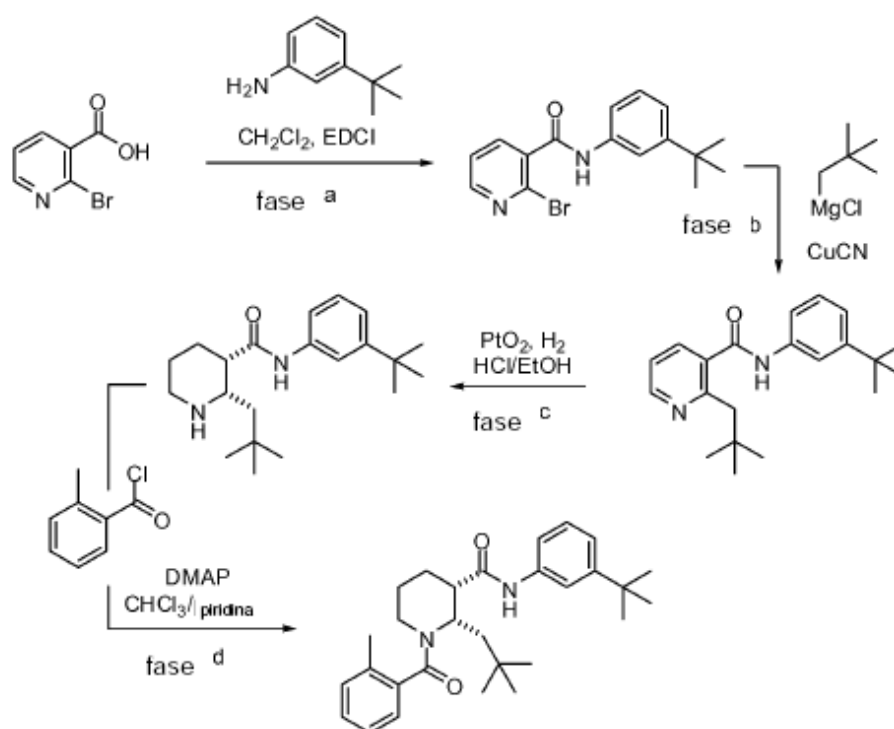
a) A una miscela di *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-cloronicotinammide (570,2 mg, 2 mmol), acido 3-fluorofenilboronico (401,2 mg, 2,8 mmol), 3 ml di toluene e 1 ml di 2 N di carbonato di potassio in acqua è stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (234,5 mg, 0,2 mmol). La miscela è stata quindi riscaldata a 90 °C per 3 ore sotto azoto, prima di essere raffreddata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata quindi diluita con 30 ml di acqua e 150 ml of EtOAc. Lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia ed essiccato (Na₂SO₄). Il solvente organico è stato rimosso sotto pressione ridotta e il residuo è stato purificato mediante colonna su gel di silice (40% di EtOAc in esano) per dare *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-(3-fluorofenil)nicotinammide (691,4 mg, 99%). MS: (ES) *m/z* 394,5 (M+H⁺).

b) Una miscela di *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-(3-fluorofenil)nicotinammide (501,2 mg, 1,4 mmol), ossido di platino (51,9 mg, 0,21 mmol) e HCl concentrato (400 µl, 5,2 mmol) in 5 ml di etanolo è stata agitata energicamente sotto un pallone di idrogeno per una notte. La miscela è stata filtrata. e i solidi sono stati lavati tre volte con 25 ml di metanolo. La soluzione combinata è stata essiccata sotto pressione ridotta. Al residuo sono stati aggiunti 30 ml di bicarbonato di sodio saturo e 150 ml di EtOAc. Lo strato organico è stato separato ed essiccato su solfato di sodio. L'evaporazione del solvente ha dato la (3-*terz*-butilfenil)ammide grezza dell'acido 2-(3-fluorofenil)piperidina-3-carbossilico nella forma di un solido marrone, che è stata portata direttamente alla fase successiva. MS: (ES) *m/z* 355,7 (M+H⁺).

c) A una soluzione di (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido 2-(3-fluorofenil)piperidina-3-carbossilico (preparata sopra, 177,3 mg, 0,5 mmol) in 2 ml di diclorometano sono stati aggiunti Et₃N (100 µl, eccesso) e cloruro di 2-metilbenzoile (92,3 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La soluzione risultante è stata quindi agitata a tale temperatura fino al completamento della reazione (10 min.). La miscela di reazione è stata quindi caricata direttamente su una colonna su gel di silice, ed è stata purificata usando ISCO (30% di EtOAc in esano) per dare il prodotto finale (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido 2-(3-fluorofenil)-1-(2-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico (151,2mg, resa del 64%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, miscela di rotomeri): δ 7,91 (s, 0,6 H), 7,85 (s, 0,4 H), 7,18-7,46 (m, 9 H), 7,11 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,67 (d, *J*= 1,2 Hz, 1 H), 3,36 (d, *J* = 1,6Hz, 0,4H), 3,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,89 (t, *J*= 1,2 Hz, 1 H), 2,45 (s, 1 H), 2,02-2,40 (m, 4 H), 1,70-1,84 (m, 3 H), 1,44-1,64 (s, 1 H), 1,32 (s, 6 H), 1,25 (s, 1 H), MS: (ES) *m/z* 473,2 (M+H⁺).

Esempio 4

Sintesi della (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido *cis*-1-(2-metilbenzoil)-2-(2,2-dimetilpropil)piperidina-3-carbossilico



a) A una soluzione agitata di acido 2-bromonicotinico (1,01 g, 5 mmol) sciolto in diclorometano anidro (8 ml) sono stati aggiunti EDCI (1,34 g, 7 mmol) e 3-*terz*-butilanilina (0,74 g, 5 mmol) a temperatura ambiente, e la miscela di reazione è stata agitata per 12 ore. La miscela è stata quindi diluita con diclorometano, con successivo lavaggio con bicarbonato di sodio saturo e acqua. Lo strato di diclorometano è stato essiccato su solfato di magnesio anidro, filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash per ottenere 2-bromo-*N*(3-*terz*-butilfenil)nicotinammide in una resa del 59% (950 mg). Rt: 2,44 min (metodo 20-100-5). MS: (ES) m/z 333, 335 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) Cloruro di 2, 2-dimetilpropilmagnesio (1 M-dietiletere, 4,8 ml, 4,8 mmol) è stato aggiunto a una sospensione di cianuro di rame (215 mg, 2,40 mmol)

in THF (6 ml) a -78°C . Dopo aver agitato alla stessa temperatura per 1 ora, 2-bromo-*N*-(3-*terz*-butilfenil)nicotinammide (200 mg, 0,601 mmol) è stata aggiunta tutta in una volta nella forma di un solido. La miscela di reazione è stata riscaldata gradualmente a temperatura ambiente, e la reazione è stata fatta agitare per una notte. È stata aggiunta una soluzione di cloruro di ammonio saturo ed etilacetato, e la miscela di reazione è stata filtrata attraverso un Celite e risciacquata con etilacetato. Gli strati sono stati separati e il prodotto è stato estratto ancora una volta con etilacetato. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia ed essiccati su solfato di sodio anidro. Dopo aver rimosso il solvente sotto pressione ridotta, il materiale grezzo è stato purificato usando la cromatografia a colonna su gel di silice, usando un gradiente del 20% - 50% di etilacetato in esani per dare *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-(2, 2-dimetilpropil)nicotinammide (168 mg, 0,517 mmol, 86%). $R_f = 0,45$ (toluene: etilacetato = 2:1).

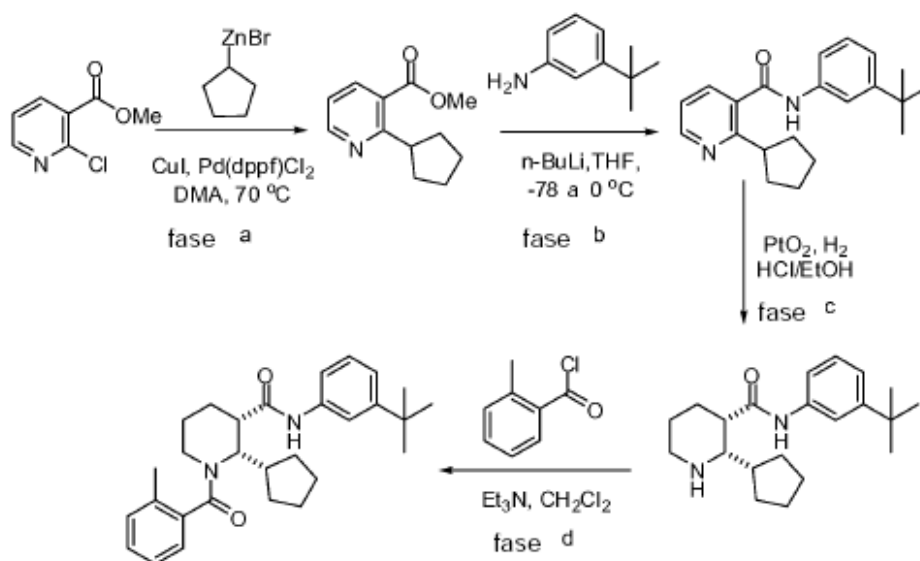
c) *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-(2, 2-dimetilpropil)nicotinammide (168 mg, 0,517 mmol) è stata sciolta in etanolo (5 ml). È stato aggiunto ossido di platino (11,6 mg, 0,0511 mmol), seguito da acido cloridrico concentrato (250 μl). La miscela di reazione è stata idrogenata usando un apparecchio Parr per 1,5 ore a 45 psi. L'analisi della miscela di reazione ha mostrato una conversione incompleta, e la sequenza è stata ripetuta ancora una volta. L'ossido di platino è stato filtrato via e i solventi sono stati rimossi sotto pressione ridotta. Il materiale grezzo è stato neutralizzato usando una soluzione di bicarbonato di sodio saturo, ed estratto con etilacetato. Lo strato organico è stato quindi lavato con salamoia ed essiccato su solfato di magnesio anidro. La rimozione del solvente sotto pressione ridotta ha dato la (3-*terz*-

butilfenil)ammide grezza dell'acido 2,3-*cis*-2-(2,2-dimetilpropil)piperidina-3-carbossilico (153 mg) che è stata usata nella fase successiva senza ulteriore purificazione.

d) A una soluzione di (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido 2,3-*cis*-2-(2,2-dimetilpropil)piperidina-3-carbossilico (84,8 mg, 0,257 mmol) in piridina (415 μ l, 5,13 mmol) a temperatura ambiente è stato aggiunto cloruro di 2-metilbenzoile (81,6 mg, 0,528 mmol) in cloroformio (415 μ l). Una quantità catalitica (non pesata) di dimetilamminopiridina è stata aggiunta per potenziare la reazione, e la miscela è stata agitata per tre giorni. Alla miscela di reazione sono quindi stati aggiunti etilacetato e acqua, e il prodotto è stato estratto tre volte con etilacetato. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro. Dopo la rimozione del solvente sotto pressione ridotta, il materiale grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando il 10% - 20% di etilacetato in esani per dare (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido 2,3-*cis*-2-(2,2-dimetilpropil)-1-(2-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico (47,0 mg, 0,105 mmol, 41%). R_f = 0.6 (esani: etilacetato = 2:1). R_t = 3,16 min., 3,26 min. (il composto esiste come miscela di diversi conformeri. metodo 20-100-5.). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9,68 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 6,97-7,79 (m, 8 H), 5,48 (br, 1 H), 5,39 (dd, J = 4, 10 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 6, 6 Hz, 1 H), 3,38 (ddd, J = 4, 14, 14 Hz, 2 H), 3,25 (dd, J = 13, 13 Hz, 2H), 2,66 (dd, J = 4, 8,4 Hz, 1 H), 2,63 (ddd, J = 2,8, 2,8, 8 Hz, 1 H), 2,50 (s, 9 H), 2,40 (s, 9 H), 2,25 (s, 9 H), 2,13 (s, 9 H), 1,79-1,99 (m, 2 H), 1,23-1,56 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,07 (s, 9 H), 1,06 (s, 9 H), 0,97 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), MS: (ES) m/z 449 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Esempio 5

Sintesi della (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido *cis*-2-ciclopentil-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico



a) Bromuro di ciclopentil-zinco (0,5 M, 6,5 ml, 3,26 mmol) è stato aggiunto a una soluzione agitata a temperatura ambiente del metil estere dell'acido 2-cloronicotinico (400 mg, 2,33 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0,06 mmol) in dimetilacetammide anidra (1,7 ml) sotto azoto. La miscela di reazione è stata riscaldata a 70 °C per 3,5 ore, raffreddata a temperatura ambiente, filtrata attraverso un Celite, e il pannello è stato risciacquato con etilacetato. Il filtrato è stato lavato con acqua, salamoia, essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (SiO₂, 10-100% EtOAc/esani)

per ottenere il composto desiderato in una resa dell'83% (400 mg). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 1,87 min; MS: (ES) m/z 206 ($M+H^+$).

b) n-BuLi (1,47 ml, 3,68 mmol) è stato aggiunto alla 3-*terz*-butilanilina (580 mg, 3,89 mmol) a -78 °C in THF secco (2 ml) sotto azoto, e la soluzione è stata fatta agitare a 0 °C per 10 minuti. La miscela di reazione è stata raffreddata di nuovo a -78 °C e alla stessa è stato aggiunto metil estere dell'acido 2-ciclopentil-nicotinico (400 mg, 1,94 mmol) sciolto in THF secco (2 ml). La miscela di reazione è stata fatta arrivare a 0 °C nell'arco di un periodo di 2 ore, raffreddata rapidamente con NH_4Cl acquoso saturo, ed estratta con etilacetato. Gli strati organici combinati sono stati essiccati ($MgSO_4$), filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash (SiO_2 , 10-100% EtOAc/esani) per dare il composto puro in una resa del 91% (572 mg). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 2,61 min; MS: (ES) m/z 323 ($M+H^+$).

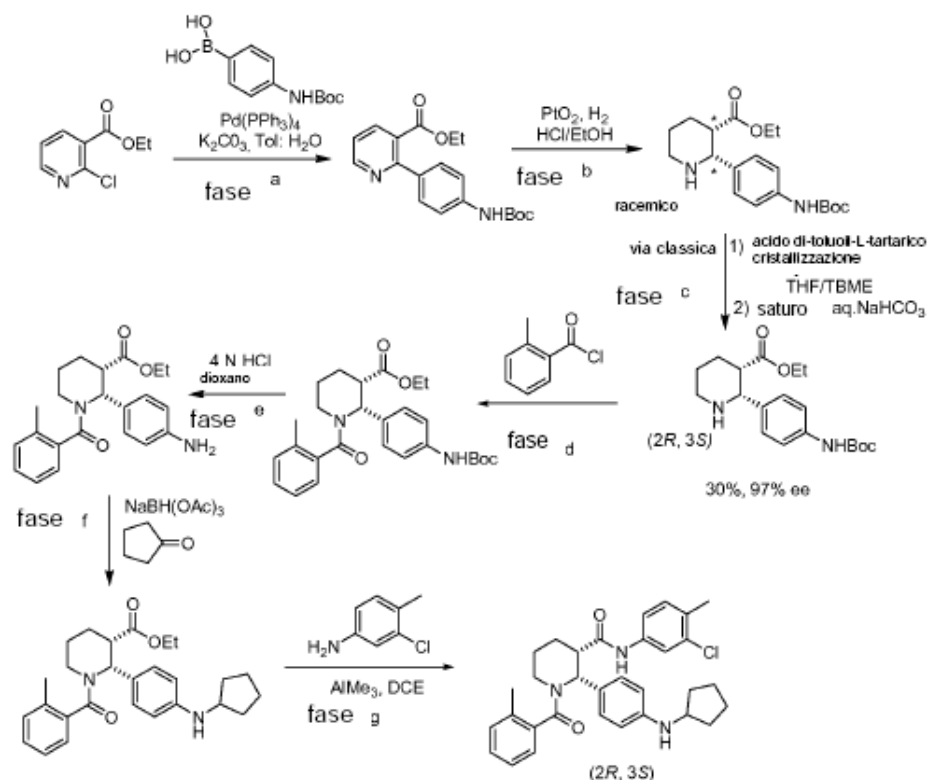
c) A una soluzione della *N*-(3-*terz*-butilfenil)-2-ciclopentilnicotinammide (570 mg, 1,77 mmol) in etanolo (10 ml) contenente HCl concentrato (1 ml) è stato aggiunto ossido di platino (40 mg, 0,17 mmol), e la soluzione è stata idrogenata usando un agitatore Parr a 40 psi per 1,5 ore. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un Celite, e il pannello è stato sciacquato con etanolo. Il filtrato è stato concentrato, e il residuo è stato essiccato sotto alto vuoto per 2 ore per ottenere la resa quantitativa della piperidina desiderata nella forma di un sale di HCl. LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 1,97 min; MS: (ES) m/z 329 ($M+H^+$).

d) A una soluzione della (3-*terz*-butilfenil)ammide dell'acido *cis*-2-ciclopentilpiperidina-3-carbossilico preparata sopra (123 mg, 0,34 mmol) in

CH₂Cl₂ secco (1 ml) contenente Et₃N (142 µl, 1,02 mmol) è stato aggiunto cloruro di 2-metilbenzoile (53 mg, 0,34 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. La miscela di reazione è stata quindi diluita con etilacetato (20 ml), lavata con 1 N di HCl acquoso, acqua e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato (MgSO₄), filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa (gradiente del 20-95% di CH₃CN-H₂O) ed essiccato (Lyophilizer - *liofilizzatore*) per dare il composto del titolo in una resa del 65% (109 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22-1,48 (m, 11 H), 1,56-1,80 (m, 5 H), 1,84-2,06 (m, 4 H), 2,10-2,23 (m, 1 H), 2,30 (s, 1,6 H), 2,39 (s, 1,4 H), 2,41-2,50 (m, 1 H), 2,71-2,76 (m, 1 H), 3,02-3,09 (m, 1 H), 3,25-3,39 (m, 1 H), 5,11 (bs, 1 H), 7,05-7,30 (m, 6 H), 7,47-7,55 (m, 2 H), 8,32 (bs, 1 H). LC-MS R_t (tempo di ritenzione): 3,16 min; MS: (ES) *m/z* 447 (M+H)⁺. Metodo LC-MS: Agilent Zorbax SB-C18, 2,1x 50 mm, 5 µ, 35 °C, velocità di flusso 1 ml/min, un gradiente di 2,5 min del 20% - 100% B con un lavaggio di 1,0 min al 100% B; A= 0,1% di acido formico / 5% di acetonitrile / 94,9% di acqua, B = 0,1% di acido formico / 5% di acqua / 94,9% di acetonitrile.

Esempio 6

Sintesi della (3-cloro-4-metilfenil)ammide dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico



b) L'etil estere dell'acido *cis*-2-(4-terz-butossicarbonilamminofenil)piperidina-3-carbossilico è stato sintetizzato in modo analogo a quanto illustrato nell'esempio 1.

c: 1) Etil estere dell'acido *cis*-2-(4-terz-butossicarbonilaminofenil)piperidin-3-carbossilico (61 g, 174,8 mmol) e acido p-toluoil-L-tartarico (62 g, 174,8 mmol) sono stati sciolti in EtOH (500 ml). La soluzione trasparente è stata concentrata e pompata per l'essiccamento. Il sale bianco ottenuto è stato quindi sciolto in 250 ml di etilacetato per formare una soluzione trasparente. A tale soluzione sono stati aggiunti lentamente 500 ml di TBME. La

soluzione ottenuta è stata lasciata tranquilla a temperatura ambiente per 3 giorni. In tale tempo si erano formati molti cristalli bianchi. Essi sono quindi stati filtrati e lavati con 100 ml di TBME per ottenere un solido bianco (60 g).

Il suddetto sale è stato nuovamente sciolto in etanolo, concentrato e pompato per l'essiccamento. Il sale ottenuto è stato sciolto in 500 ml di THF, con la successiva aggiunta di TBME (500 ml). La soluzione trasparente ottenuta è stata lasciata tranquilla a temperatura ambiente per altri 2,5 giorni. I cristalli bianchi ottenuti sono stati filtrati per ottenere 20,5 g del sale (arricchimento 64:1).

c: 2) A una sospensione del sale agitata a 0 °C (16,7 g) in CH₂Cl₂ (150 ml) è stata aggiunta una soluzione di NaHCO₃ acquoso saturo (100 ml), e la miscela di reazione è stata fatta agitare a temperatura ambiente nell'arco di un periodo di 30 minuti. Gli strati sono stati separati e lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (50 ml). Lo strato organico combinato è stato lavato con NaHCO₃ acquoso saturo (2 × 100 ml), essiccato e concentrato per dare etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-terz-butossicarbonilamminofenil)piperidina-3-carbossilico in una resa del 90% e di ~ in 97% ee.

d) A una soluzione a 0 °C dell'etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-terz-butossicarbonilamminofenil)-piperidina-3-carbossilico preparato sopra (600 mg, 1,72 mmol) in CH₂Cl₂ secco (5 ml) contenente Et₃N (480 µl, 3,44 mmol) è stato aggiunto cloruro di 2-metilbenzoile (266 mg, 1,72 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata quindi diluita con CH₂Cl₂ (20 ml), lavata con 1 N di HCl

acquoso, acqua e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato (MgSO_4), filtrato e concentrato sotto pressione ridotta per dare etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-terz-butossicarbonilamminofenil)-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico in una resa quantitativa, e il prodotto grezzo è stato usato come tale nella fase successiva.

e) 4*N* di HCl in 1,4-dioxano (5 ml, 20 mmol) sono stati aggiunti lentamente a una soluzione a 0 °C del prodotto grezzo di cui sopra etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-terz-butossicarbonilamminofenil)-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico (840 mg, 1,72 mmol) in CH_2Cl_2 secco (4 ml). Dopo l'aggiunta dell'HCl, la miscela di reazione è stata fatta arrivare alla temperatura ambiente e agitata per 1 ora. Essa è stata diluita con CH_2Cl_2 (30 ml), raffreddata a 0 °C e neutralizzata con NaHCO_3 acquoso saturo per ottenere l'etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-amminofenil)-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico (612 mg) in una resa del 97% nell'arco di due fasi.

f) $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (495 mg, 2,33 mmol) è stato aggiunto a una soluzione dell'etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-amminofenil)-1-(2-metilbenzoi)piperidina-3-carbossilico (612 mg, 1,67 mmol), ciclopentanone (140 mg, 1,67 mmol) e acido acetico (100 mg, 1,67 mmol) in dicloroetano secco a temperatura ambiente, e la miscela di reazione è stata riscaldata a 50 °C per 4 ore, raffreddata a temperatura ambiente, e agitata per 48 ore. Essa è stata quindi diluita con CH_2Cl_2 (30 ml), lavata con una soluzione di NaHCO_3 acquoso saturo, essiccata e concentrata in *vacuo*. Il residuo è stato purificato mediante colonna flash ISCO usando etilacetato ed esani come fase mobile (colonna di 40 g, gradiente dello 0-40%) per dare etil estere

dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(ciclopentilamminofenil)-1-(2-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico (450 mg).

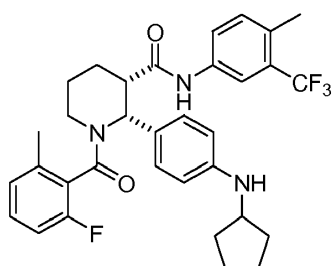
g) Me₃Al (290 µl, 0,57 mmol, 2M in toluene) è stato aggiunto a una soluzione della 3-cloro-4-metilfenilammina (65 mg, 0,46 mmol) in dicloroetano secco (1 ml) a temperatura ambiente. Si è agitato per 20 minuti, quindi alla stessa è stato aggiunto etil estere dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico (100 mg, 0,23 mmol) sciolto in dicloroetano secco (1 ml). La miscela di reazione è stata quindi riscaldata a 85 °C per 3 ore, raffreddata a temperatura ambiente, diluita con CH₂Cl₂ (20 ml), lavata con una soluzione di NaHCO₃ acquoso saturo. Lo strato acquoso è stato estratto con CH₂Cl₂ (20 ml), e lo strato organico combinato è stato essiccato (MgSO₄) e concentrato. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa in fase inversa (gradiente del 20-95% di CH₃CN-H₂O con lo 0,1% di TFA come additivo), il prodotto contenente le frazioni è stato raggruppato e concentrato. Il residuo è stato diluito con CH₂Cl₂ (30 ml), lavato con una soluzione di NaHCO₃ acquoso aturo. Lo strato di CH₂Cl₂ è stato essiccato (MgSO₄) e concentrato per ottenere la (3-cloro-4-metilfenil)ammide dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico pura in una resa del 50 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,4(bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,05 (m, 9H), 6,55-6,52 (m, 2H), 3,77-3,70(m, 1H), 3,30-3,16 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,43-1,94 (m, 8H), 1,71-1,46 (m, 11H).

Esempio 7

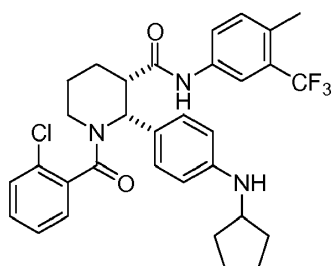
Seguono composti rappresentativi preparati e valutati usando metodi simili agli esempi del presente documento. Per i composti sotto vengono forniti i dati di caratterizzazione. Nella Figura 1 è rappresentata la valutazione biologica per questi composti e per altri preparati come descritto nel presente documento.

(4-metil-3-trifluorometilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



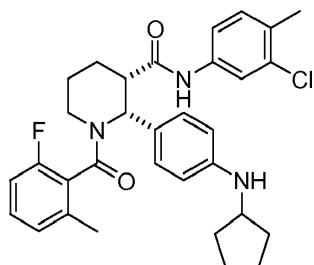
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, TFA-*d*) δ 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,58-6,82 (m, 8 H), 6,75 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 7H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,82-,169 (m, 7H)

(4-metil-3-trifluorometilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-1-(2-clorobenzoil)-2-(4-ciclopentilamminofenil)piperidina-3-carbossilico



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (bs, 0,5H), 9,03 (bs, 0,5H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,18-7,04 (m, 2H), 6,83-6,74 (m, 3 H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,22-2,90 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 2,0-1,86 (m, 2H) 1,80-1,72 (m, 3H), 1,56 (bs, 5H).

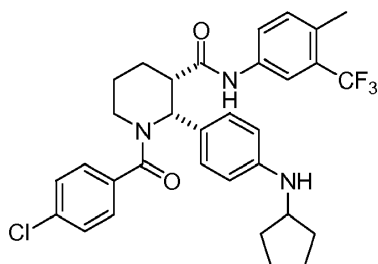
(3-cloro-4-metilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoyl)piperidina3-carbossilico



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,22 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,04-7,33 (m, 9H), 6,30 (dd, $J = 5,8$ Hz, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,52 (br, 1H),

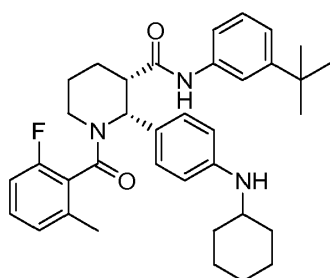
3,56-3,64 (m, 1H), 3,00-3,17 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,23(2,24) (s, 3H),
1,97(2,33) (s, 3H), 1,32-2,22 (m, 12H)

(4-metil-3-trifluorometilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-1-(4-clorobenzoil)-2-(4-ciclopentilamminofenil)piperidina-3-carbossilico



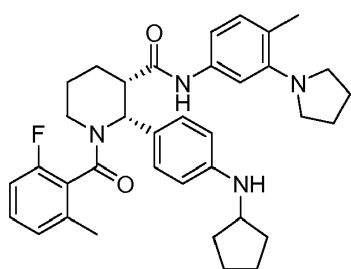
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (bs, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 6,52-6,50 (m, 3H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,44 (bs, 1H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 7H), 1,48-1,42 (m, 2H)

(3-*t*-butilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-2-(4-cicloesilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



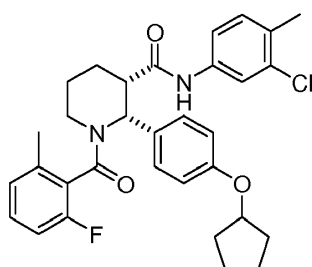
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 (m, 1H), 7,40-6,85 (m, 8H), 6,65-6,40 (m, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,30- 2,90 (m, 4H), 2,50-1,85 (m, 9H), 1,80-1,50 (m, 5H), 1,40-1,00 (m, 13H)

(4-metil-3-pirrolidin-1-il-fenil)ammide dell'acido (2R,3S)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



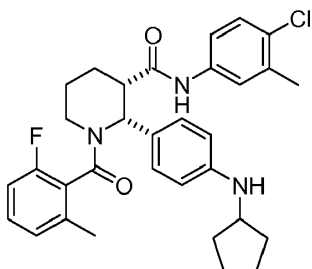
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (m, 1H), 7,40- 7,18 (m, 3H), 7,10- 6,80 (m, 4H), 6,64- 6,40 (m, 3H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,30-2,90 (m, 6H), 2,50-2,10 (m, 7H), 2,10-1,80 (m, 8H), 1,80-1,20 (m, 9H)

(3-cloro-4-metilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-2-[4-(ciclopentilossi)fenil]-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



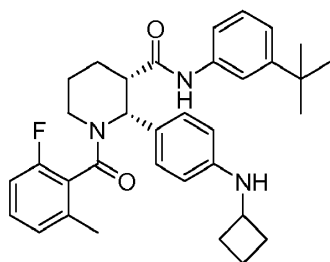
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (bs, 0,6H), 8,58 (bs, 0,4H), 7,59-7,40 (m, 3H), 7,29-6,90 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,30-2,92 (m, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 7H) 1,60 (m, 2H).

(4-cloro-3-metilfenil)ammide dell'acido (\pm)-(2*R*,3*S*)-2-(4-ciclopentilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



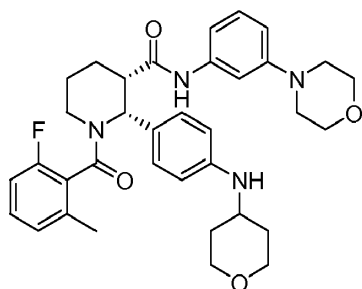
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (bs, 0,4H), 8,16 (bs, 0,6H), 7,44-7,20 (m, 6H), 7,06-6,84 (m, 2H), 6,59-6,50 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,66 (bs, 1H), 3,26-2,92 (m, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,80-1,58 (m, 7H) 1,45 (m, 2H).

(3-*t*-butilfenil)ammide dell'acido (2*R*,3*S*)-2-(4-ciclobutilamminofenil)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoil)piperidina-3-carbossilico



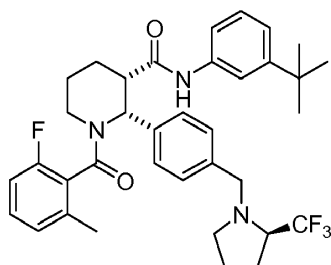
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (s, 0,6 H), 8,39 (s, 0,4 H), 7,44-6,88 (m, 10 H), 6,25 (dd, $J=12$ Hz, $J=6$ Hz, 1 H), 6,45 (t, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,26-2,95 (m, 3H), 2,46-2,05 (m, 8H), 1,86-1,61 (m, 5H), 1,34-1,11 (m, 9H)

(3-morfolin-4-il-fenil)ammide dell'acido (2R,3S)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoi)- 2-[4-(tetraidropiran-4-il-ammino)fenil]piperidina-3-carbossilico



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1 H), 7,34-6,92 (m, 10 H), 6,78-6,65 (m, 1 H), 6,62-6,53 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 4H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 3H), 3,27-2,98 (M, 4H), 2,42-1,92 (m, 8H), 1,81-1,45 (m, 7H)

(3-*t*-butilfenil)ammide dell'acido (2R,3S)-1-(2-fluoro-6-metilbenzoi)-2-[4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il-metil)fenil]piperidina-3-carbossilico



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (bs, 0,5H), 7,96 (bs, 0,5H), 7,55-7,37 (m, 3H), 7,30-7,19 (m, 6H), 7,13-7,06 (m, 1H), 7,01-6,90 (m, 1H), 6,85-6,64 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,17-2,80 (m, 2H), 2,45-2,17 (m, 4H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,86-1,60 (m, 8H), 1,31-1,26 (m, 7H)

Esempio 8

MATERIALI E METODI

A. Cellule

1. Cellule esprimenti il recettore del C5a

a) Cellule U937

Le cellule U937 sono una linea cellulare monocitica che esprime il C5aR, e sono disponibili dalla ATCC (VA). Queste cellule sono state coltivate come sospensione nel terreno RPMI-1640 integrato con 2 mM di L-glutammine, 1,5 g/di bicarbonato di sodio, 4,5 g/l di glucosio, 10 mM di HEPES, 1 mM di piruvato di sodio e il 10% di FBS. Le cellule sono state coltivate sotto il 5% di CO₂/il 95% di aria, con umidità al 100% a 37°C e sottoposte a subcoltura due volte a settimana a 1:6 (le cellule sono state coltivate in un intervallo di densità da 1 x 10⁵ a 2 x 10⁶ cellule/ml) e raccolte a 1 x 10⁶ cellule/ml. Prima del saggio, le cellule sono trattate per una notte con 0,5 mM di AMP ciclico (Sigma, OH) e lavate una volta prima dell'uso. Le

cellule U937 trattate con cAMP possono essere usate in saggi funzionali e di legame del ligando del C5aR.

b) Neutrofili umani isolati

Facoltativamente, per analizzare l'attività del composto si possono usare neutrofili umani o murini. I neutrofili possono essere isolati da sangue umano fresco usando separazione di densità e centrifugazione. In breve, il sangue intero viene incubato con parti uguali di destrano al 3%, e fatto separare per 45 minuti. Dopo la separazione, lo strato superiore viene posto sopra 15 ml di Ficoll (15 ml di Ficoll ogni 30 ml di sospensione di sangue) e centrifugato per 30 minuti a 400 x g senza freni. Il pellet sul fondo della provetta viene quindi isolato e nuovamente sospeso in un Tampone di Lisi RBC PharmLyse (BD Biosciences, San Jose, CA), dopodiché il campione viene nuovamente centrifugato per 10 minuti a 400 x g senza freno. Il restante pellet cellulare viene nuovamente sospeso, come opportuno, ed è formato da neutrofili isolati.

B. Saggi

1. Inibizione del legame del ligando del C5aR

Le cellule U937 trattate con cAMP, esprimenti il C5aR sono state centrifugate e nuovamente sospese in un tampone di dosaggio (20 mM di HEPES pH 7,1, 140 mM di NaCl, 1 mM di CaCl₂, 5 mM di MgCl₂, e con lo 0,1% di albumina di siero bovino) fino a una concentrazione di 3 x 10⁶ cellule/ml. I saggi di legame sono stati impostati come segue. 0,1 ml di cellule sono state aggiunte alle piastre di dosaggio contenenti 5 µl del composto, dando una concentrazione finale di ~2 - 10 µM di ciascun composto per l'analisi (o una parte di una dose-risposta per le

determinazioni dell'IC₅₀ dei composti). Sono stati poi aggiunti 0,1 ml di C5a marcato ¹²⁵I (ottenuto dalla Perkin Elmer Life Sciences, Boston, MA) diluito in un tampone di dosaggio fino a una concentrazione finale di ~ 50 pM, dando ~30,000 cpm per pozzetto, le piastre sono state sigillate e incubate per circa 3 ore a 4°C su una piattaforma di agitatore. Le reazioni sono state aspirate su filtri di vetro GF/B precedentemente immersi in una soluzione di polietilenimina (PEI) allo 0,3%, su un raccogliatore cellula sottovuoto (Packard Instruments; Meriden, CT). A ogni pozzetto è stato aggiunto liquido di scintillazione (40 µl; Microscint 20, Packard Instruments), le piastre sono state sigillate e la radioattività è stata misurata in un contatore a scintillazione Topcount (Packard Instruments). Per calcolare la percentuale di inibizione totale per il composto sono stati usati pozzetti di controllo contenenti il solo diluente (per le conte totali) o il C5a in eccesso (1 µg/ml, per il legame non specifico). Per calcolare i valori di IC₅₀ è stato usato il programma di computer Prism della GraphPad, Inc. (San Diego, Ca). I valori IC₅₀ sono le concentrazioni richieste per ridurre del 50% il legame del C5a radiomarcato al recettore. (Per ulteriori descrizioni dei saggi di legame al ligando e di altri saggi funzionali, si vedano Dairaghi, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**:21569-21574 (1999), Penfold, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **96**:9839-9844 (1999), and Dairaghi, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **272**:28206-28209 (1997)).

2. Mobilizzazione del calcio

Facoltativamente, i composti possono essere ulteriormente analizzati in relazione alla loro capacità di inibire il flusso di calcio nelle cellule. Per rilevare il rilascio di scorte intracellulari di calcio, le cellule (per es., U937

oppure neutrofili stimulate/i con cAMP) sono incubate con 3 μM di colorante INDO-1AM (Molecular Probes; Eugene, OR) in terreni cellulari per 45 minuti a temperatura ambiente, e lavate con soluzione salina tamponata con fosfato (PBS). Dopo il caricamento dell'INDO-1AM, le cellule sono nuovamente sospese in un tampone di flusso (soluzione salina bilanciata di Hank (HBSS) e 1% di FBS). La mobilizzazione del calcio viene misurata usando uno spettrofotometro della Photon Technology International (Photon Technology International; New Jersey) con un'eccitazione a 350 nm e doppia registrazione contemporanea dell'emissione di fluorescenza a 400 nm e a 490 nm. I livelli di calcio intracellulare relativi sono espressi come il rapporto di emissione di 400 nm/490 nm. Gli esperimenti vengono eseguiti a 37°C con un mescolamento costante in cuvette contenenti ognuna 10^6 cellule in 2 ml di tampone di flusso. I ligandi delle chemochine possono essere usati in un intervallo da 1 a 100 nM. Il rapporto di emissione viene tracciato in funzione del tempo (di solito 2-3 minuti). Composti bloccanti il ligando candidato (fino a 10 μM) sono aggiunti a 10 secondi, seguiti dalle chemiochine a 60 secondi (*ossia*, C5a; R&D Systems; Minneapolis, MN) e dalla chemiochina di controllo (*ossia*, SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN) a 150 secondi.

3. Dosaggi chemiotattici

Facoltativamente, i composti possono essere ulteriormente analizzati in relazione alla loro capacità di inibire la chemiotassi nelle cellule. I dosaggi chemiotattici vengono eseguiti usando filtri in policarbonato con pori da 5 μm , rivestiti con polivinilpirrolidone in camere chemiotattiche da 96 pozzetti (Neuroprobe; Gaithersburg, MD) usando un tampone chemiotattico

(soluzione salina bilanciata di Hank (HBSS) e l'1% di FBS). Ligandi del C5aR (*ossia* C5a, R&D Systems; Minneapolis, MN) sono usati per valutare l'inibizione, mediata da composto, della migrazione mediata dal C5aR. Altre chemiochine (*ossia* SDF-1 α ; R&D Systems; Minneapolis, MN) sono usate come controlli di specificità. La camera inferiore viene caricata con 29 μ l di chemiochina (*ossia* 0,03 nM di C5a) e quantità mutevoli del composto; la camera superiore contiene 100.000 cellule U937 o neutrofile in 20 μ l. Le camere sono incubate per 1,5 ore a 37°C, e il numero di cellule nella camera inferiore è quantificato mediante conte cellulari dirette in cinque campi ad alta potenza per pozzetto, oppure mediante il dosaggio CyQuant (Molecular Probes), un metodo di colorazione fluorescente che misura il contenuto di acido nucleico e l'osservazione microscopica.

C. Identificazione degli inibitori del C5aR

1. Saggio

Per valutare le piccole molecole organiche che impediscono al recettore del C5a di legarsi al ligando, è stato impiegato un saggio che ha rilevato il ligando radioattivo (i.e, C5a) che si legava alle cellule esprimenti il C5aR sulla superficie cellulare (per esempio cellule U937 o neutrofili umani isolati stimolate/i con cAMP). Per i composti che inibivano il legame, competitivi o meno, vengono osservati meno conte radioattive rispetto ai controlli non inibiti.

A ciascun pozzetto della piastra sono stati aggiunti numeri uguali di cellule. Le cellule sono state poi incubate con C5a radiomarcato. Il ligando non legato è stato rimosso lavando le cellule, e il ligando legato è stato determinato quantificando le conte radioattive. Le cellule che sono state

incubate senza alcun composto organico hanno dato conte totali; il legame non specifico è stato determinato incubando le cellule con ligando non marcato e ligando marcato. L'inibizione percentuale è stata determinata con l'equazione:

$$\% \text{ inibizione} = (1 - [(\text{campione cpm}) - (\text{non specifica cpm})] / [(\text{totale cpm}) - (\text{non specifica cpm})]) \times 100$$

2. Curve Dose - Risposta

Per valutare l'affinità di un composto candidato per il C5aR e per confermare la sua capacità di inibire il legame al ligando, l'attività inibitoria è stata titolata su un intervallo di concentrazioni di composto da 1×10^{-10} a 1×10^{-4} M. Nel dosaggio, la quantità di composto è stata variata, mentre il numero di cellule e la concentrazione del ligando sono stati mantenuti costanti.

B. Modelli di Efficacia In Vivo

I composti di interesse possono essere valutati in relazione all'efficacia potenziale nel trattare una malattia mediata dal C5a determinando l'efficacia del composto in un modello animale. In aggiunta ai modelli descritti sotto, altri modelli animali idonei per studiare il composto di interesse si possono trovare in Mizuno, M. et al., *Expert Opin. Investig. Drug* (2005), 14(7), 807-821.

1. Modelli di Leucopenia indotta da C5a

a) Leucopenia indotta da C5a in un Modello murino Knock-in con C5aR Umano

Per studiare l'efficacia dei composti della presente invenzione in un modello animale, un topo ricombinante può essere creato usando tecniche standard, in cui la codifica delle sequenze genetiche per il C5aR del topo viene sostituita con la codifica delle sequenze per il C5aR umano, per creare un topo hC5aR-KI. In questo topo, la somministrazione dell'hC5a porta alla sovraregolazione delle molecole di adesione sulle pareti dei vasi sanguigni che legano i leucociti del sangue, sequestrandole dal flusso sanguigno. Agli animali vengono somministrati 20ug/kg di hC5a, e 1 minuto dopo i leucociti vengono quantificati nel sangue periferico con tecniche standard. Il pretrattamento dei topi con varie dosi dei presenti composti può bloccare quasi completamente la leucopenia indotta da hC5a.

b) Leucopenia indotta da C5a in un Modello di Macaco Cinomolgo

Per studiare l'efficacia dei composti della presente invenzione in un modello di primate non umano, la leucopenia indotta da C5a viene studiata in un modello di macaco cinomolgo. In questo modello, la somministrazione di hC5a porta alla sovraregolazione delle molecole di adesione sulle pareti dei vasi sanguigni che legano i leucociti del sangue, sequestrandole quindi dal flusso sanguigno. Agli animali vengono somministrati 10ug/kg di hC5a, e 1 minuto dopo i leucociti vengono quantificati nel sangue periferico.

Modello murino di Vasculite Indotta da ANCA

Il giorno 0 ai topi hC5aR-KI vengono iniettati endovena 50mg/kg di anticorpo purificato anti-mieloperossidasi (Xiao et al, J. Clin. Invest. 110: 955-963 (2002)). Ai topi vengono ulteriormente somministrate con dosi orali giornaliere di composti dell'invenzione o di un veicolo per sette giorni; i topi sono stati poi sacrificati e i reni sono stati raccolti per l'esame istologico. L'analisi delle sezioni dei reni possono mostrare un numero significativamente ridotto e una gravità significativamente ridotta delle lesioni crescentiche e necrotiche nei glomeruli rispetto agli animali trattati con il veicolo.

2. Modello murino di Neovascolarizzazione Coroideale

Per valutare l'efficacia dei composti della presente invenzione nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età (DMLE), le membrane di Bruch negli occhi di topi hC5aR-KI vengono frantumate mediante fotocoagulazione laser (Nozika et al, PNAS 103: 2328-2333 (2006)). I topi sono trattati con un veicolo o con una dose orale giornaliera o intravitreale adatta di un composto dell'invenzione per una - due settimane. La riparazione del danno indotto da laser e la neovascolarizzazione vengono valutate mediante istologia e angiografia.

3. Modelli di Artrite Reumatoide

a) Modello di coniglio di infiammazione distruttiva delle articolazioni

Per studiare gli effetti dei composti candidati in relazione all'inibizione della risposta infiammatoria dei conigli a un'iniezione intraoculare del lipopolisaccaride (LPS) componente della membrana batterica, viene usato un modello di coniglio di infiammazione distruttiva delle articolazioni. Questo progetto di studio imita l'infiammazione distruttiva delle

articolazioni che si osserva nell'artrite. L'iniezione intraoculare di LPS provoca una risposta infiammatoria acuta caratterizzata dal rilascio di citochine e chemiochine, molte delle quali sono state identificate in articolazioni affette da artrite reumatoide. Nel fluido sinoviale e nel sinovio si verificano aumenti importanti dei leucociti in risposta all'aumento di questi mediatori chemiotattici. Antagonisti selettivi dei recettori delle chemiochine hanno mostrato di essere efficaci in questo modello (si veda Podolin, et al., J. Immunol. 169(11):6435-6444 (2002)).

Uno studio dell'LPS sui conigli viene condotto sostanzialmente come descritto in Podolin, et al. *ivi*. Conigli Nuova Zelanda femmina (di circa 2 chilogrammi) vengono trattati a livello intra-articolare in un ginocchio con LPS (10 ng) insieme solamente al veicolo (soluzione salina tamponata con fosfato con l'1% di DMSO) oppure con l'aggiunta di un composto candidato (dose 1 = 50 μ M o dose 2 = 100 μ M) in un volume totale di 1,0 ml. Sedici ore dopo l'iniezione di LPS, le ginocchia vengono sottoposte a lavaggio, e vengono eseguite le conte cellulari. Gli effetti benefici del trattamento sono stati determinati mediante valutazione istopatologica dell'infiammazione sinoviale. Per la valutazione istopatologica vengono usati i punteggi dell'infiammazione: 1 - minima, 2 - lieve, 3 - moderata, 4 - moderata-marcata.

b) Valutazione di un composto in un modello di ratto di artrite indotta da collagene

Uno studio sull'artrite da collagene di tipo II che si sviluppa in 17 giorni viene condotto per valutare gli effetti di un composto candidato sul gonfiore cronico delle caviglie indotto da artrite. L'artrite da collagene nel ratto è un

modello sperimentale di poliartrite che è stato largamente usato per testare a livello pre-clinico numerosi agenti anti-artrite (si vedano 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)). Gli elementi caratteristici di questo modello sono comparsa e progressione affidabile di un'importante infiammazione poliarticolare facilmente misurabile, marcata distruzione delle cartilagini associata alla formazione del panno, e riassorbimento osseo e proliferazione ossea periostale da lievi a moderati/e.

Ratti Lewis femmina (di circa 0,2 chilogrammi) sono anestetizzati con isoflurano e iniettati con Adiuване Incompleto di Freund contenente 2 mg/ml di collagene di tipo II bovino alla base della coda e in corrispondenza di due siti sulla schiena il giorno 0 e 6 di questo studio di 17 giorni. Un composto candidato viene somministrato su base giornaliera in modo sottocutaneo dal giorno 0 al giorno 17 con una dose efficace. Il diametro delle articolazioni delle caviglie sono stati misurati con il calibro, e come misura dell'efficacia viene considerata la riduzione del gonfiore articolare.

4. Modello di Ratto di Sepsi

Per studiare l'effetto dei composti di interesse in relazione all'inibizione della risposta infiammatoria generalizzata che è associata a una malattia simile alla sepsi, viene usato il modello di ratto di sepsi con legatura del cieco e puntura (CLP). Uno studio sulla CLP nei ratti viene condotto sostanzialmente come descritto in Fujimura N, et al. (American Journal Respiratory Critical Care Medicine 2000; 161: 440-446). Brevemente, ratti

Wistar Albino di entrambi i sessi, del peso compreso tra 200 e 250 g vengono fatti digiunare per dodici ore prima degli esperimenti. Gli animali vengono mantenuti con cicli normali di luce e buio di 12 ore, e vengono alimentati con cibo per ratti standard fino a 12 ore prima dell'esperimento. Gli animali vengono poi divisi in quattro gruppi; (i) due gruppi a intervento simulato e (ii) due gruppi con CLP. Ognuno di questi due gruppi (i.e., (i) e (ii)) viene diviso in un gruppo di controllo con veicolo e in un gruppo con il composto di prova. La sepsi viene indotta con il metodo CLP method. Sotto una breve anestesia, viene eseguita una laparotomia mediana usando una dissezione minima, e il cieco viene legato appena sotto la valvola ileocecale con seta 3-0, cosicché viene mantenuta la continuità intestinale. La superficie antimesenterica del cieco viene perforata con un ago da 18 gauge in due punti distanziati di 1 cm, e il cieco viene premuto delicatamente fino a far uscire la materia fecale. L'intestino viene quindi rimesso nell'addome e l'incisione viene chiusa. Al termine dell'intervento, tutti i ratti vengono rianimati con soluzione salina, 3 ml/100 g di peso corporeo, somministrati per via sottocutanea. Dopo l'operazione i ratti vengono privati del cibo, ma hanno libero accesso all'acqua per le successive 16 ore, finché non vengono sacrificati. I gruppi con intervento simulato vengono sottoposti a laparotomia, e il cieco viene manipolato ma non legato né perforato. Gli effetti benefici del trattamento vengono misurati mediante valutazione istopatologica con punteggio dei tessuti e degli organi, e misurando vari indicatori chiave della funzione epatica, della funzione renale e della perossidazione lipidica. Per esaminare la funzione epatica vengono misurate l'aspartato transaminasi (AST) e l'alanina transaminasi (ALT). Per valutare

la funzione renale vengono studiate le concentrazioni di azoto ureico e di creatinina nel sangue. Anche le citochine proinfiammatorie quali TNF-alfa e IL-1beta vengono esaminate con il saggio ELISA in relazione ai livelli nel siero.

5. Modello LES di Topo di Nefrite Lupica Sperimentale.

Per valutare l'effetto dei composti di interesse su un Lupus Eritematoso Sistemico (LES)), viene usato il modello LES murino MRL/lpr. Il ceppo MRL/Mp-Tmfrsf6^{lpr/lpr} (MRL/lpr) è un modello murino di LES umano di uso comune. Per esaminare l'efficacia dei composti in questo modello, topi MRL/lpr maschio vengono equamente divisi a 13 settimane di età tra gruppi di controllo e gruppi di antagonisti di C5aR. Nelle successive 6 settimane, poi, il composto o il veicolo viene somministrato agli animali per mezzo di pompe osmotiche per mantenere la copertura e ridurre al minimo gli effetti di stress sugli animali. Campioni di siero e urina vengono raccolti ogni due settimane durante le sei settimane di comparsa e progressione della malattia. In una minoranza di questi topi si sviluppa una glomerulosclerosi che porta alla morte dell'animale per insufficienza renale. Dopo mortalità, l'indicatore di insufficienza renale è uno dei criteri misurati, e il trattamento riuscito di solito porterà a un ritardo della comparsa della morte improvvisa tra i gruppi di prova. In aggiunta, è anche possibile monitorare la presenza e la grandezza della malattia renale in modo continuo con misurazioni dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e albuminuria. I tessuti e gli organi sono stati raccolti anche dopo 19 settimane e sottoposti a istopatologia e immunoistochimica, ed è stato loro assegnato un punteggio sulla base dei danni ai tessuti e dell'infiltrazione cellulare.

6. Modello di Ratto di BPCO

L'infiammazione delle vie aeree indotta dal fumo in modelli di roditori può essere usata per valutare l'efficacia dei composti nella Malattia Polmonare Cronica Ostruttiva (BPCO). Antagonisti selettivi delle chemiochine si sono dimostrati efficaci in questo modello (*si veda*, Stevenson, et al., Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol. 288 L514-L522, (2005)). Un modello di ratto di BPCO acuta viene condotto come descritto da Stevenson et al. Un composto di interesse viene somministrato per via sistemica con dosaggio orale o IV; oppure localmente con un composto nebulizzato. Ratti Sprague-Dawley maschio (350 - 400 g) vengono messi in camere Perspex ed esposti al fumo di sigaretta immesso attraverso una pompa (50 ml ogni 30 secondi con aria fresca tra gli stessi). I ratti vengono esposti per un periodo totale di 32 minuti. I ratti vengono sacrificati fino a 7 giorni dopo l'esposizione iniziale. Gli effetti benefici del trattamento vengono valutati attraverso una riduzione dell'infiltrato cellulare infiammatorio, e attraverso riduzioni dei livelli di chemiochine e citochine.

In un modello cronico, i topi o i ratti vengono sottoposti a esposizioni quotidiane di fumo di tabacco per un periodo fino a 12 mesi. Il composto viene somministrato per via sistemica con un dosaggio orale una volta al giorno, oppure per via potenzialmente locale con un composto nebulizzato. In aggiunta all'infiammazione osservata con il modello acuto (Stevensen et al.), gli animali possono anche esibire altre patologie simili a quella vista nella BPCO umana quali enfisema (come indicata dall'intercetta lineare media aumentata) e chimica polmonare alterata (*si veda* Martorana et al, Am. J. Respir. Crit Care Med. 172(7): 848-53).

7. Modello EAE di Topo di Sclerosi Multipla

L'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) è un modello di sclerosi multipla umana. Sono state pubblicate variazioni del modello, e sono note nel settore. In un protocollo tipico, per il modello EAE si usano topi C57BL/6 (Charles River Laboratories). I topi vengono immunizzati con 200 ug di glicoproteina oligodendrocita mielitica (MOG) 35-55 (Peptide International) emulsionata in Adjuvante Completo di Freund (CFA) contenente 4 mg/ml di micobatterio tubercolosi (Sigma-Aldrich) per via sottocutanea, il giorno 0. In aggiunta, il giorno 0 e il giorno 2 agli animali vengono somministrati endovena 200 ng di tossina della pertosse (Calbiochem). Il punteggio clinico viene basato su una scala da 0 a 5: 0, nessun segno di malattia; 1, coda flaccida; 2, debolezza degli arti posteriori; 3, paralisi degli arti posteriori; 4, debolezza o paralisi degli arti anteriori; 5, moribondo. La somministrazione dei composti di interesse da valutare può iniziare il giorno 0 (profilattica) o il giorno 7 (terapeutica, quando sono presenti prove istologiche della malattia, ma pochi animali manifestano i segni clinici) e il dosaggio avviene una o più volte al giorno in concentrazioni appropriate per l'attività e le proprietà farmacocinetiche, per es., 100 mg/kg per via sottocutanea. L'efficacia dei composti può essere valutata confrontando la gravità (massimo punteggio clinico medio in presenza del composto rispetto al veicolo), oppure misurando una riduzione del numero di macrofagi (F4/80 positivi) isolati dal midollo spinale. Le cellule mononucleari del midollo spinale possono essere isolate attraverso il gradiente discontinuo di Percoll. Le cellule possono essere colorate usando F4/80-PE anti-topo del ratto oppure IgG2b-PE del ratto (Caltag

Laboratories) e quantificati mediante analisi FACS usando 10 µl di Polybeads - *polisfere* - per campione (Polysciences).

8. Modello murino di Trapianto del Rene

I modelli di trapianto possono essere eseguiti nei topi. Un modello di trapianto allogenico del rene di topi C57BL/6 in BALB/c è descritto per esempio in Faikah Gueler et al, JASN Express, Aug 27th, 2008. In breve, i topi vengono anestetizzati, e il rene sinistro del donatore viene attaccato a una cuffia dell'aorta, e alla vena renale con una piccola cuffia cavale, e gli ureteri vengono rimossi in blocco. Dopo la nefrectomia sinistra del ricevente, le cuffie vascolari vengono anastomizzate rispettivamente con l'aorta addominale e la vena cava del ricevente, sotto il livello dei vasi renali nativi. L'uretere viene anastomizzato direttamente nella vescica. Il tempo di ischemia fredda è di 60 min, e il tempo di ischemia calda è di 30 min. Il rene destro nativo può essere rimosso al momento del trapianto allograft o il giorno 4 post-trapianto per studi sulla sopravvivenza a lungo termine. Le condizioni fisiche generali dei topi vengono monitorate alla ricerca di prove di rigetto. Il trattamento degli animali con il composto può essere iniziato prima della chirurgia o subito dopo il trapianto, per es., mediante iniezione sotto il taglio una volta al giorno. I topi vengono studiati in relazione alla funzione renale e alla sopravvivenza. I livelli di creatinina nel siero vengono misurati con un metodo automatizzato (Beckman Analyzer, Krefeld, Germania).

9. Modello murino di Ischemia/Riperfusione

Un modello murino di lesioni da ischemia/riperfusione può essere eseguito come descritto da Xiufen Zheng et al, Am. J. Pathol, Vol 173:4, Oct, 2008.

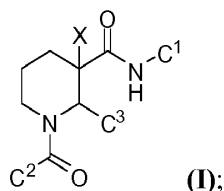
In breve, topi CD1 dell'età di 6-8 settimane vengono anestetizzati e messi su un cuscino riscaldante per mantenere il calore durante l'intervento chirurgico. In seguito alle incisioni addominali, i pedicelli renali vengono sezionati in modo brusco, e una pinza microvascolare viene posizionata sul pedicello renale sinistro per 25 - 30 minuti. Dopo l'ischemia le pinze vengono rimosse lungo il rene destro, le incisioni vengono suturate, e gli animali vengono fatti recuperare. Viene raccolto il sangue per l'analisi della creatinina nel siero e del BUN come indicatore della salute del rene. In alternativa, la sopravvivenza degli animali viene monitorata nel tempo. Il composto può essere somministrato agli animali prima e/o dopo l'intervento chirurgico, e gli effetti su creatinina del siero, BUN o sopravvivenza degli animali vengono usati come indicatori dell'efficacia del composto.

10. Modello murino di Crescita Tumorale

A topi C57BL/6 dell'età di 6 - 16 settimane vengono iniettate per via sottocutanea 1×10^5 TC-1 cellule (ATCC, VA) nel fianco posteriore destro o sinistro. A partire da circa 2 settimane dopo l'iniezione di cellule, i tumori vengono misurati con calibri ogni 2 - 4 giorni finché le dimensioni del tumore non richiedono l'uccisione dei topi. Al momento del sacrificio, gli animali sono sottoposti a una necropsia completa, e vengono rimossi tumori e milze. I tumori rimossi vengono misurati e pesati. I composti possono essere somministrati prima e/o dopo delle iniezioni di tumore, e un ritardo o un'iniezione della crescita del tumore viene usato/a per valutare l'efficacia del composto.

RIVENDICAZIONI

1. Composto avente la formula



o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato o un rotomero dello stesso; in cui

C¹ è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R¹;

C² è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R²;

C³ è scelto dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₈, cicloalchile C₃₋₈-alchile C₁₋₄, arile, arile-alchile C₁₋₄, eteroarile, eteroarile-alchile C₁₋₄, eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C₁₋₄, in cui il gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C³ è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R³;

ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^c$, $-\text{CO}_2R^a$, $-\text{CONR}^aR^b$, $-\text{C(O)}R^a$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^aR^b$, $-\text{NR}^b\text{C(O)}R^a$, $-\text{NR}^b\text{C(O)}_2R^c$, $-\text{NR}^a-\text{C(O)}\text{NR}^aR^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)}\text{NR}^aR^b$, $-\text{NR}^aR^b$, $-\text{OR}^a$ e $-\text{S(O)}_2\text{NR}^aR^b$; in cui R^a e R^b , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a , R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R^1 sono su atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

ciascun R^2 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^f$, $-\text{CO}_2R^d$, $-\text{CONR}^dR^e$, $-\text{C(O)}R^d$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^e\text{C(O)}R^d$, $-\text{NR}^e\text{C(O)}_2R^f$, $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^dR^e$, $-\text{OR}^d$ e $-\text{S(O)}_2\text{NR}^dR^e$; in cui R^d e R^e , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni

alifatiche e cicliche di R^d , R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

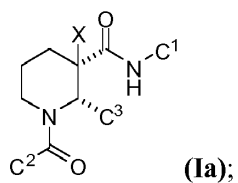
ciascun R^3 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^1$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-C(O)R^g$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ e $-NHCH_2R^j$, in cui X^4 è un alchilene C_{1-4} ; R^g e R^h , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C_{3-6} , pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofuranile e tetraidropiranile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g , R^h , R^1 e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF_3 , idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

X è idrogeno oppure CH_3 .

2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui:

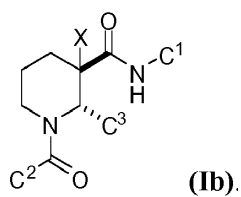
X è idrogeno.

3. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto ha la formula:

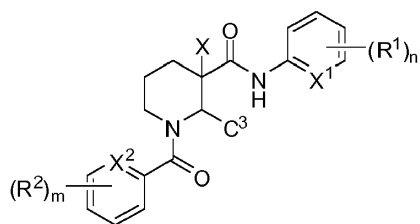


oppure

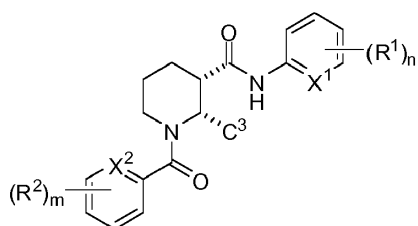
il composto ha la formula:



4. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto ha la formula:



oppure

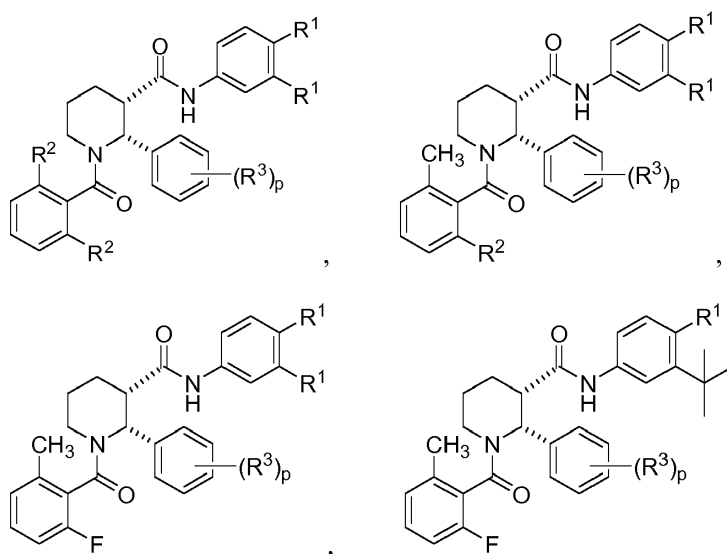


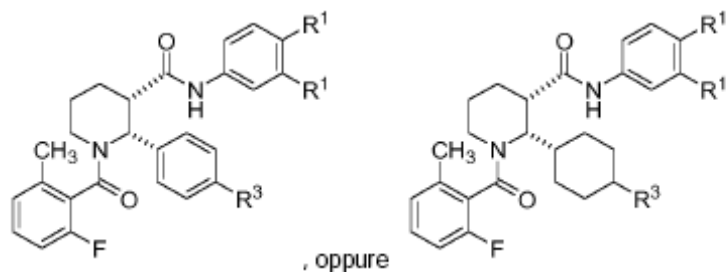
in cui

X^1 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^1 ; il numero in pedice n è un numero intero da 0 a 2;

X^2 è scelto dal gruppo costituito da N, CH e CR^2 ; e il numero in pedice m è un numero intero da 0 a 2.

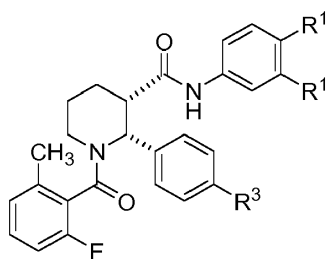
5. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto ha la formula:





in cui il numero in pedice p è un numero intero da 0 a 3.

6. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto ha la formula:



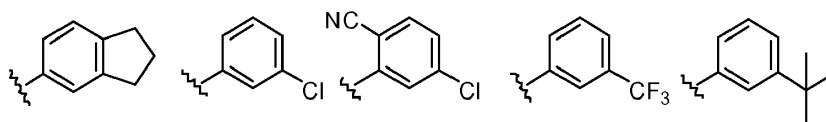
in cui R^3 è un elemento scelto dal gruppo costituito da $-NR^gR^h$, $-NHR^j$, $-NHCH_2R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-R^j$ e $-X^4-NR^hCOR^g$.

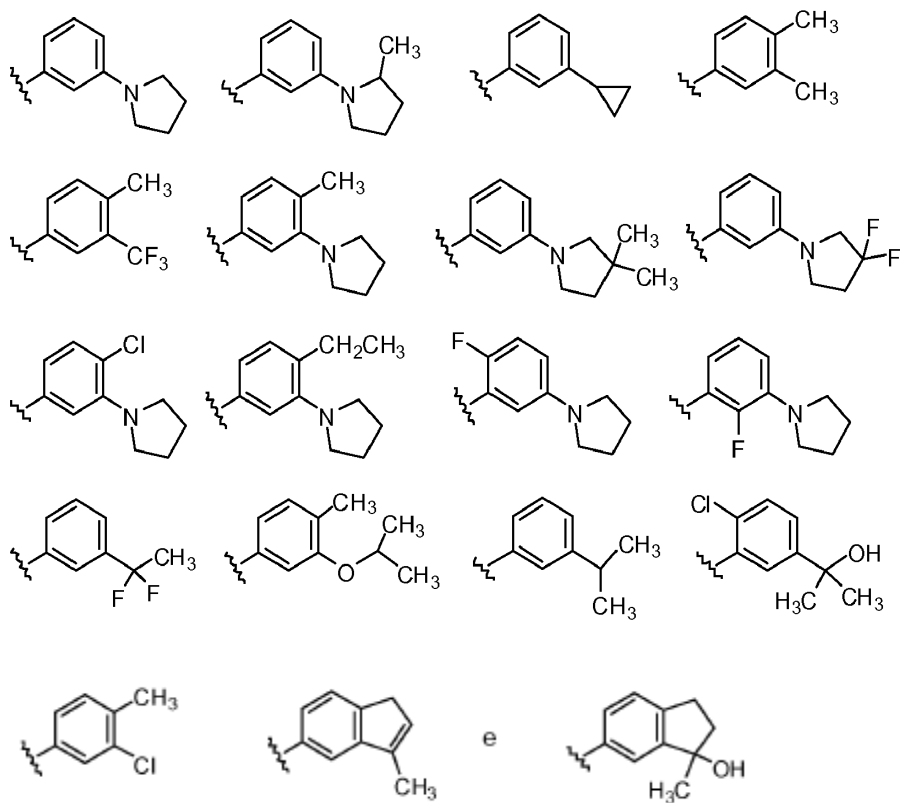
7. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui C^1 è scelto dal gruppo costituito da fenile, piridile, indolile e tiazolile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^1 ; e in cui ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, $-CN$, $-R^c$, $-NR^aR^b$ e $-OR^a$, e in cui R^a e R^b , ognuno

indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello pirrolidinico; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈ e cicloalchile C₃₋₆, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a, R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi idrossi, metilici, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e facoltativamente quando due sostituenti R¹ sono su atomi adiacenti, sono combinati per formare un anello carbociclico a cinque o sei elementi fuso.

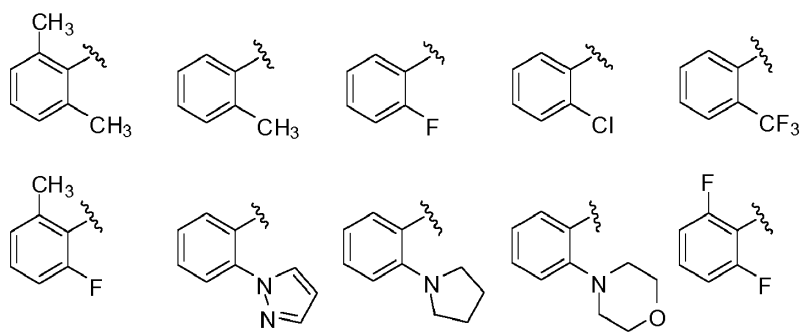
8. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui C² è scelto dal gruppo costituito da fenile, naftile, piridile e indolile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R²; e ciascun R² è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -R^f e -OR^d; in cui ciascun R^d è scelto indipendentemente tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilici, amminici, alchilamminici e dialchilamminici.

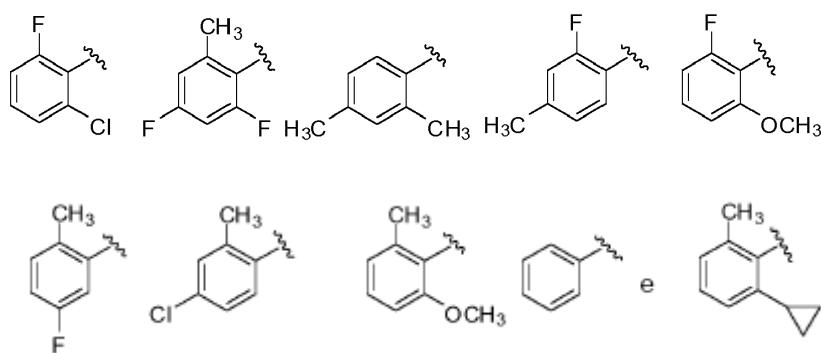
9. Composto secondo la rivendicazione 7 in cui C¹ è scelto dal gruppo costituito da





10. Composto secondo la rivendicazione 8, in cui C^2 è scelto dal gruppo costituito da:



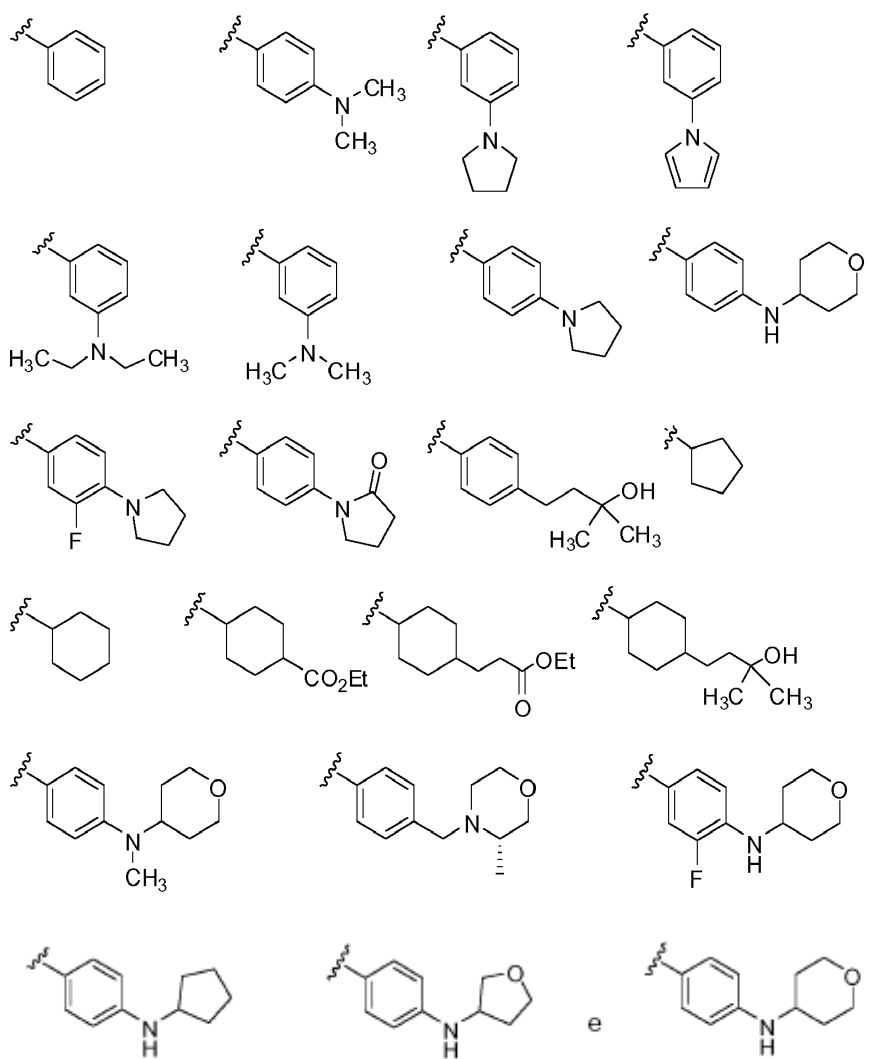


11. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{3-6} , cicloalchile C_{3-6} , cicloalchile C_{3-6} -alchile C_{1-2} , fenile, piridinile, pirazolile, piperidinile, pirrolidinile, piperidinilmetile e pirrolidinilmetile, ognuno dei quali è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^3 , e in cui ciascun R^3 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, $-R^1$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gR^h$, $-OR^9$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ e $-NHCH_2R^j$, in cui X^4 è un alchilene C_{1-3} ; R^g e R^h , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 1 eteroatomi aggiuntivi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C_{3-6} , pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofurano e tetraidropirano, e in

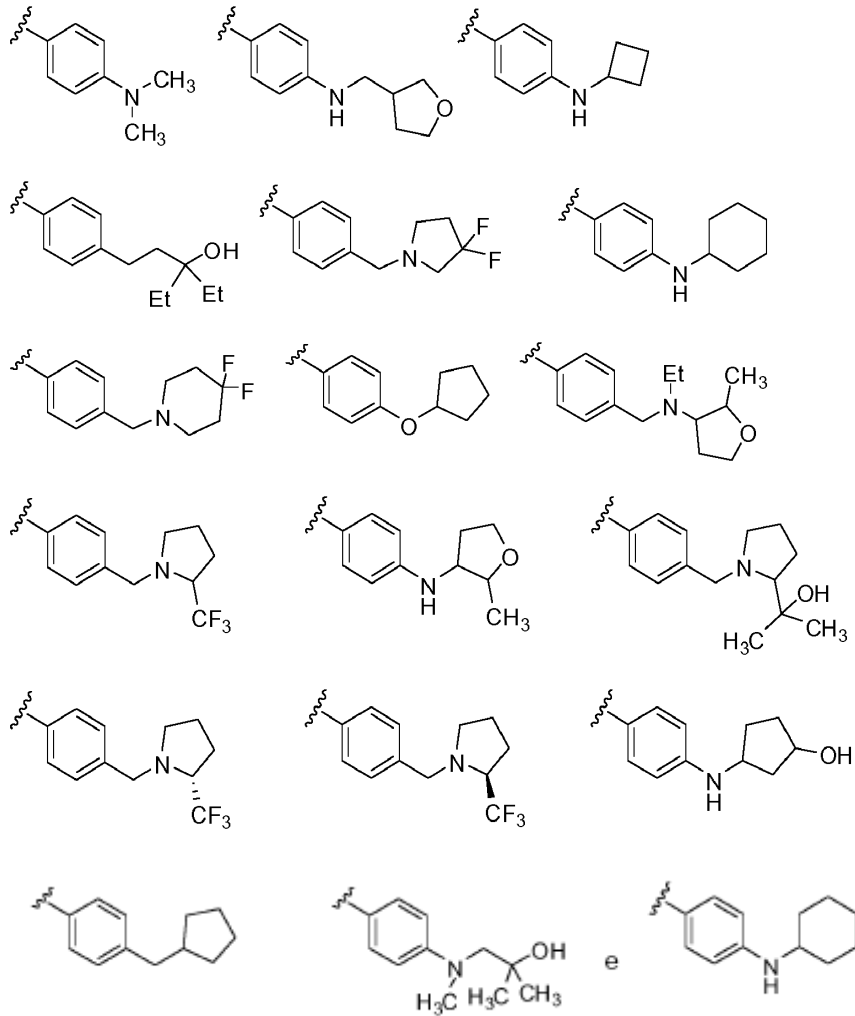
cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g, R^h, R¹ e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF₃, idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici.

12. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui:

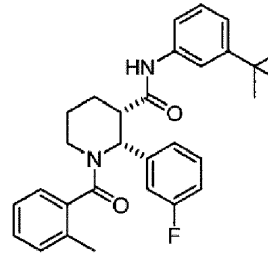
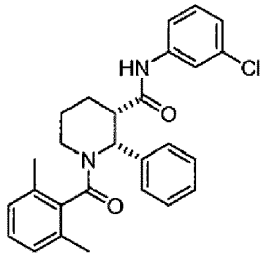
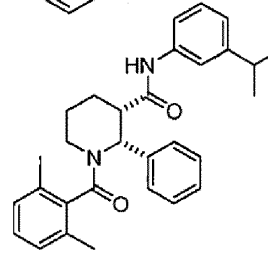
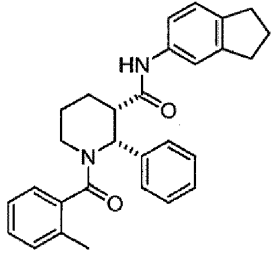
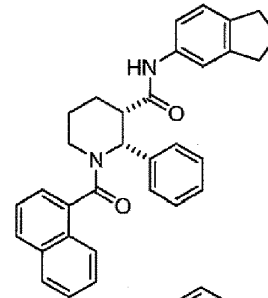
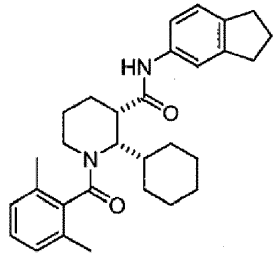
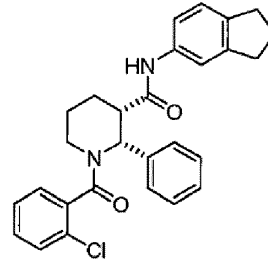
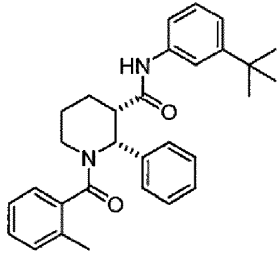
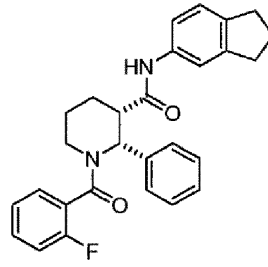
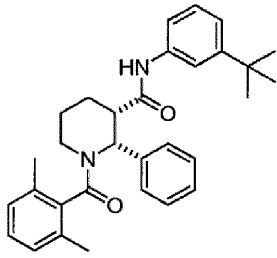
C³ è scelto dal gruppo costituito da:

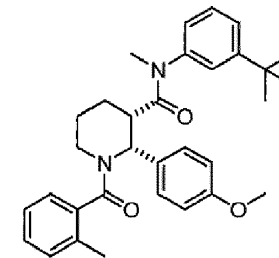
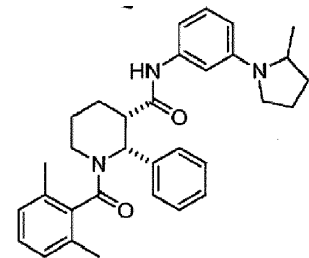
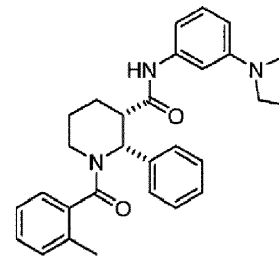
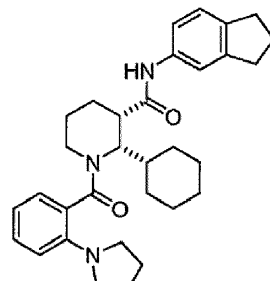
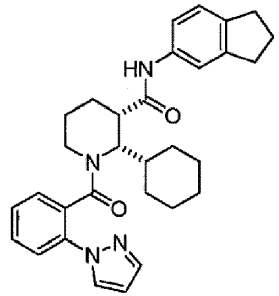
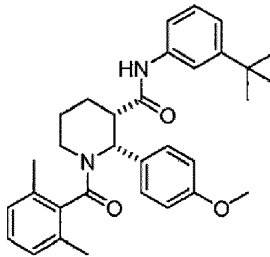
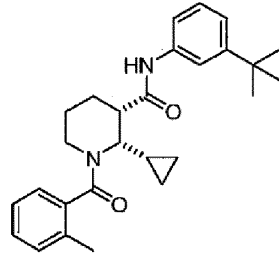
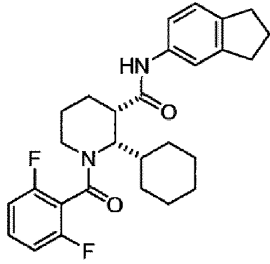
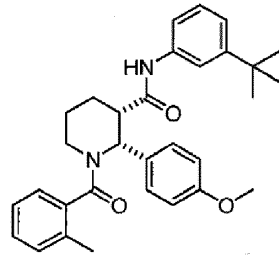
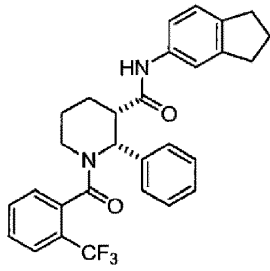


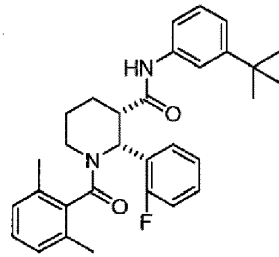
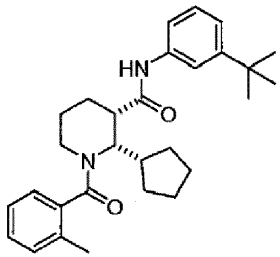
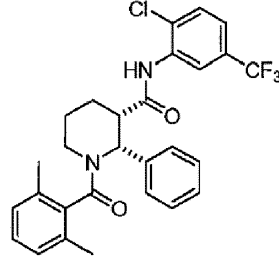
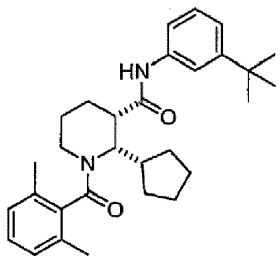
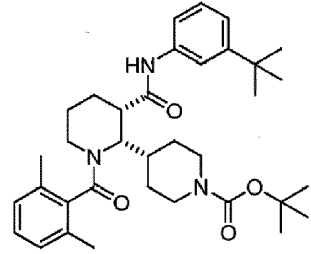
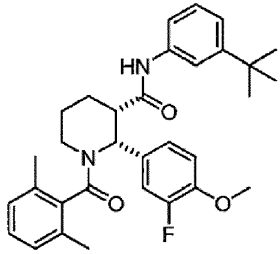
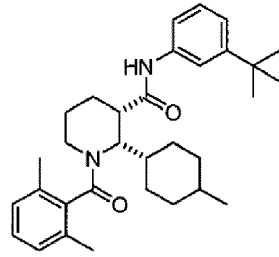
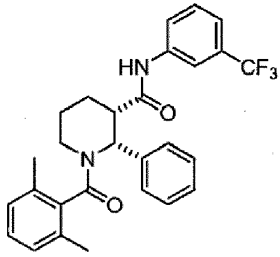
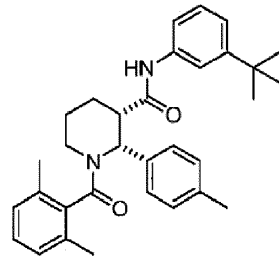
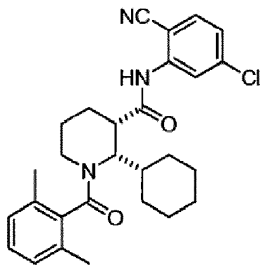
13. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui C³ è scelto dal gruppo costituito da:

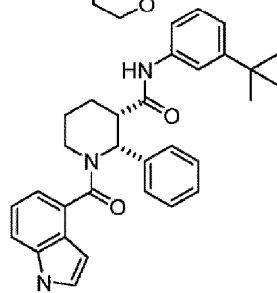
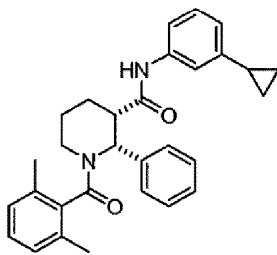
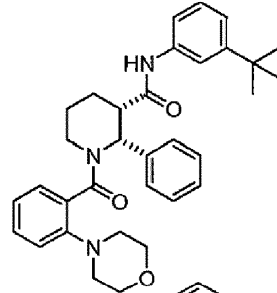
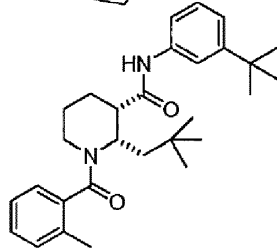
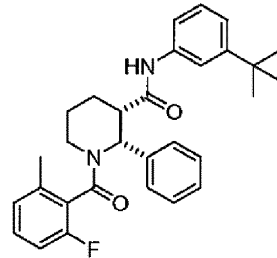
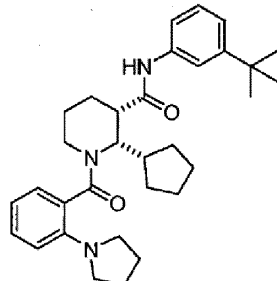
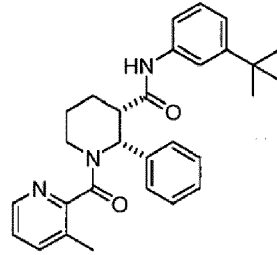
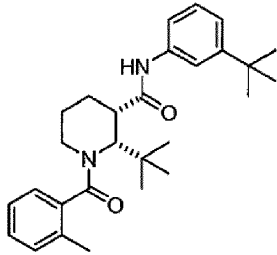
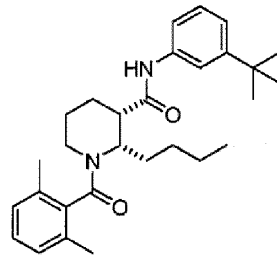
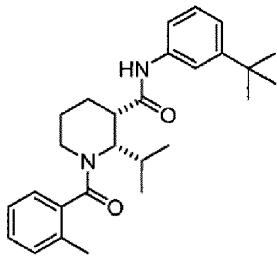


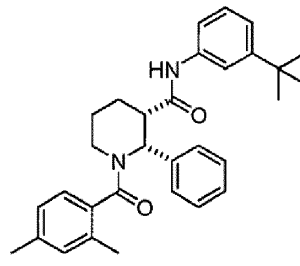
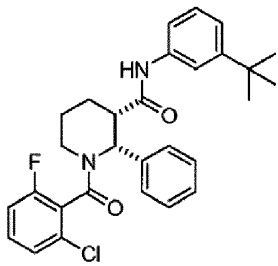
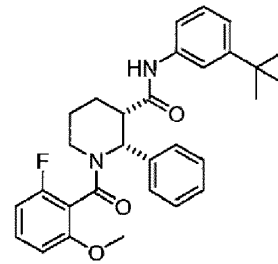
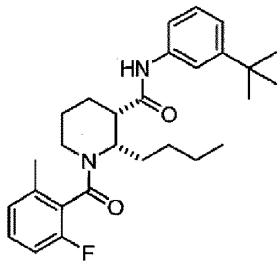
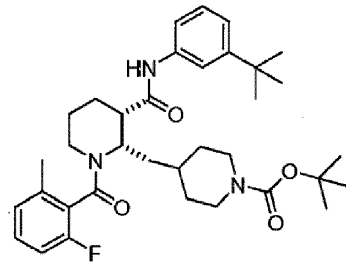
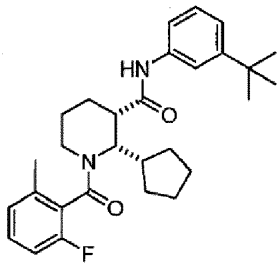
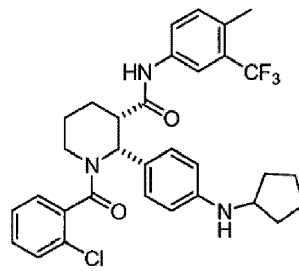
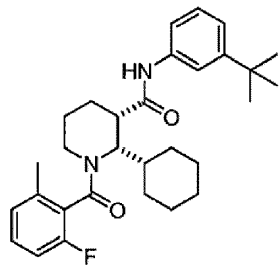
14. Composto secondo la rivendicazione 1 in cui il composto è scelto dal gruppo costituito da:

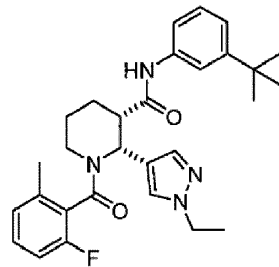
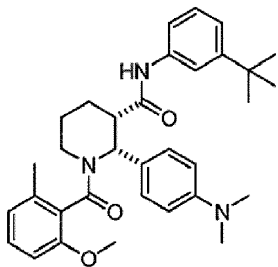
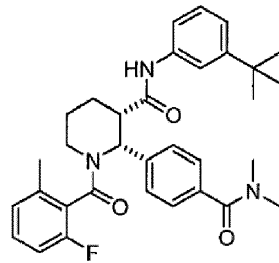
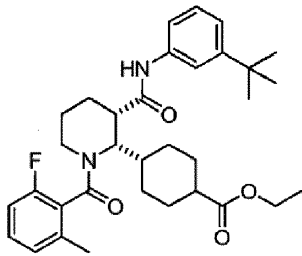
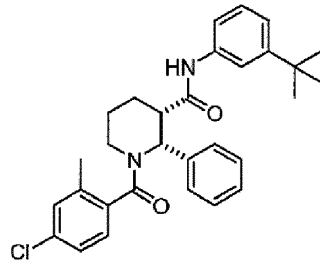
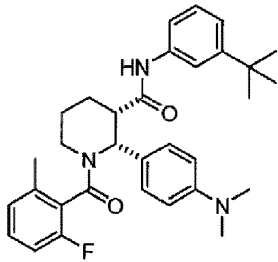
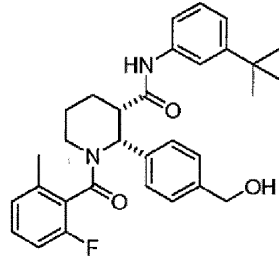
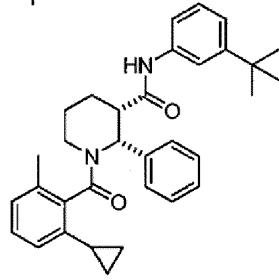
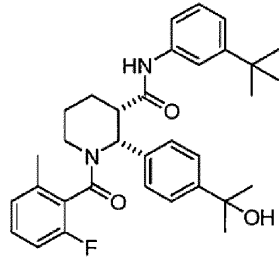
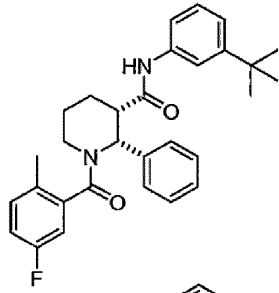


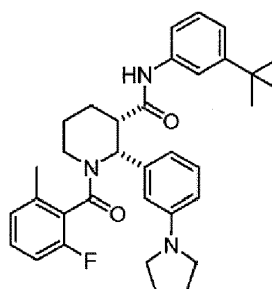
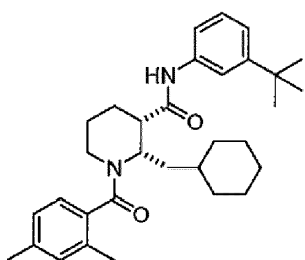
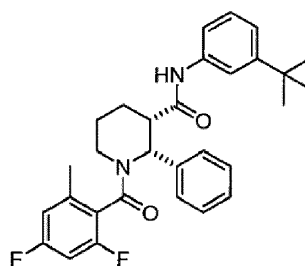
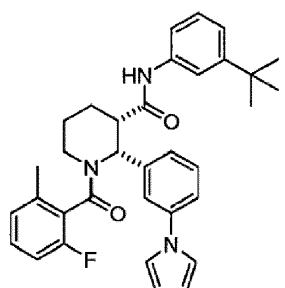
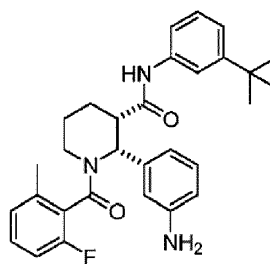
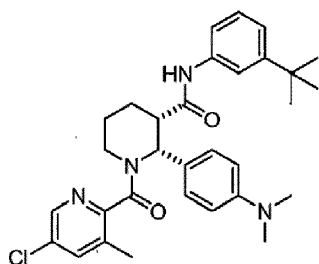
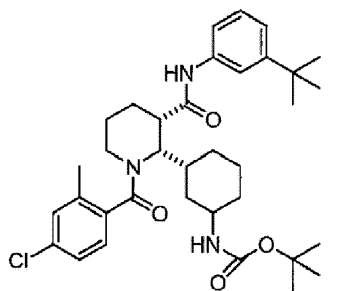
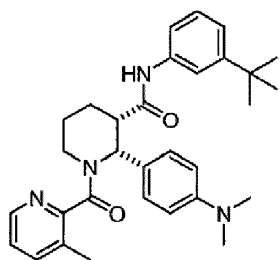
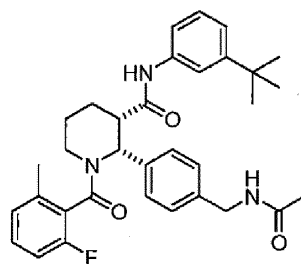
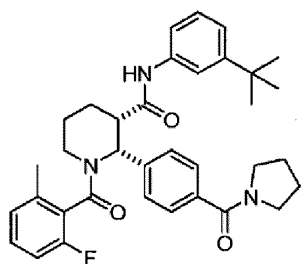


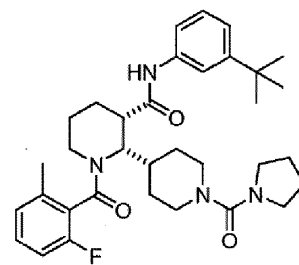
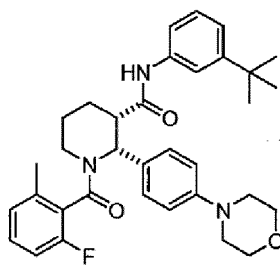
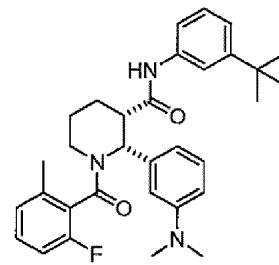
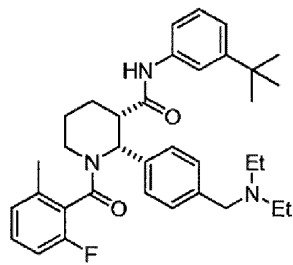
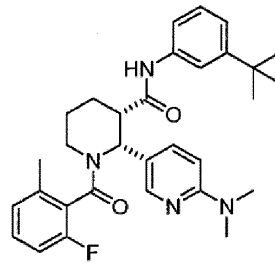
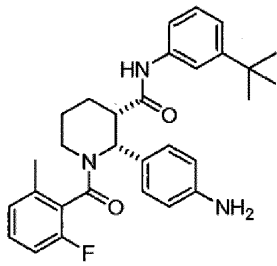
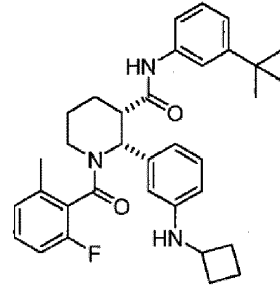
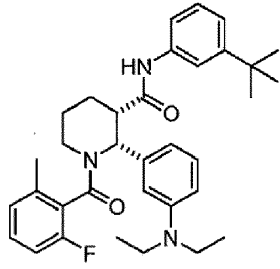
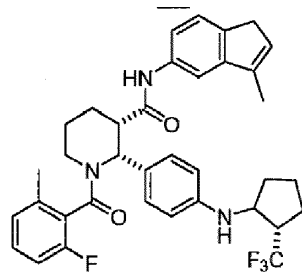
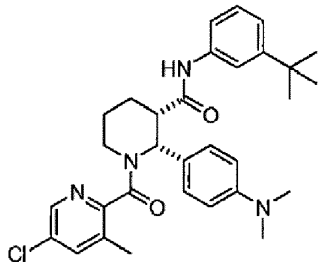


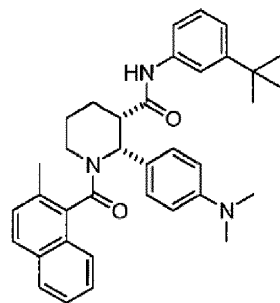
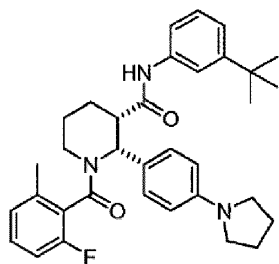
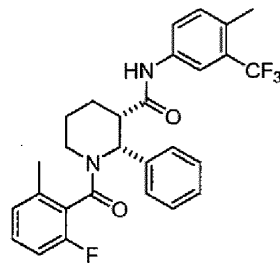
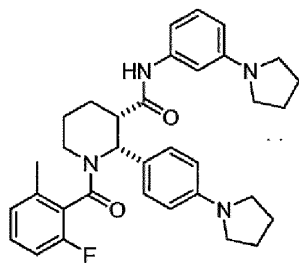
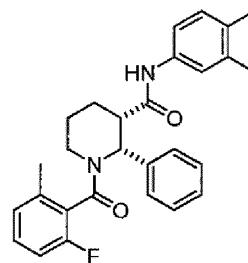
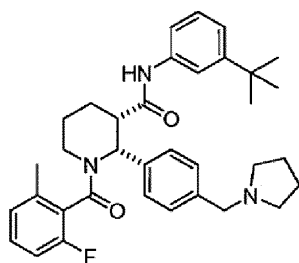
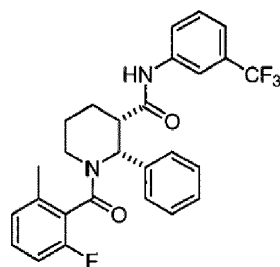
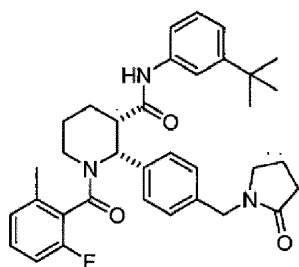
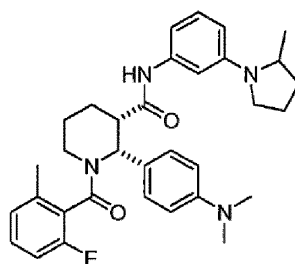
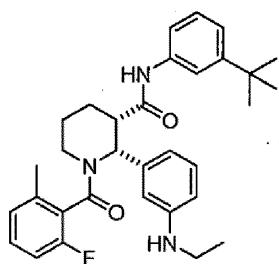


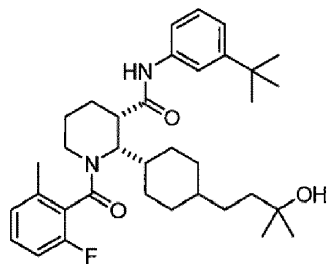
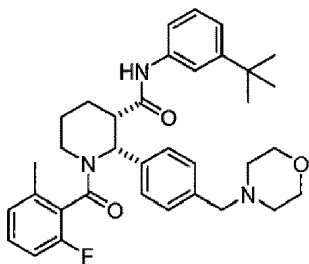
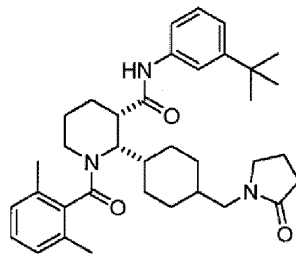
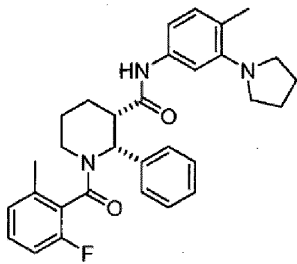
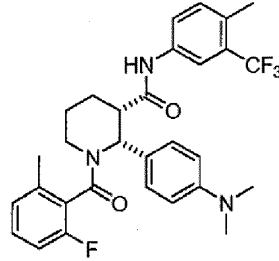
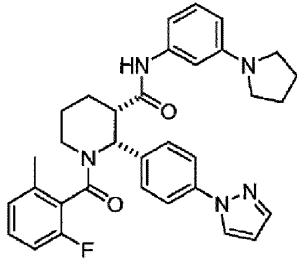
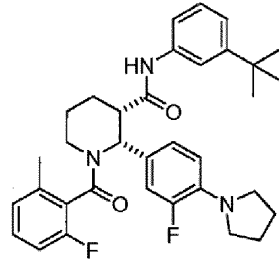
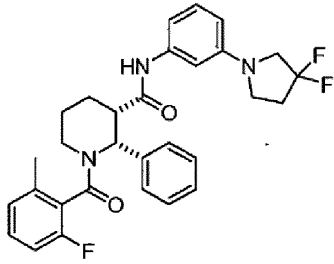
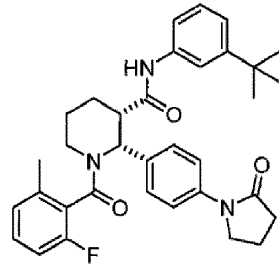
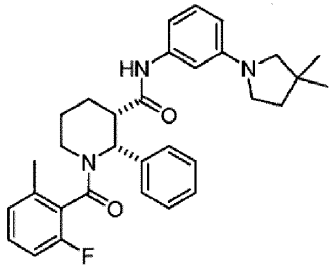


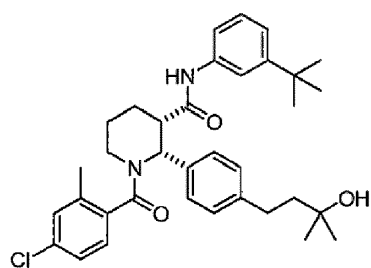
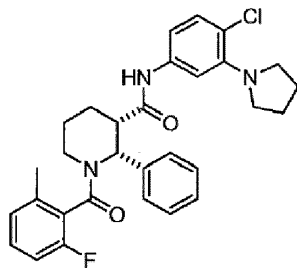
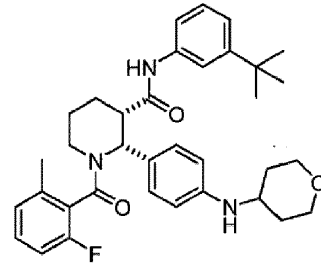
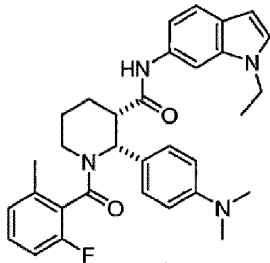
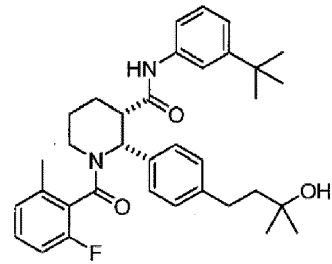
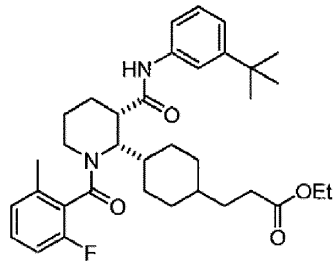
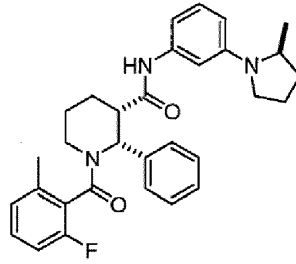
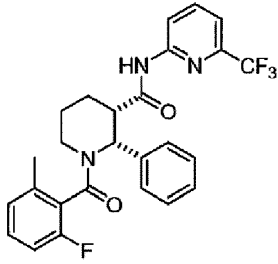
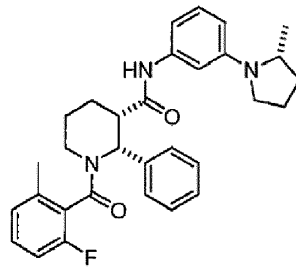
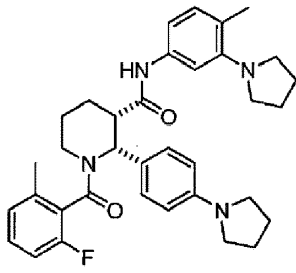


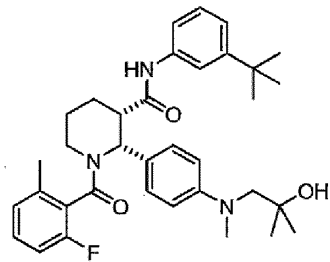
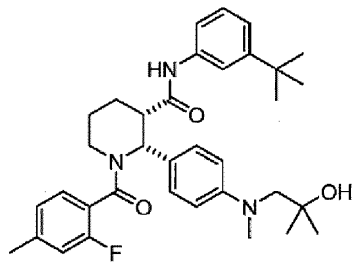
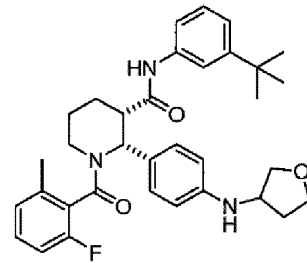
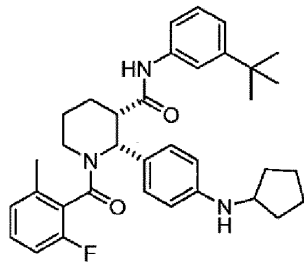
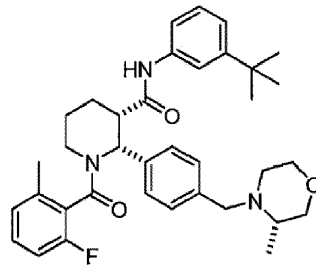
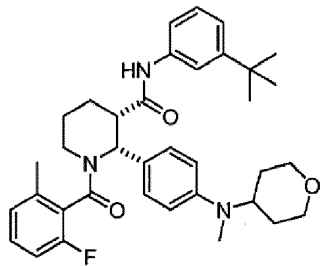
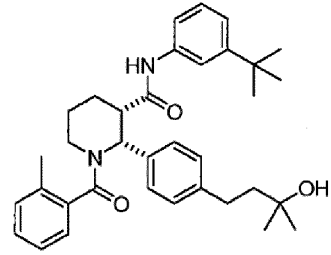
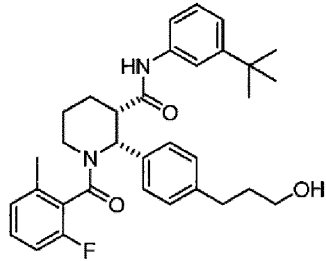
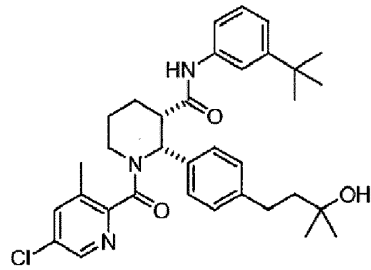
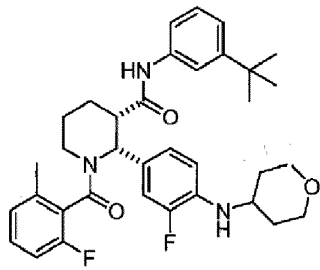


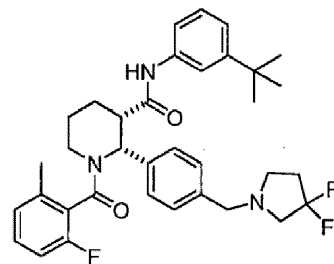
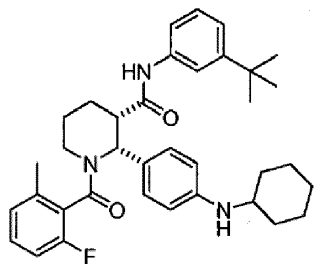
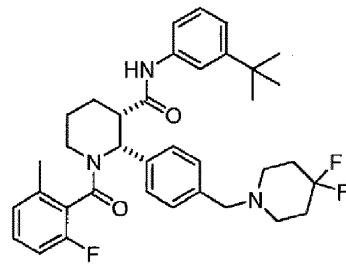
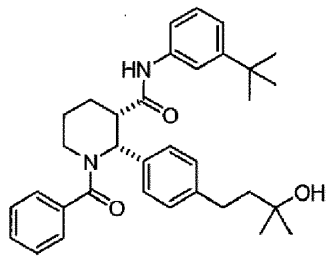
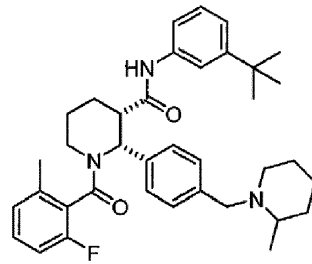
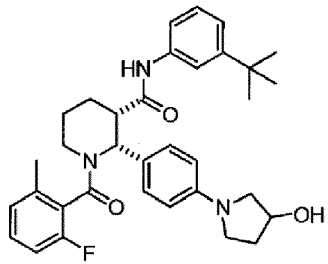
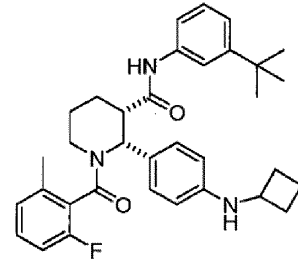
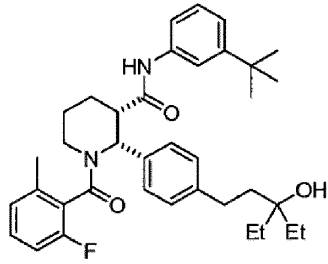
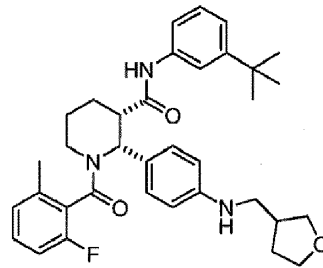
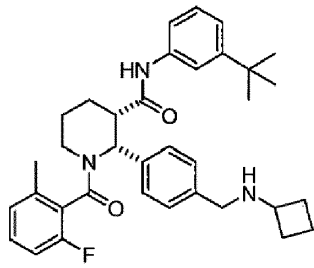


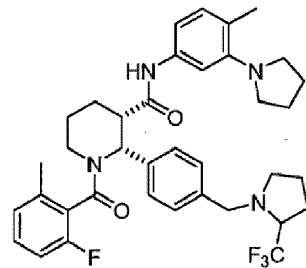
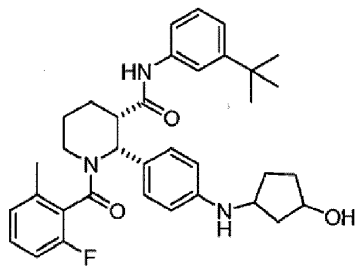
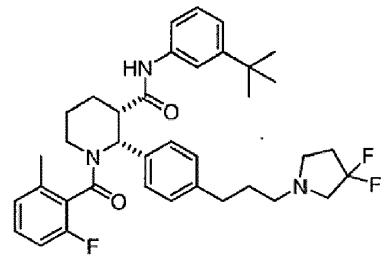
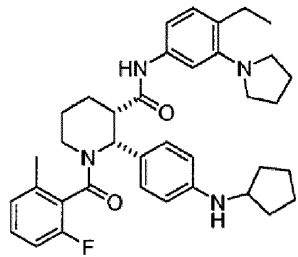
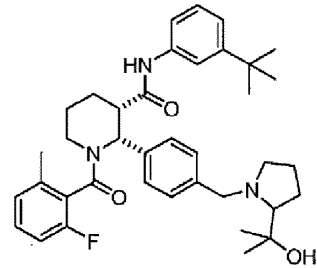
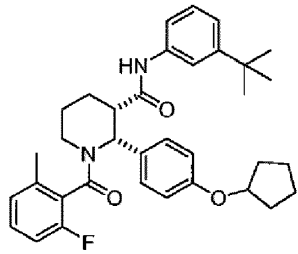
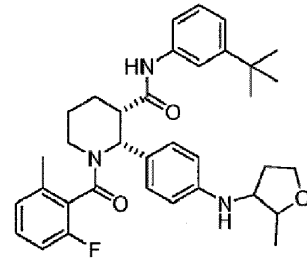
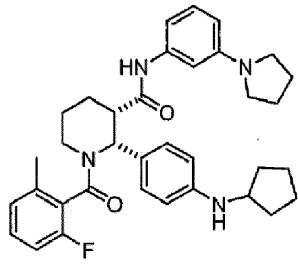
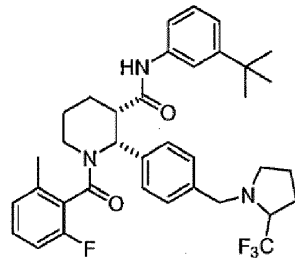
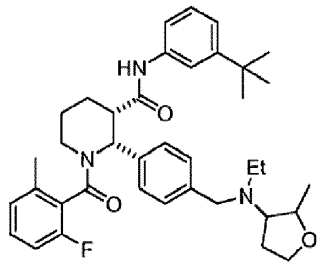


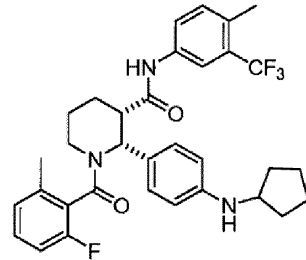
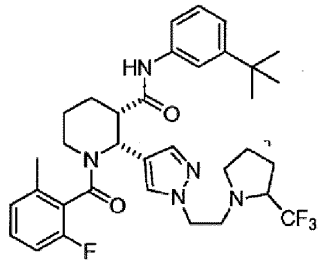
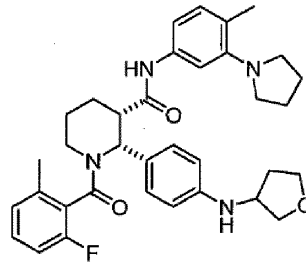
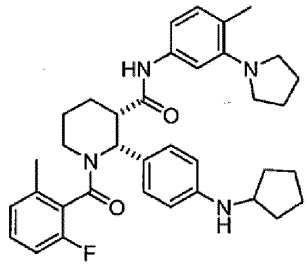
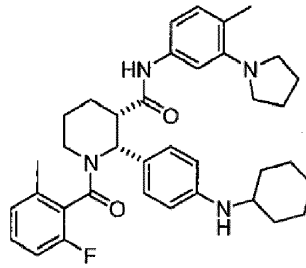
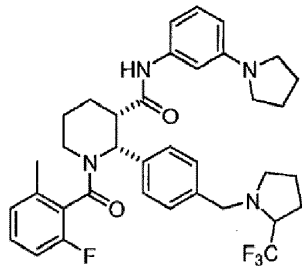
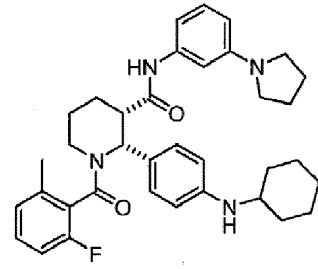
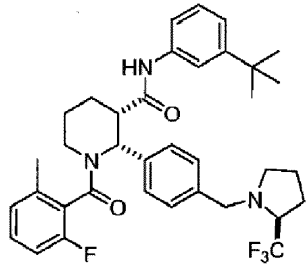
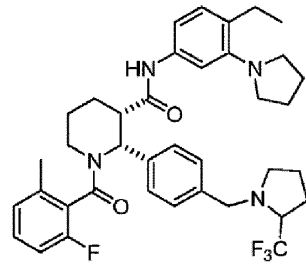
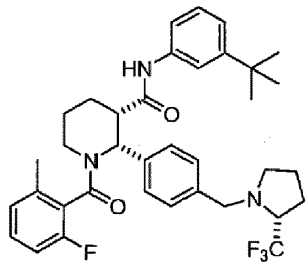


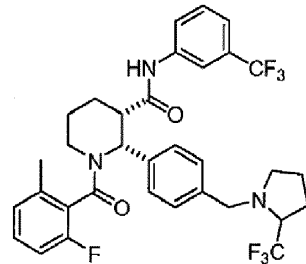
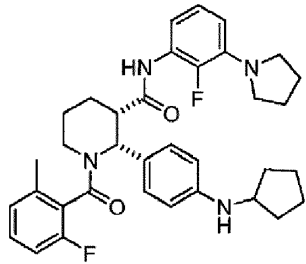
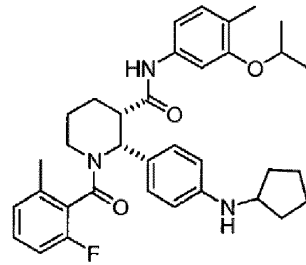
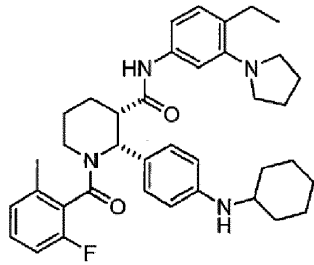
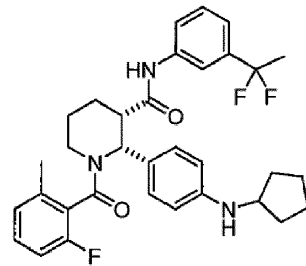
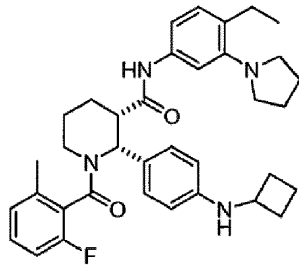
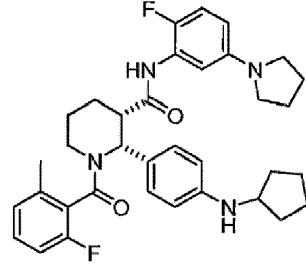
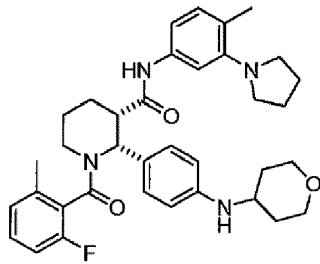
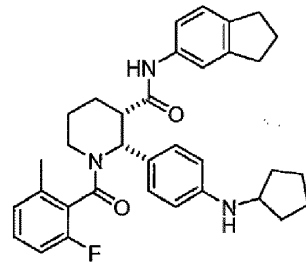
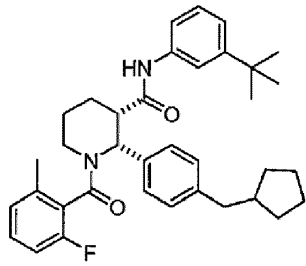


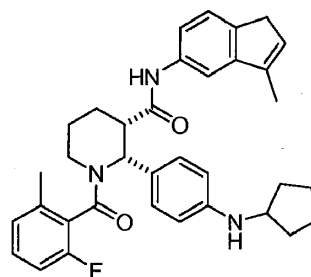
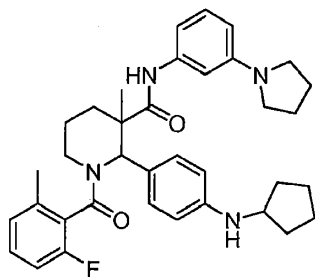
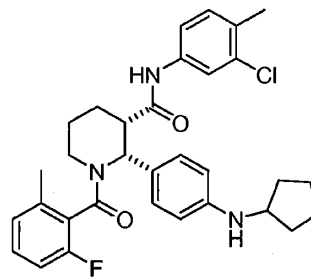
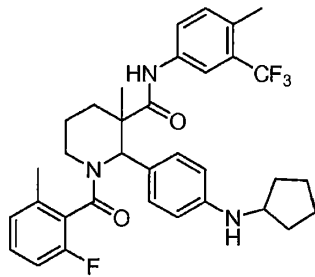
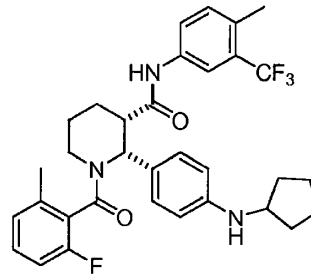
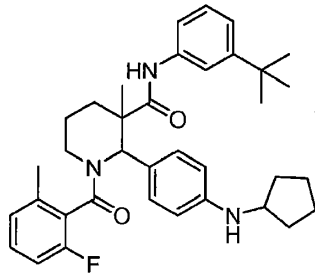
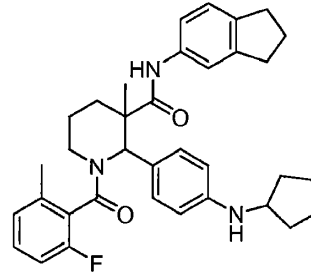
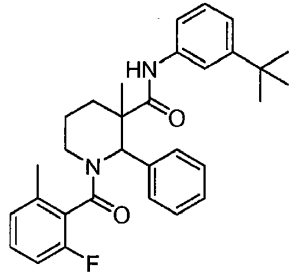
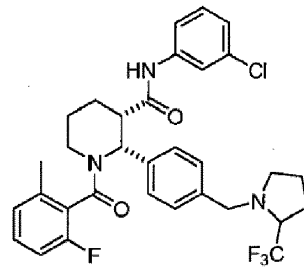
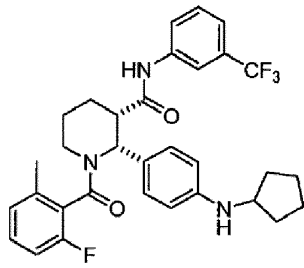


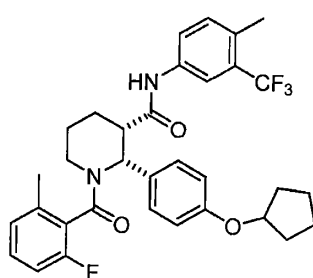
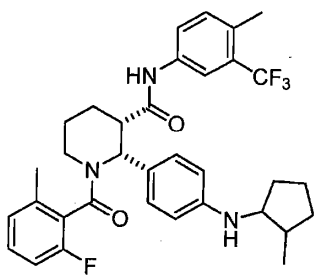
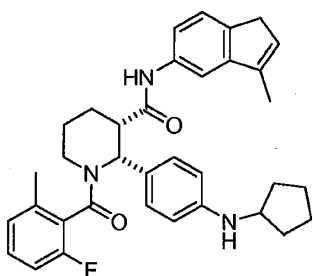
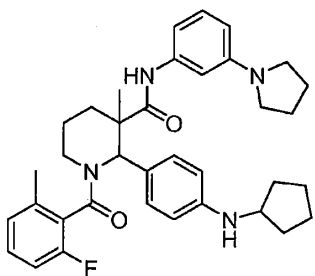
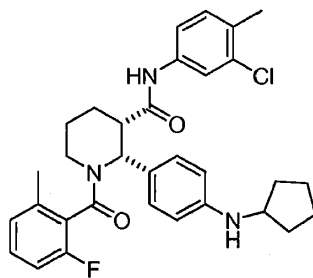
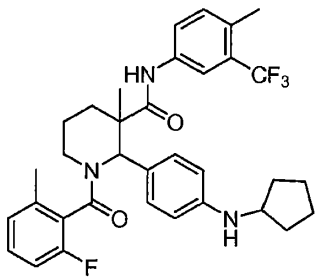
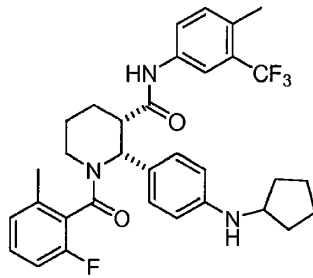
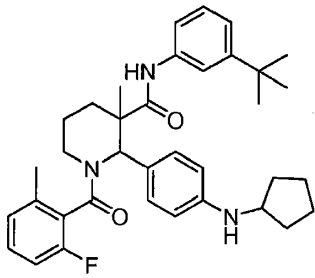
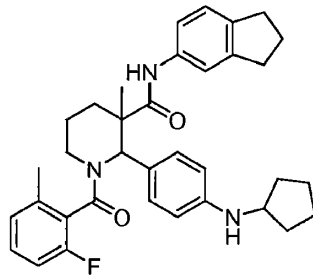
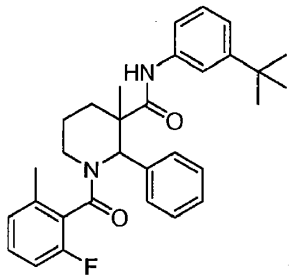


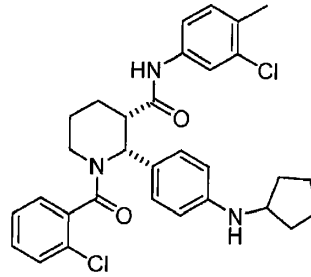
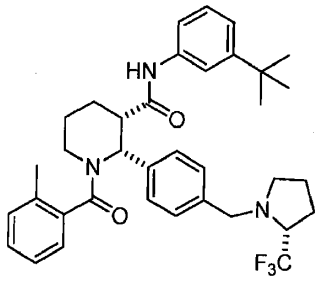




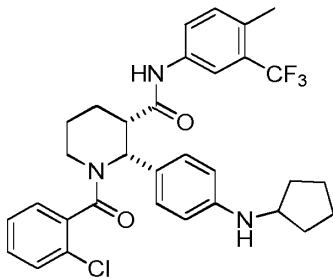






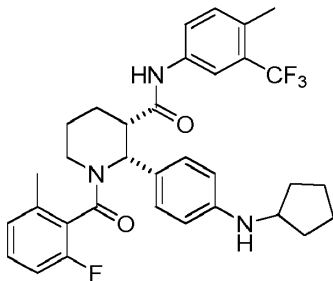


15. Composto secondo la rivendicazione , in cui detto composto è



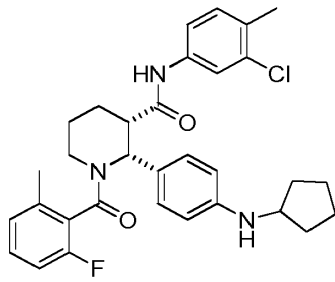
o un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

16. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui detto composto è



o un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

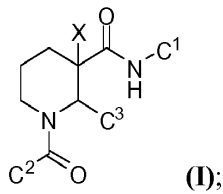
17. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui detto composto è



o un sale farmaceuticamente accettabile dello stesso.

18. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 17, per l'uso nel trattamento del corpo umano o animale mediante terapia.

19. Composizione farmaceutica comprendente un vettore farmaceuticamente accettabile e un composto avente la formula



o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato e un rotomero dello stesso; in cui

C¹ è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R¹;

C² è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R²;

C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-8} , cicloalchile C_{3-8} -alchile C_{1-4} , arile, arile-alchile C_{1-4} , eteroarile, eteroarile-alchile C_{1-4} , eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C_{1-4} , in cui il gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C^3 è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^3 ;

ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$ e $-S(O)_2NR^aR^b$; in cui R^a e R^b , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a , R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R^1 sono su atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

ciascun R^2 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^f$, $-CO_2R^d$, $-CONR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-OC(O)NR^dR^e$, $-NR^eC(O)R^d$, $-NR^eC(O)_2R^f$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dC(O)NR^dR^e$, $-NR^dR^e$, $-OR^d$ e -

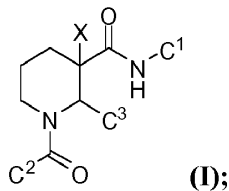
$S(O)_2NR^dR^e$; in cui R^d e R^e , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d , R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

ciascun R^3 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^1$, $-CO_2R^g$, $-CONR^gR^h$, $-C(O)R^g$, $-OC(O)NR^gR^h$, $-NR^hC(O)R^g$, $-NR^hC(O)_2R^i$, $-NR^gC(O)NR^gR^h$, $-NR^gR^h$, $-OR^g$, $-S(O)_2NR^gR^h$, $-X^4-R^j$, $-X^4-NR^gR^h$, $-X^4-CONR^gR^h$, $-X^4-NR^hC(O)R^g$, $-NHR^j$ e $-NHCH_2R^j$, in cui X^4 è un alchilene C_{1-4} ; R^g e R^h , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C_{3-6} , pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofuranile e tetraidropiranile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g , R^h , R^1 e R^j sono facoltativamente ulteriormente

sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF₃, idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

X è idrogeno oppure CH₃.

20. Composto per l'uso in un metodo di trattamento di un mammifero affetto da o soggetto a una malattia o un disturbo che comprende l'attivazione patologica di recettori del C5a, in cui la malattia o il disturbo è una malattia o un disturbo infiammatoria/o; un disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare; un disturbo autoimmune; oppure una sequenza patologica associata al gruppo costituito da diabete insulino-dipendente, mellito, nefropatia lupica, nefrite di Heyman, nefrite membranosa, glomerulonefrite, risposte di sensibilità al contatto, e infiammazione risultante dal contatto del sangue con superfici artificiali; detto metodo comprendendo la somministrazione al mammifero di una quantità efficace del composto, dove il composto ha la formula:



o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato o un rotomero dello stesso; in cui

C¹ è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R¹;

C^2 è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R^2 ;

C^3 è scelto dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-8} , cicloalchile C_{3-8} -alchile C_{1-4} , arile, arile-alchile C_{1-4} , eteroarile, eteroarile-alchile C_{1-4} , eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C_{1-4} , in cui il gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C^3 è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R^3 ;

ciascun R^1 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^c$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^bC(O)R^a$, $-NR^bC(O)_2R^c$, $-NR^a-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-OR^a$ e $-S(O)_2NR^aR^b$; in cui R^a e R^b , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a , R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R^1 sono su

atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

ciascun R^2 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^f$, $-\text{CO}_2R^d$, $-\text{CONR}^dR^e$, $-\text{C(O)}R^d$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^e\text{C(O)}R^d$, $-\text{NR}^e\text{C(O)}_2R^f$, $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^d\text{C(O)}\text{NR}^dR^e$, $-\text{NR}^dR^e$, $-\text{OR}^d$ e $-\text{S(O)}_2\text{NR}^dR^e$; in cui R^d e R^e , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C_{1-8} , aloalchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} , eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d , R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

ciascun R^3 è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, $-R^1$, $-\text{CO}_2R^g$, $-\text{CONR}^gR^h$, $-\text{C(O)}R^g$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^gR^h$, $-\text{NR}^h\text{C(O)}R^g$, $-\text{NR}^h\text{C(O)}_2R^i$, $-\text{NR}^g\text{C(O)}\text{NR}^gR^h$, $-\text{NR}^gR^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^gR^h$, $-\text{X}^4\text{-R}^j$, $-\text{X}^4\text{-NR}^gR^h$, $-\text{X}^4\text{-CONR}^gR^h$, $-\text{X}^4\text{-NR}^h\text{C(O)}R^g$, $-\text{NHR}^j$ e $-\text{NHCH}_2R^j$, in cui X^4 è un alchilene C_{1-4} ; R^g e R^h , ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C_{1-8} , cicloalchile C_{3-6} e aloalchile C_{1-8} , oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R^1 è scelto

indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C₃₋₆, pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofuranile e tetraidropiranile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g, R^h, R^l e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF₃, idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

X è idrogeno oppure CH₃.

21. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 20, in cui la malattia o il disturbo infiammatoria/o è scelto dal gruppo costituito da neutropenia, sepsi, shock settico, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus, sindrome dell'intestino irritabile, malattia polmonare cronica ostruttiva, infiammazione associata a ustioni gravi, lesioni polmonari, osteoartrite, dermatite atopica, orticaria cronica, lesioni da ischemia-riperfusion, sindrome da distress respiratorio acuto, sindrome da risposta infiammatoria sistemica, sindrome da disfunzione multiorgano, rigetto dell'innesto di tessuto e rigetto iperacuto degli organi trapiantati; il disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare è scelto dal gruppo costituito da infarto del miocardio, trombosi coronarica, occlusione vascolare, riuclusione vascolare post-operatoria, aterosclerosi, lesioni traumatiche del sistema nervoso centrale e cardiopatia ischemica; e il disturbo autoimmune è scelto dal gruppo costituito da artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Guillain-Barre, pancreatite, nefrite lupica, glomerulonefrite lupica, psoriasi, morbo di Crohn, vasculite, sindrome dell'intestino irritabile, dermatomiosite, sclerosi multipla, asma

bronchiale, pemfigo, pemfigoide, scleroderma, miastenia grave, stati emolitici e trombocitopenici autoimmuni, sindrome di Goodpasture, immunovascolite, rigetto dell'innesto di tessuto e rigetto iperacuto di organi trapiantati.

22. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 20 o 21, in cui la malattia o il disturbo è una malattia o un disturbo infiammatoria/o.

23. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 20 o 21, in cui la malattia o il disturbo è un disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare.

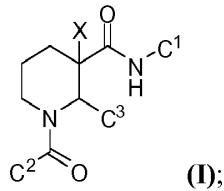
24. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 20 o 21, in cui la malattia o il disturbo è un disturbo autoimmune.

25. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 20, in cui la malattia o il disturbo è una sequenza patologica associata al gruppo costituito da una sequenza patologica associata al gruppo costituito da diabete insulino-dipendente, mellito, nefropatia lupica, nefrite di Heyman, nefrite membranosa, glomerulonefrite, risposte di sensibilità al contatto, e infiammazione risultante dal contatto del sangue con superfici artificiali.

26. Composto per l'uso in un metodo di inibizione della chemiotassi cellulare mediata dal recettore del C5a nel trattamento di una malattia che è un disturbo autoimmune, un disturbo infiammatorio, una sequenza patologica associata al gruppo costituito da diabete insulino-dipendente mellito (inclusa la retinopatia diabetica), nefropatia lupica, nefrite di Heyman, nefrite membranosa o un'altra forma di glomerulonefrite, risposta di sensibilità al contatto, o un'infiammazione risultante dal contatto del sangue con superfici artificiali che può provocare l'attivazione del complemento; una malattia legata a lesioni da ischemia/riperfusione;

degenerazione maculare legata all'età; un disturbo cardiovascolare o cerebrovascolare; una malattia di vasculite; infezione da HIV o AIDS; un disturbo neurodegenerativo;

che comprende il mettere i globuli bianchi dei mammiferi a contatto con una quantità del composto modulatore del recettore del C5a, che ha la formula



o è un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato o un rotomero dello stesso; in cui

C¹ è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R¹;

C² è scelto dal gruppo costituito da arile ed eteroarile, in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S; e in cui detti gruppi arilici ed eteroarilici sono facoltativamente sostituiti con 1 - 3 sostituenti R²;

C³ è scelto dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₈, cicloalchile C₃₋₈-alchile C₁₋₄, arile, arile-alchile C₁₋₄, eteroarile, eteroarile-alchile C₁₋₄, eterocicloalchile oppure eterocicloalchile-alchile C₁₋₄, in cui il gruppo o la porzione eterocicloalchilico/a ha 1 - 3 eteroatomi scelti tra N, O e S, e in cui come elementi dell'anello il gruppo eteroarilico ha 1 - 3

eteroatomi scelti tra N, O e S, e ciascun C³ è facoltativamente sostituito con 1 - 3 sostituenti R³;

ciascun R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R^c, -CO₂R^a, -CONR^aR^b, -C(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -NR^bC(O)R^a, -NR^bC(O)₂R^c, -NR^a-C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aR^b, -OR^a e -S(O)₂NR^aR^b; in cui R^a e R^b, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^c è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^a, R^b e R^c sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici; e quando due sostituenti R¹ sono su atomi adiacenti, facoltativamente sono combinati per formare un anello carbociclico fuso a cinque o sei elementi;

ciascun R² è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R^f, -CO₂R^d, -CONR^dR^e, -C(O)R^d, -OC(O)NR^dR^e, -NR^eC(O)R^d, -NR^eC(O)₂R^f, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dC(O)NR^dR^e, -NR^dR^e, -OR^d e -S(O)₂NR^dR^e; in cui R^d e R^e, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S; ciascun R^f è scelto

indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^d, R^e e R^f sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, idrossi, metilamminici, alchilamminici e dialchilamminici;

ciascun R³ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alogeno, -CN, -R¹, -CO₂R^g, -CONR^gR^h, -C(O)R^g, -OC(O)NR^gR^h, -NR^hC(O)R^g, -NR^hC(O)₂Rⁱ, -NR^gC(O)NR^gR^h, -NR^gR^h, -OR^g, -S(O)₂NR^gR^h, -X⁴-R^j, -X⁴-NR^gR^h, -X⁴-CONR^gR^h, -X⁴-NR^hC(O)R^g, -NHR^j e -NHCH₂R^j, in cui X⁴ è un alchilene C₁₋₄; R^g e R^h, ognuno indipendentemente, sono scelti tra idrogeno, alchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆ e aloalchile C₁₋₈, oppure, quando sono attaccati allo stesso atomo di azoto, possono essere combinati con l'atomo di azoto per formare un anello a cinque o sei elementi avente come elementi dell'anello da 0 a 2 ulteriori eteroatomi scelti tra N, O oppure S, e sono facoltativamente sostituiti con uno o due oxo; ciascun R¹ è scelto indipendentemente dal gruppo costituito da alchile C₁₋₈, aloalchile C₁₋₈, cicloalchile C₃₋₆, eterocicloalchile, arile ed eteroarile; e ciascun R^j è scelto dal gruppo costituito da cicloalchile C₃₋₆, pirrolinile, piperidinile morfolinile, tetraidrofurano e tetraidropirano, e in cui le porzioni alifatiche e cicliche di R^g, R^h, R¹ e R^j sono facoltativamente ulteriormente sostituite con uno - tre gruppi alogeni, metilici, CF₃, idrossi, amminici, alchilamminici e dialchilamminici; e

X è idrogeno oppure CH₃.

27. Composto per l'uso secondo la rivendicazione 26 nel trattamento di una malattia scelta dal gruppo costituito da sepsi, malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO), artrite reumatoide, nefrite lupica e sclerosi multipla.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

FIG. 1-23

FIGURE

SHEET

FIGURA

FOGLIO

FIG. 1

STRUCTURE

C5AR BINDING

STRUTTURA

LEGAME DEL C5AR

Figure 1 (sheet 1)

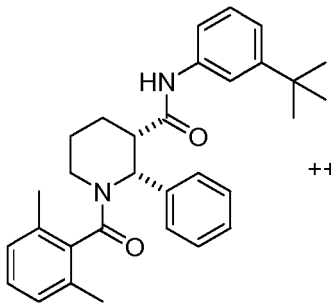
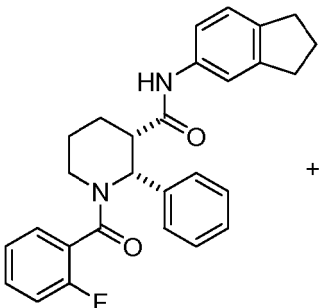
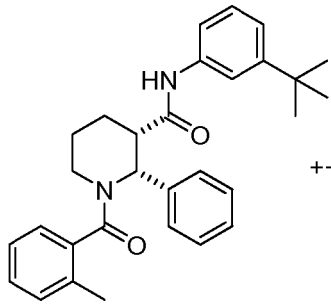
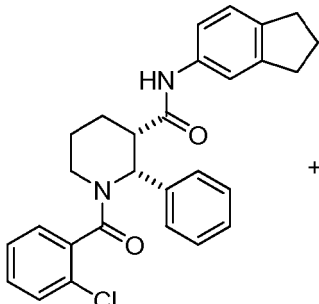
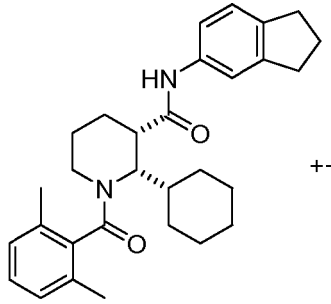
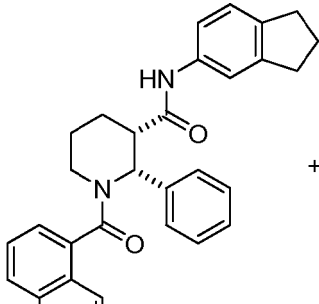
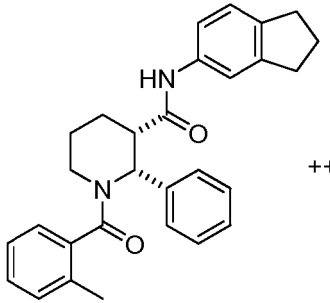
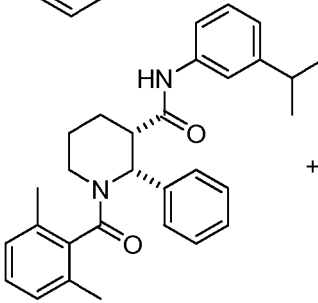
#	Structure	C5aR binding	#	Structure	C5aR binding
1.001		++	1.002		+
1.003		++	1.004		++
1.005		++	1.006		++
1.007		++	1.008		++

Figure 1 (sheet 2)

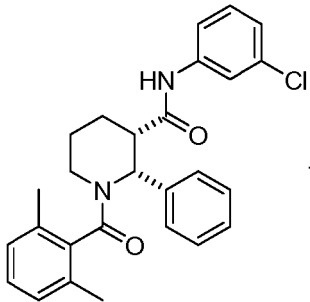
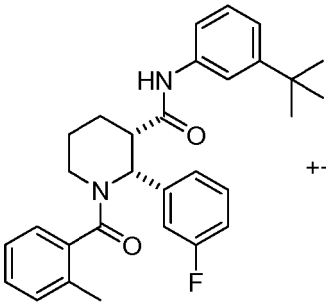
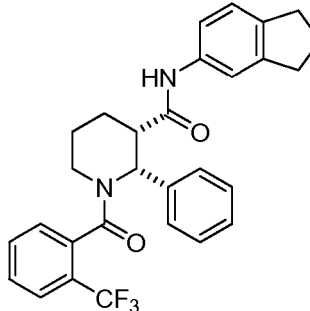
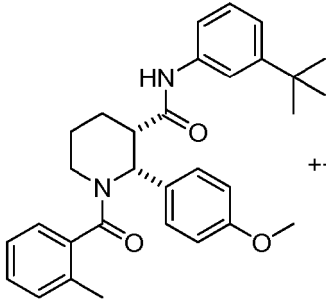
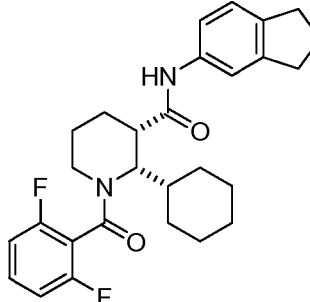
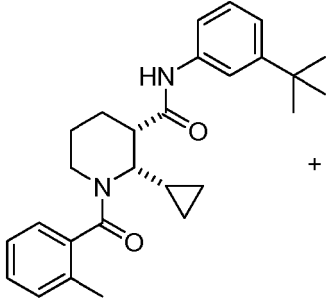
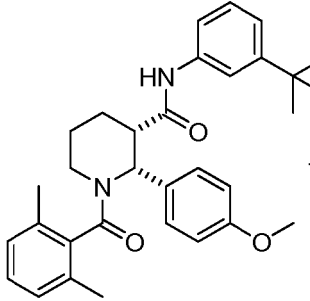
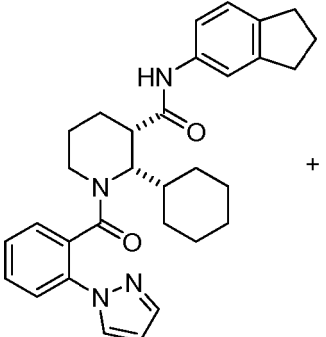
#	Structure	C5aR binding	#	Structure	C5aR binding
1.009		+	1.010		++
1.011		++	1.012		++
1.013		++	1.014		+
1.015		++	1.016		+

Figure 1 (sheet 4)

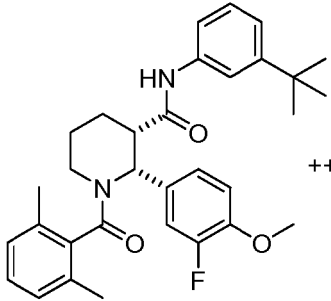
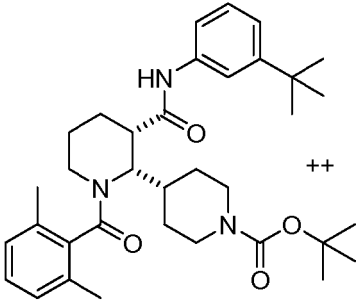
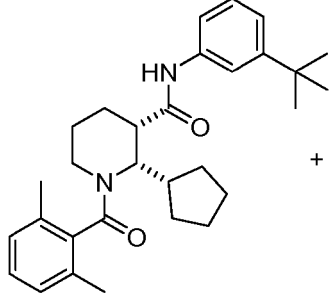
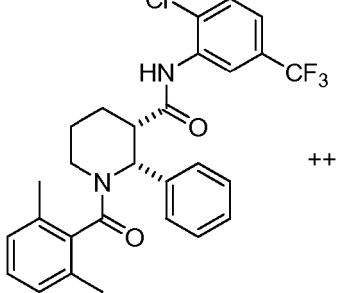
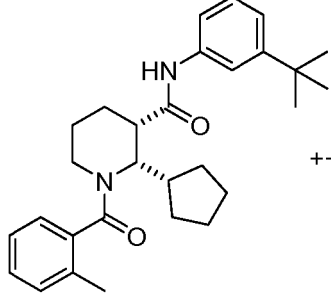
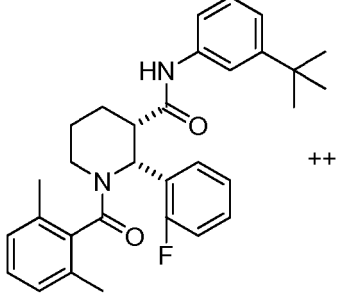
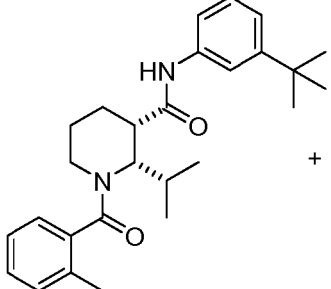
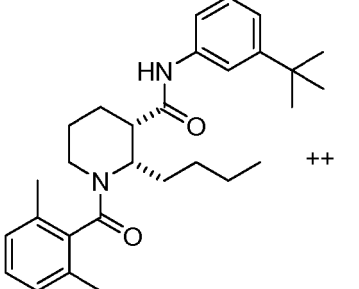
#	Structure	C5aR binding	#	Structure	C5aR binding
1.025		++	1.026		++
1.027		+	1.028		++
1.029		++	1.030		++
1.031		+	1.032		++

Figure 1 (sheet 5)

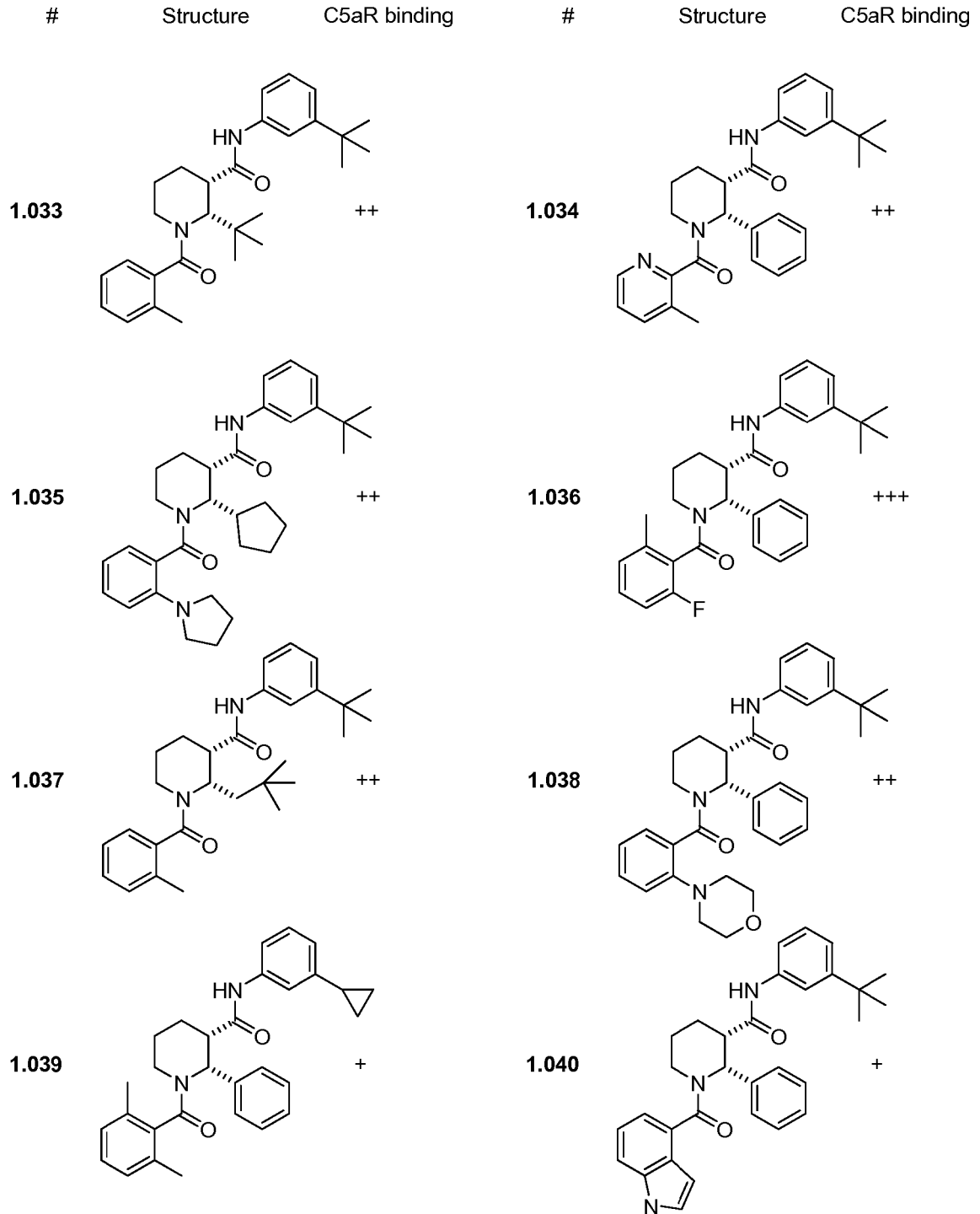


Figure 1 (sheet 6)

#	Structure	C5aR binding	#	Structure	C5aR binding
1.041		+++	1.042		++++
1.043		+++	1.044		++
1.045		++	1.046		++
1.047		++	1.048		++

Figure 1 (sheet 7)

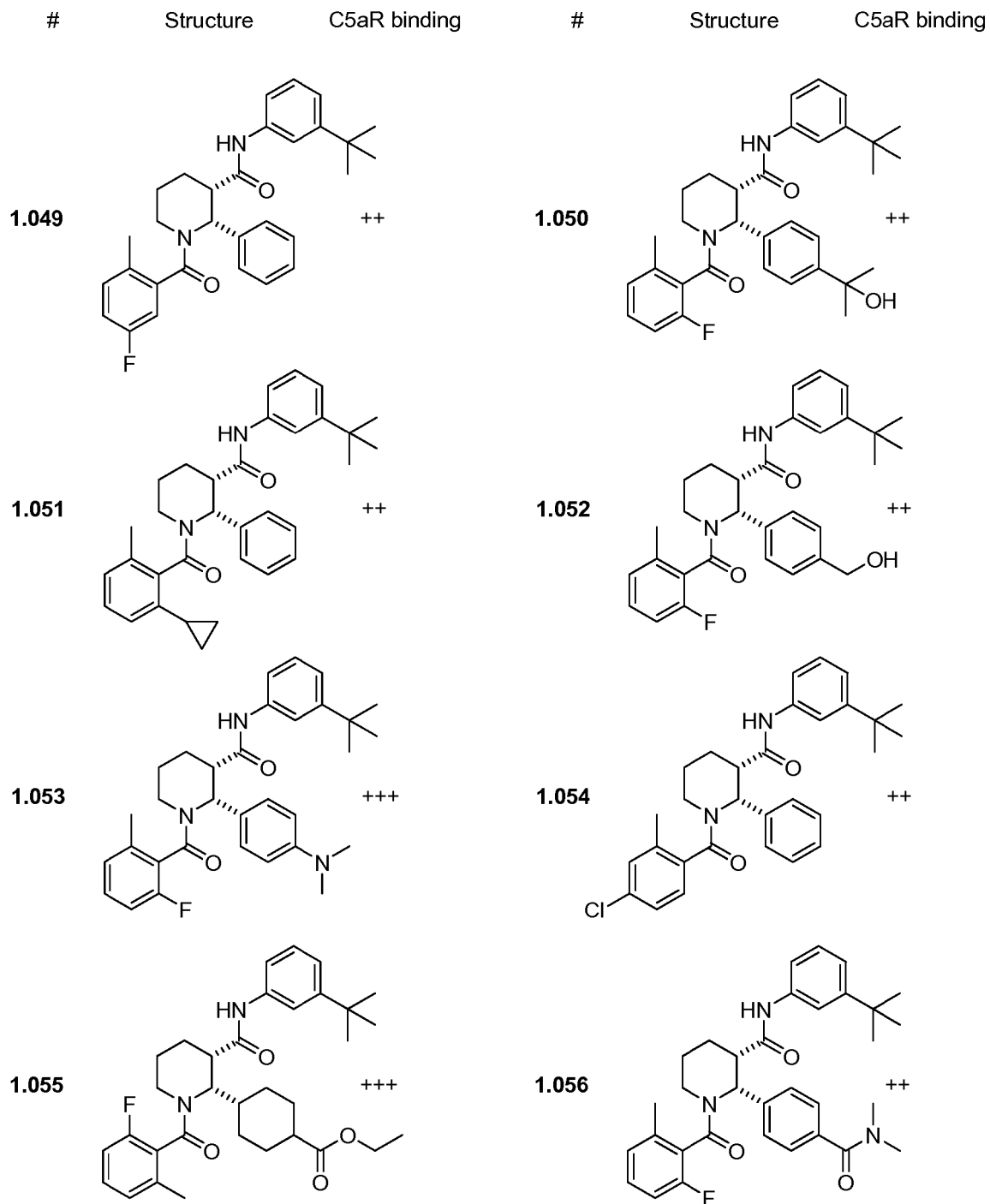


Figure 1 (sheet 8)

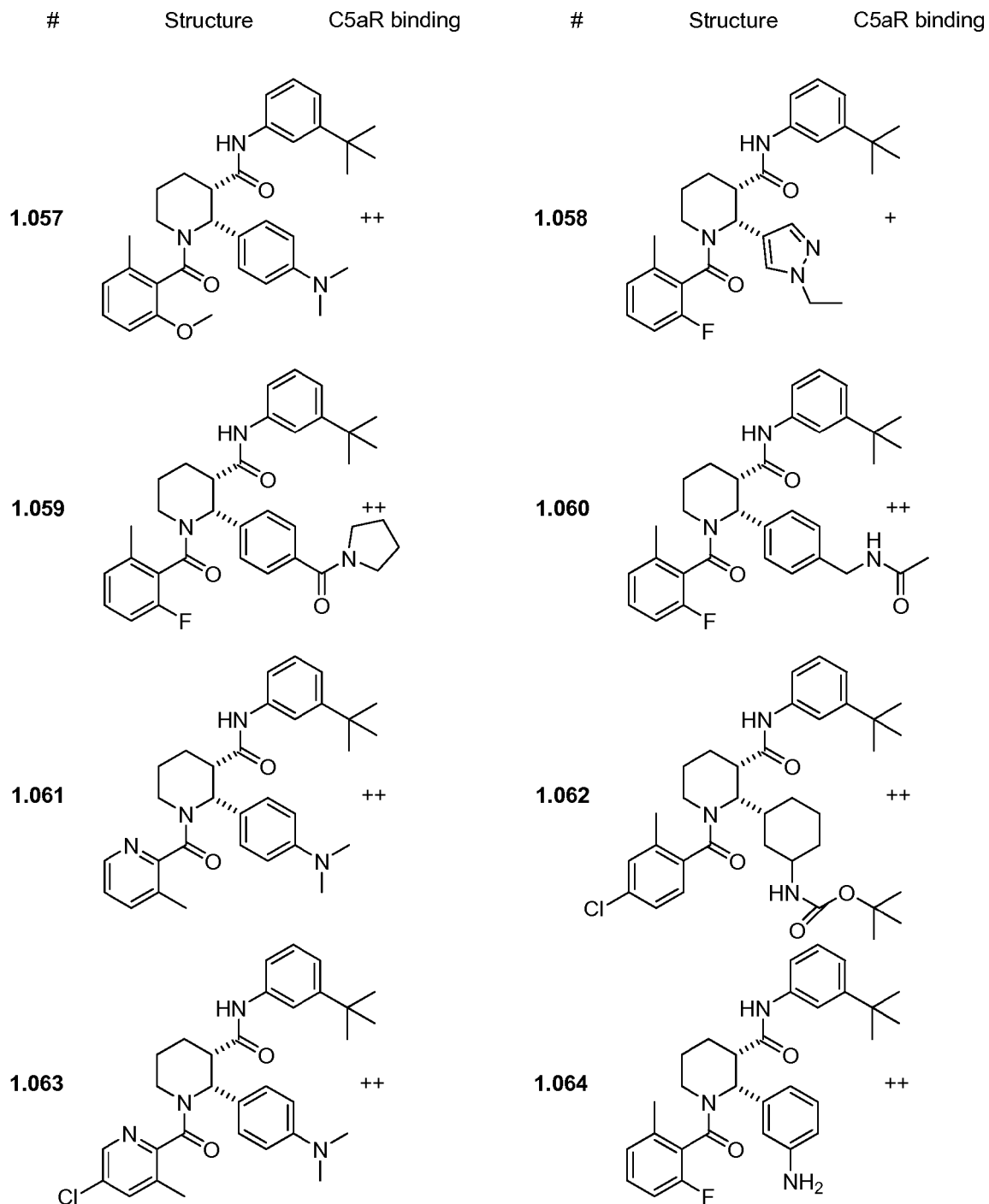


Figure 1 (sheet 9)

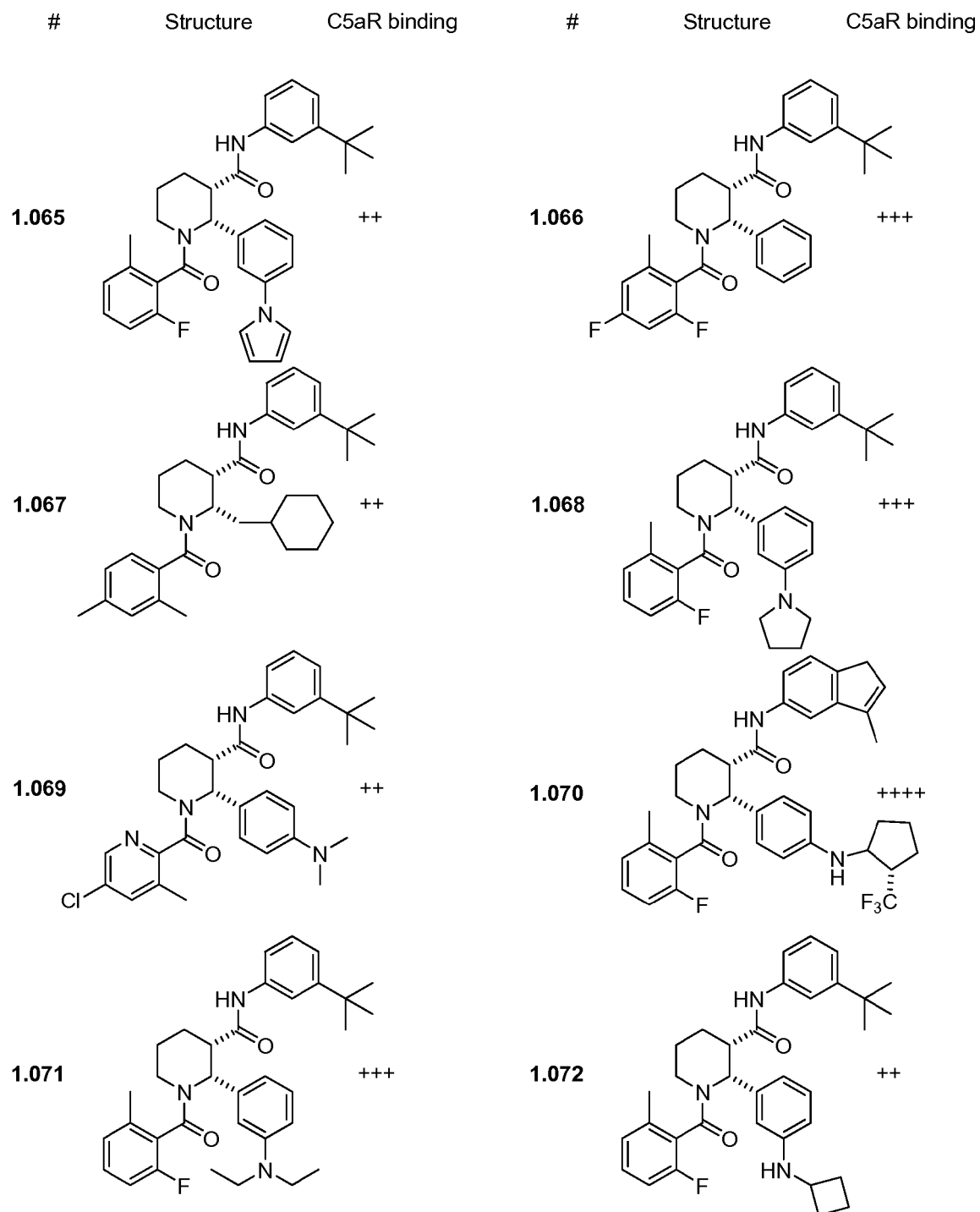


Figure 1 (sheet 10)

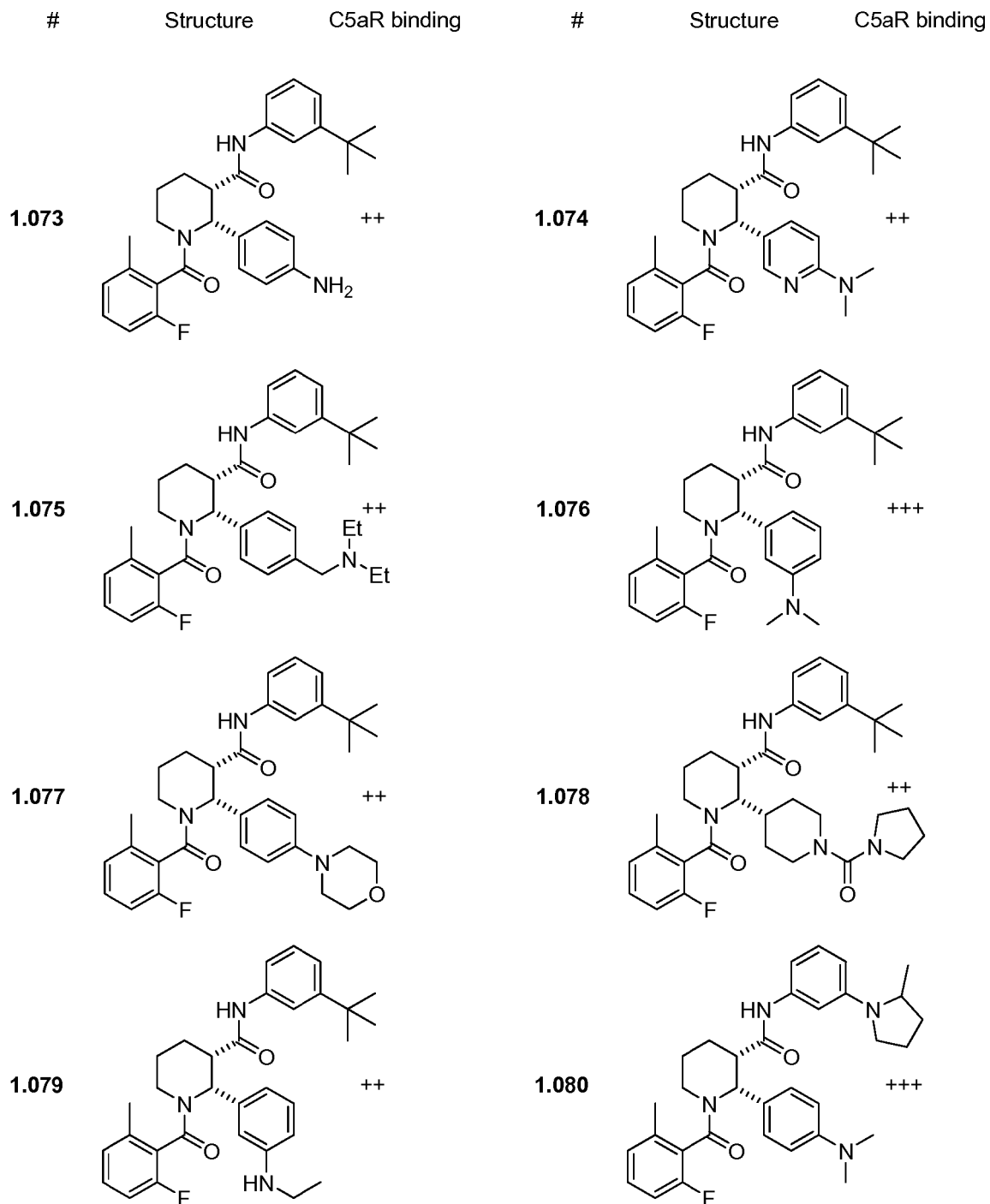


Figure 1 (sheet 11)

#	Structure	C5aR binding	#	Structure	C5aR binding
1.081		++	1.082		++
1.083		+	1.084		+++
1.085		++	1.086		+++
1.087		+++	1.088		++

Figure 1 (sheet 12)

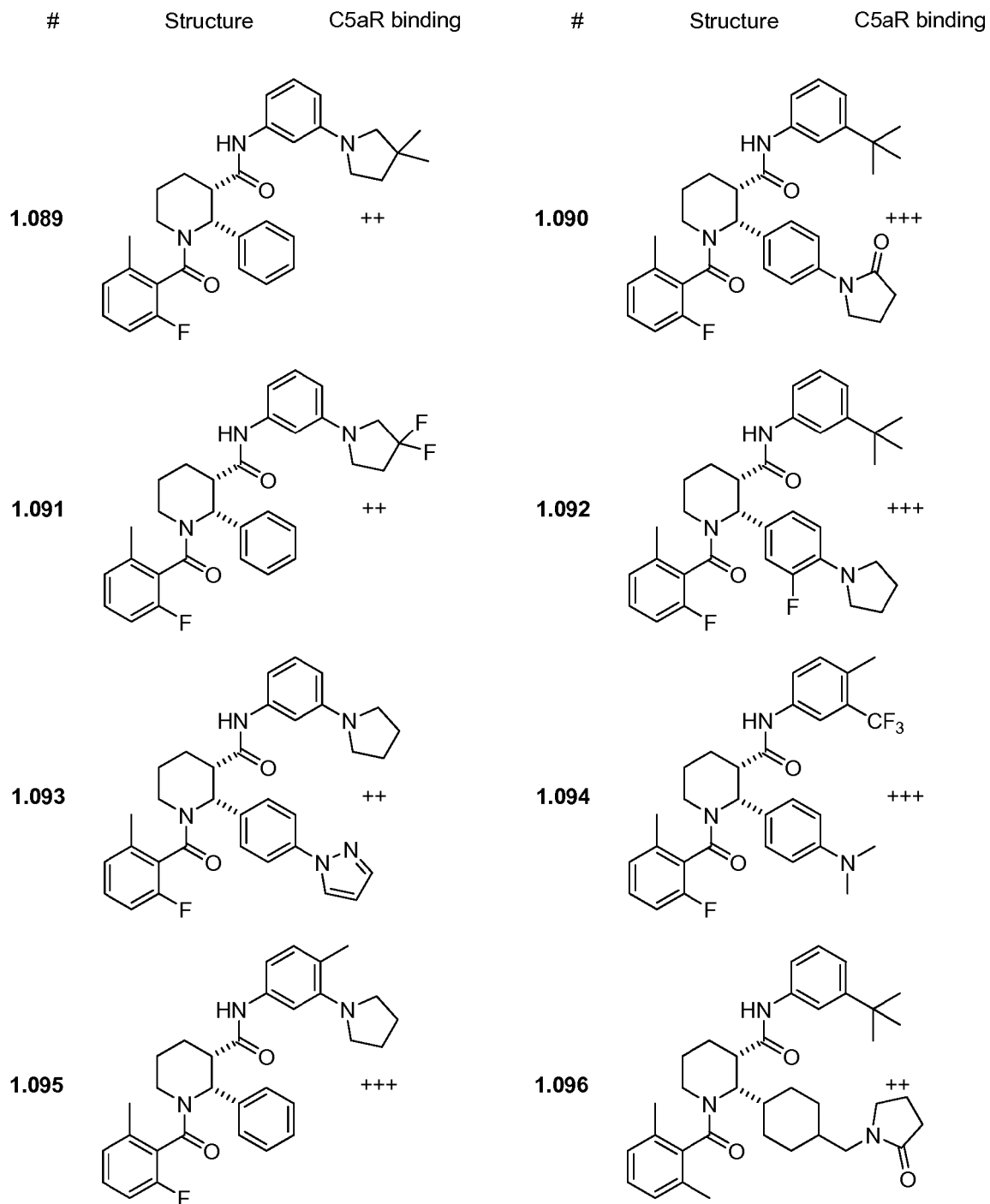


Figure 1 (sheet 13)

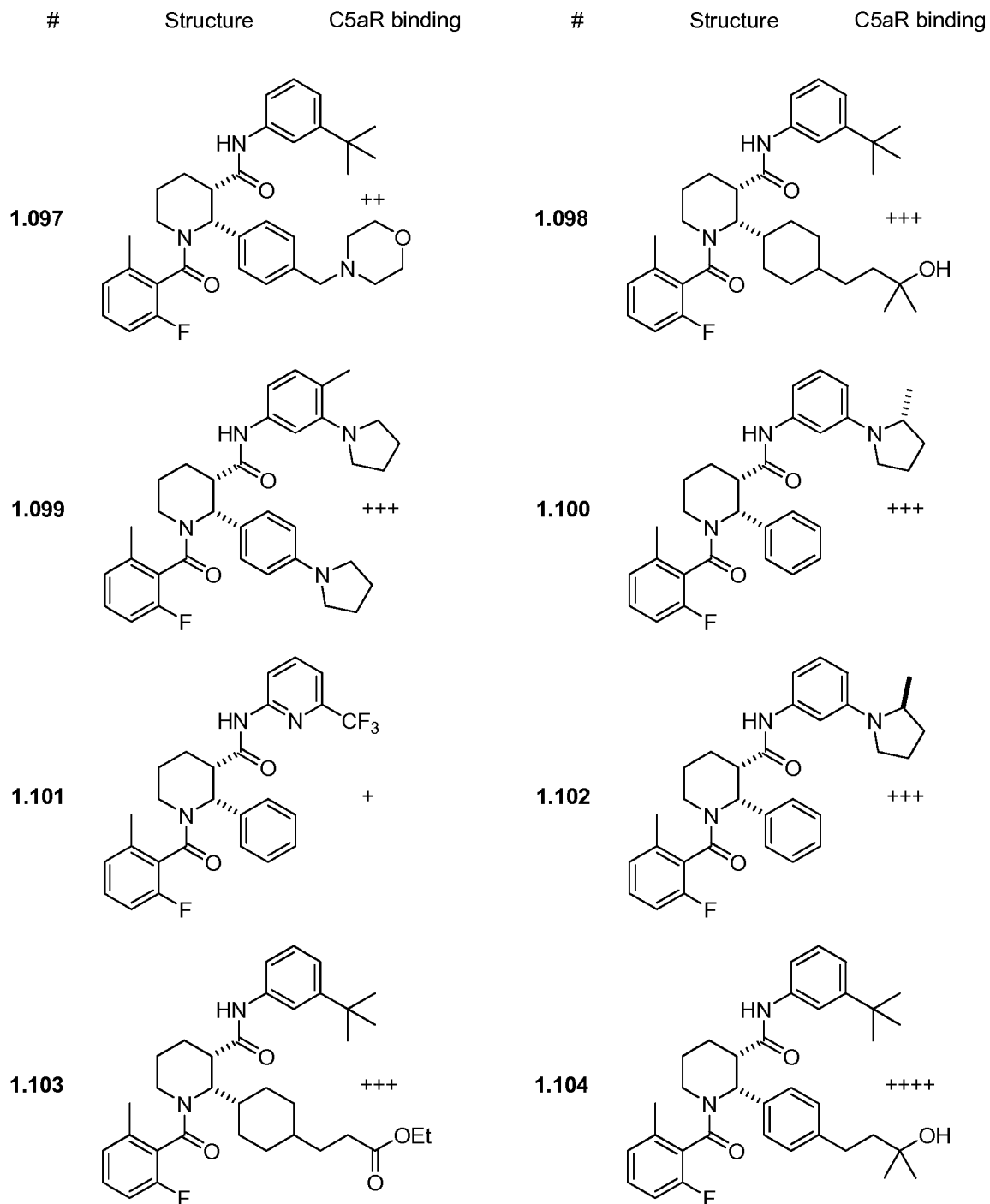


Figure 1 (sheet 14)

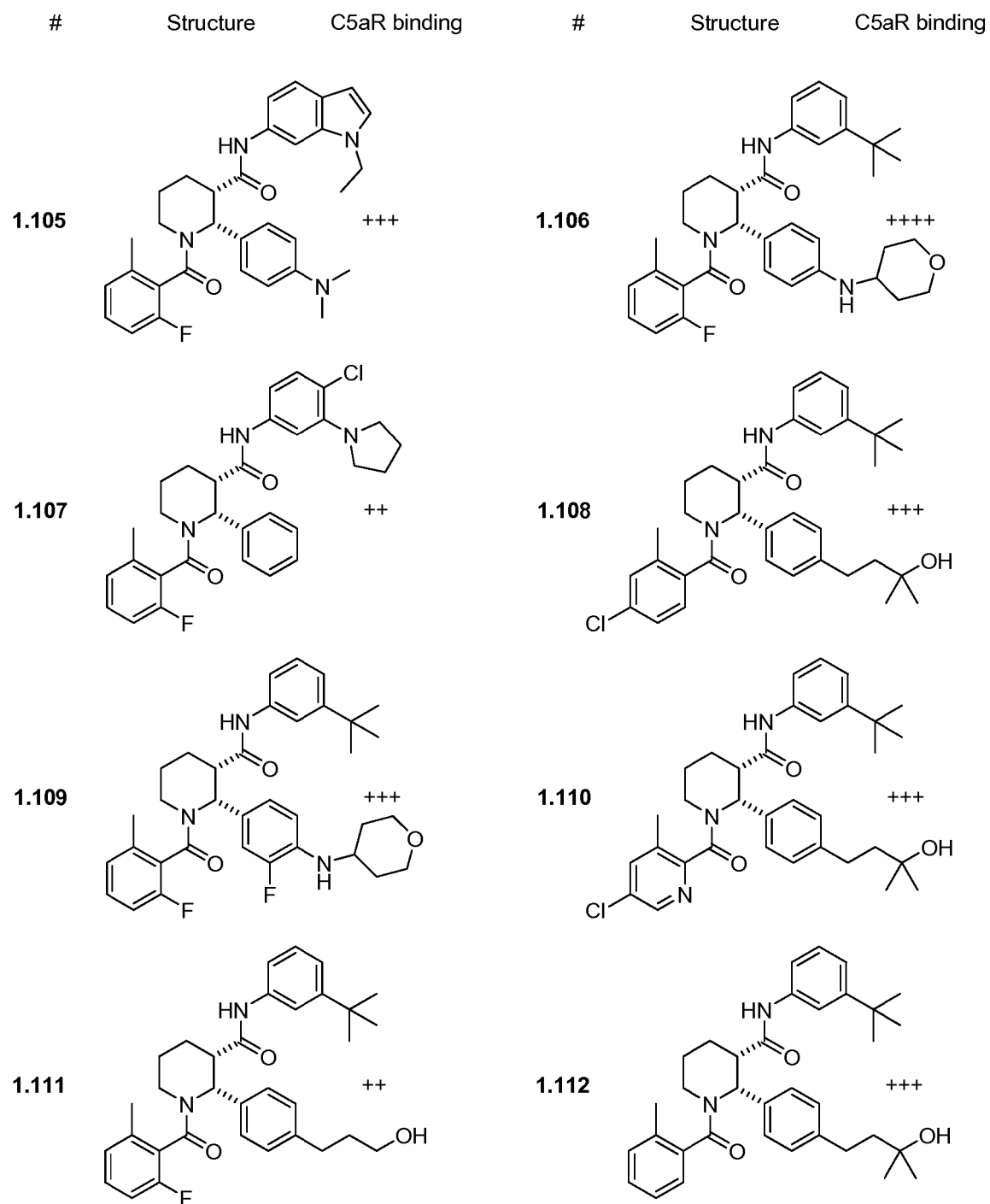


Figure 1 (sheet 15)

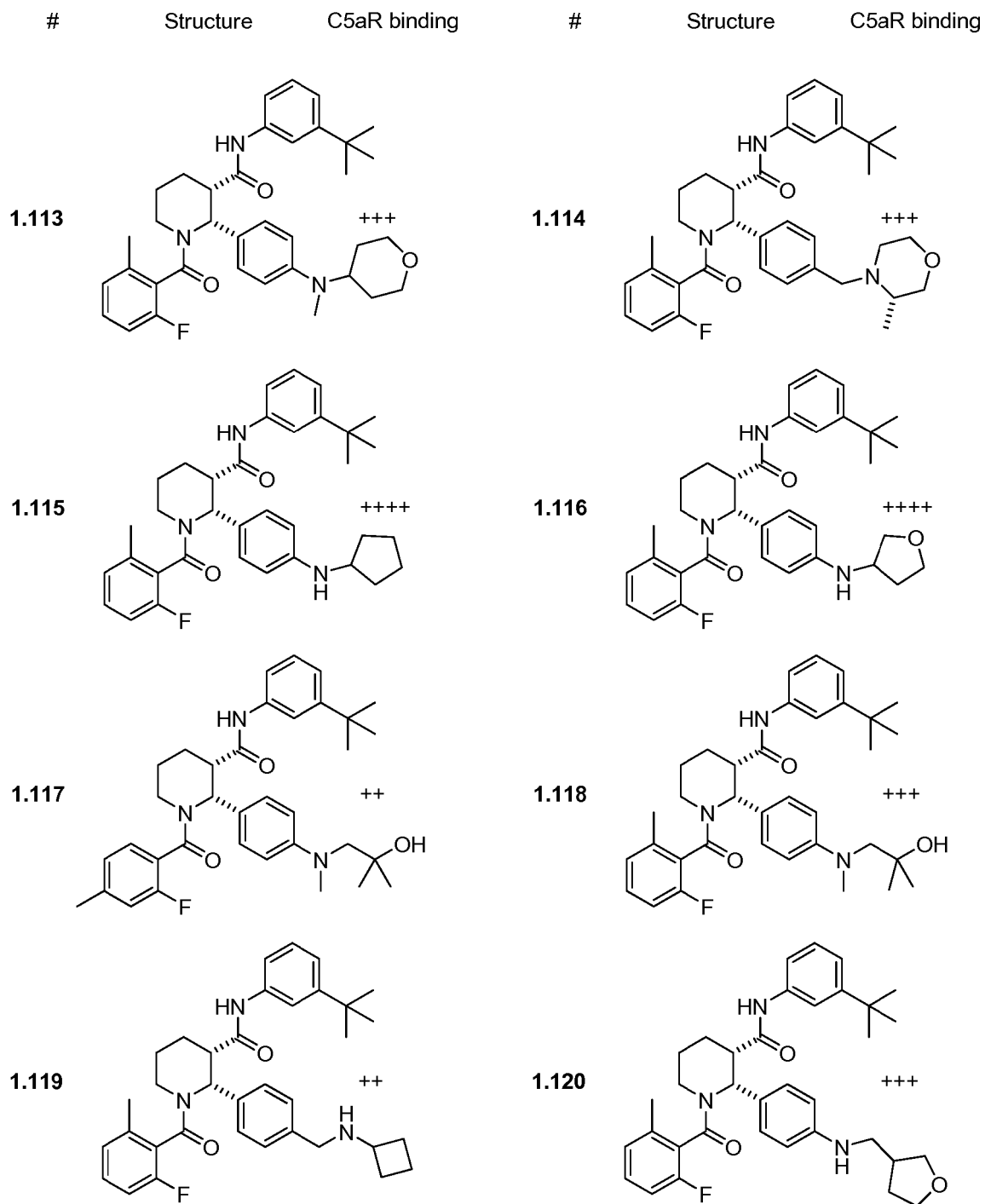


Figure 1 (sheet 16)

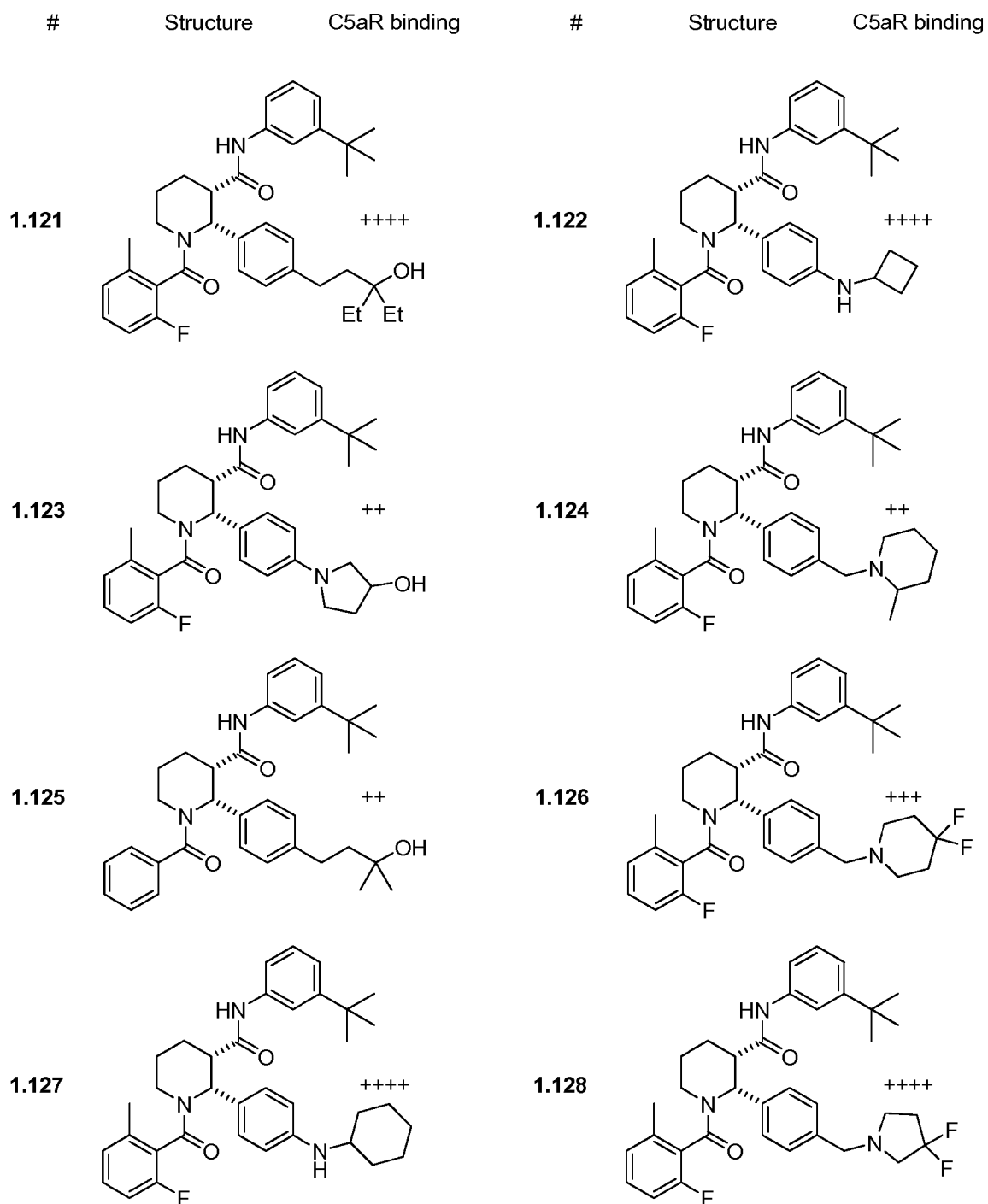


Figure 1 (sheet 17)

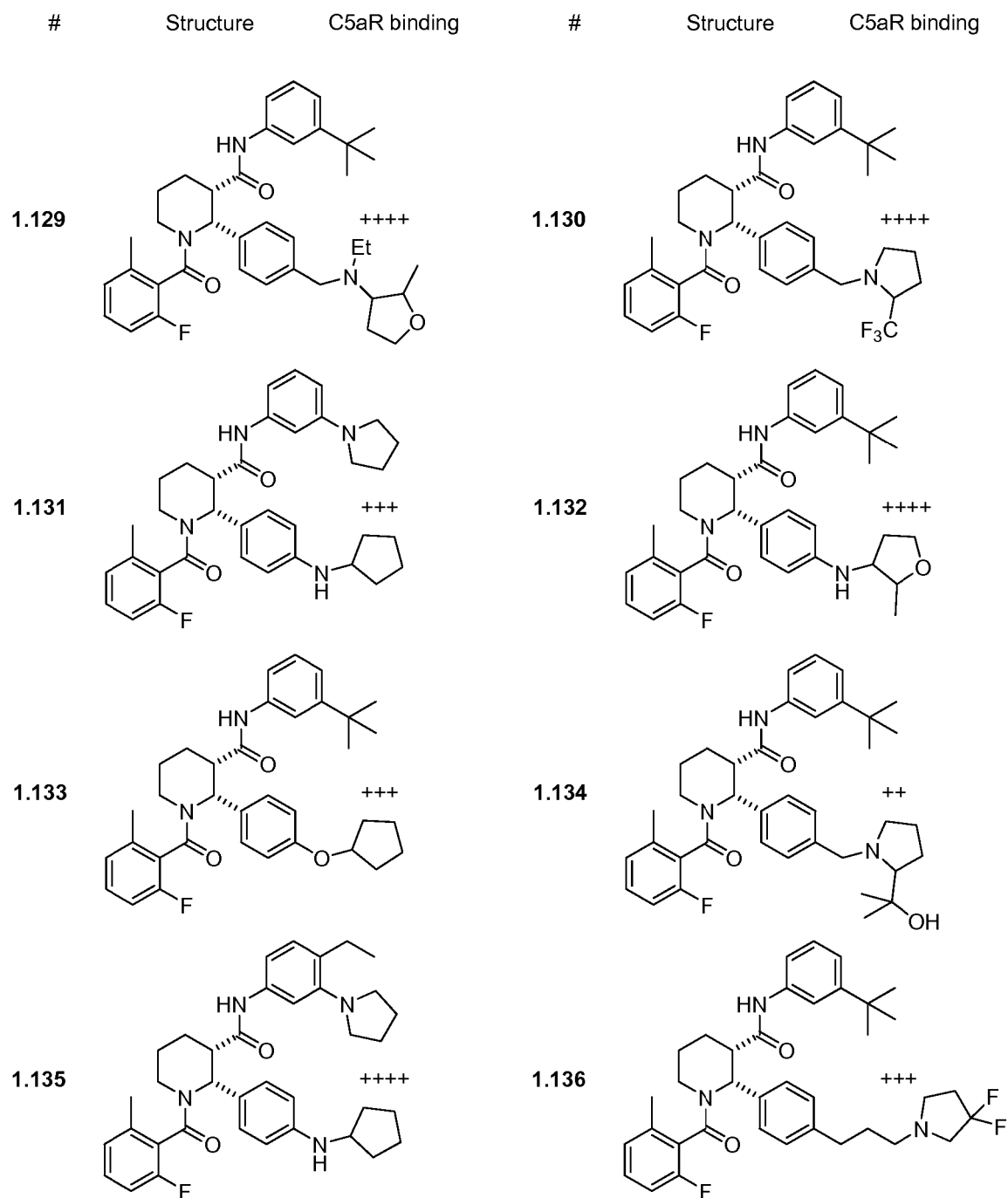


Figure 1 (sheet 18)

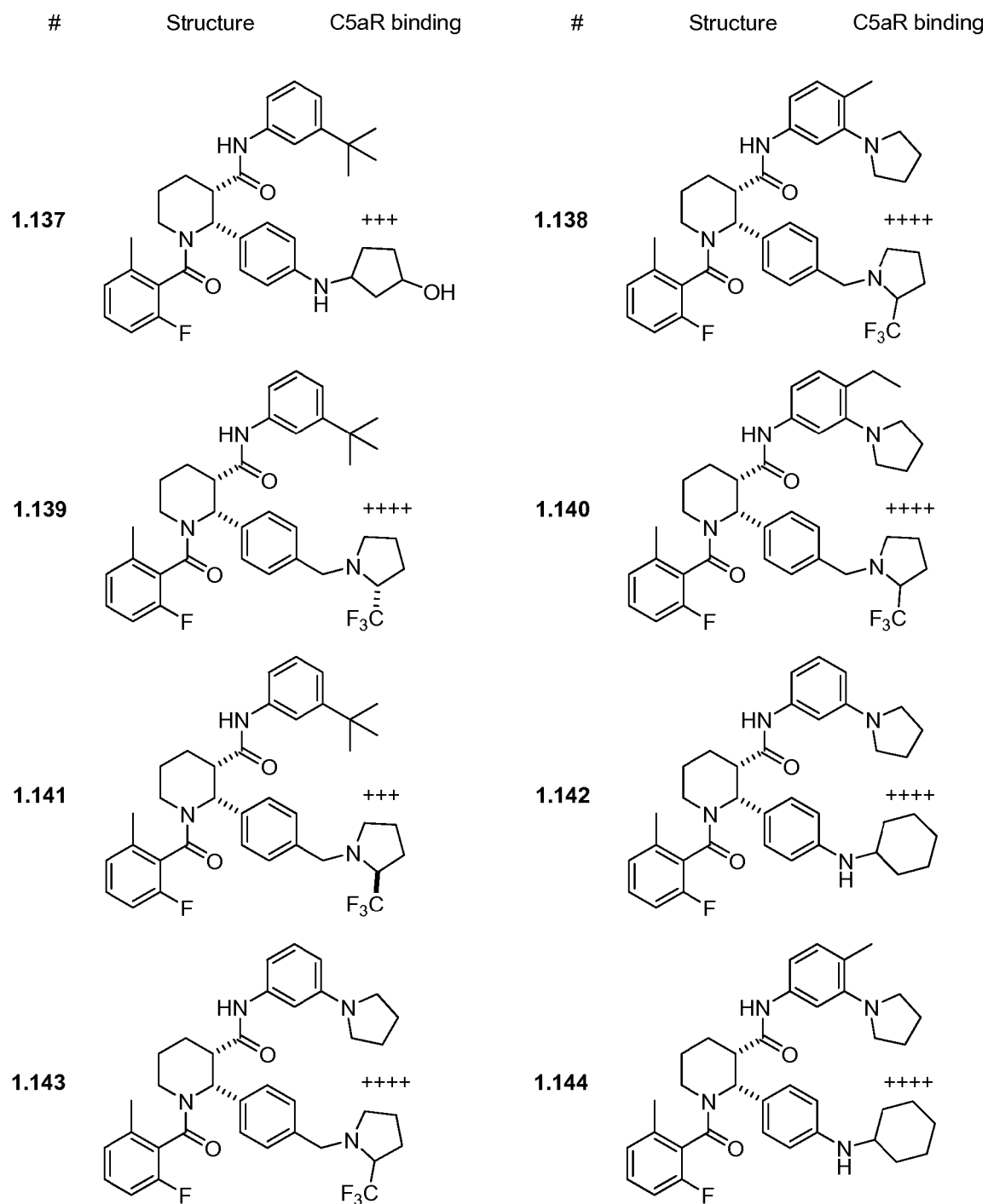


Figure 1 (sheet 19)

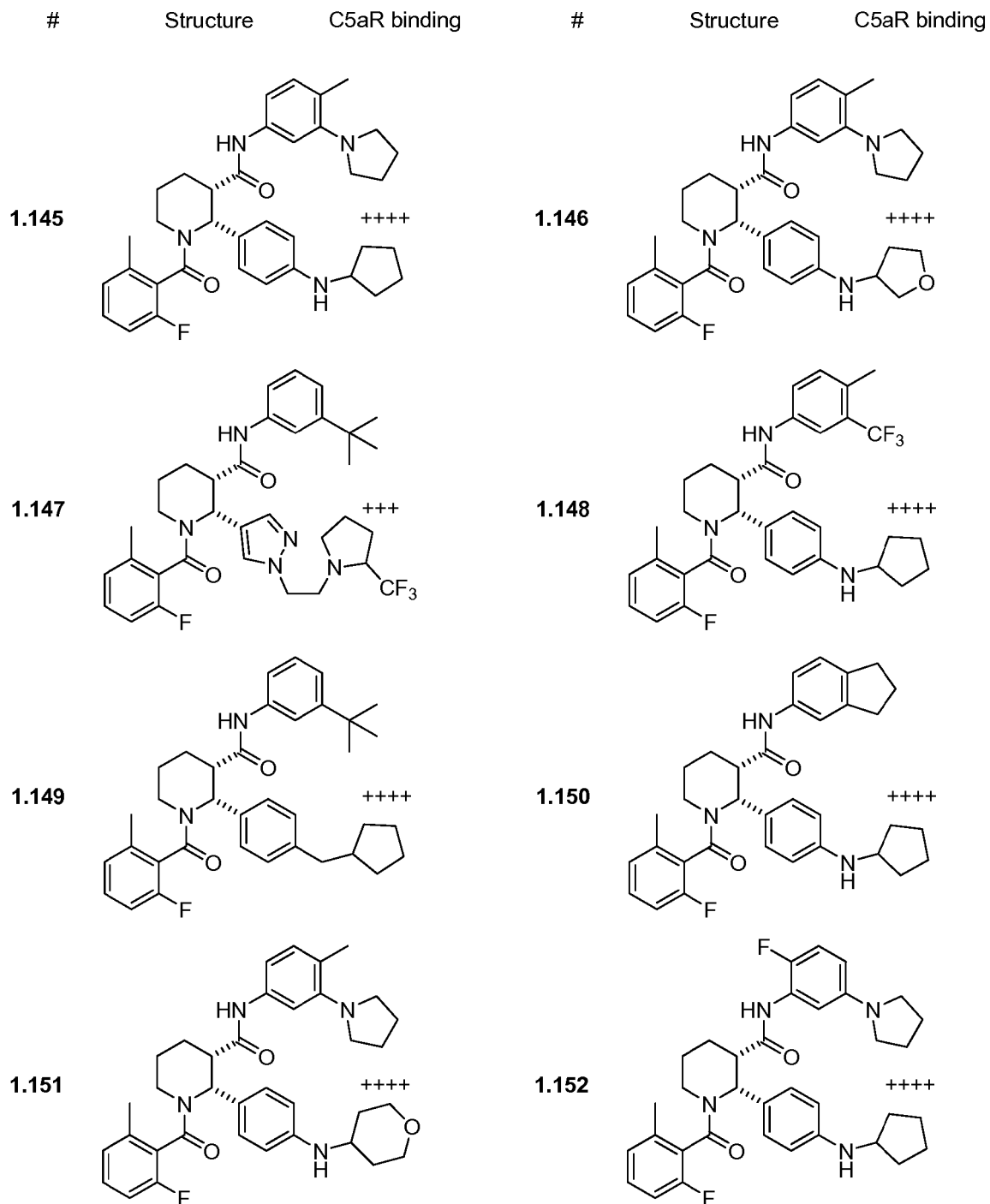


Figure 1 (sheet 20)

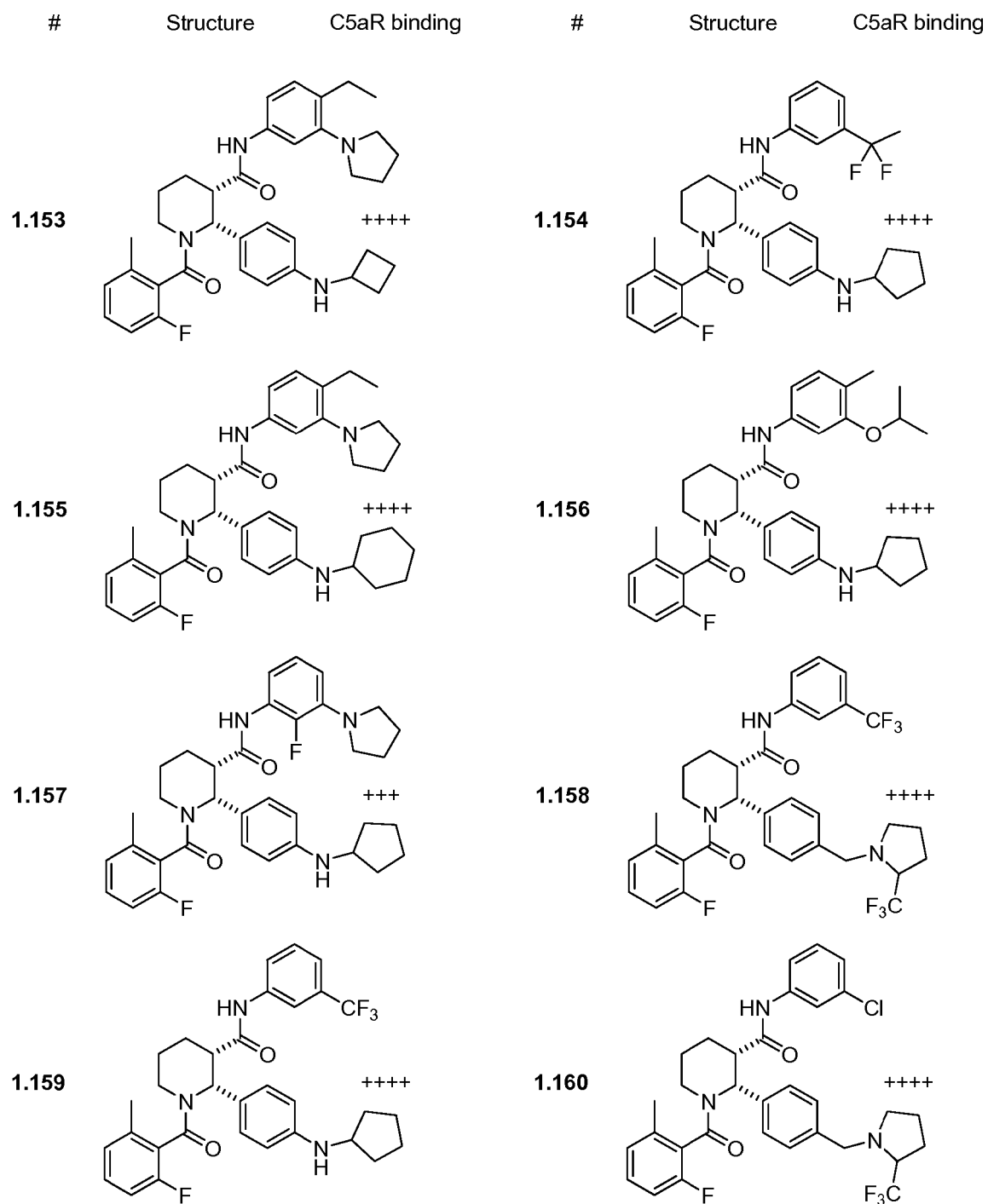


Figure 1 (sheet 21)

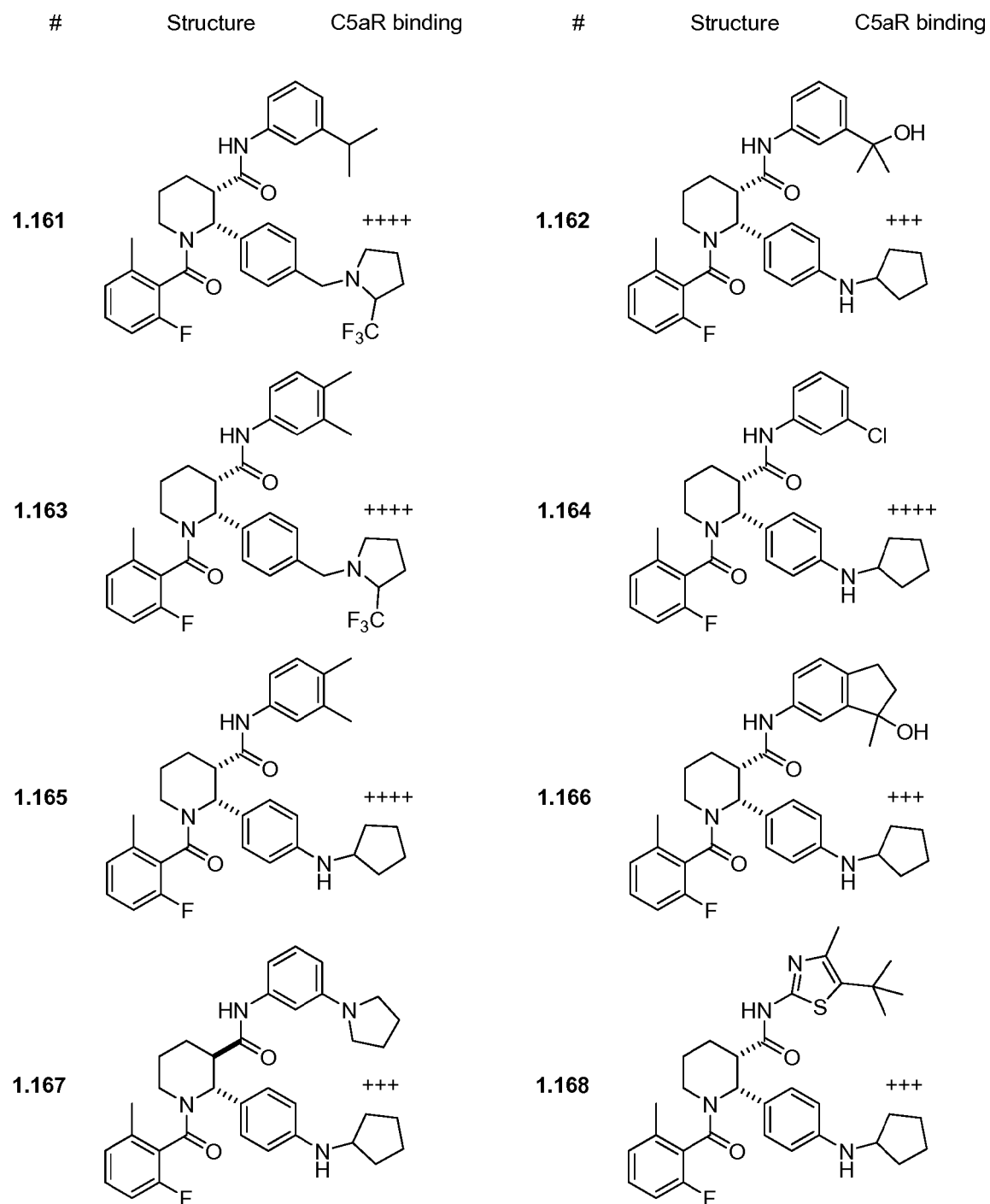


Figure 1 (sheet 22)

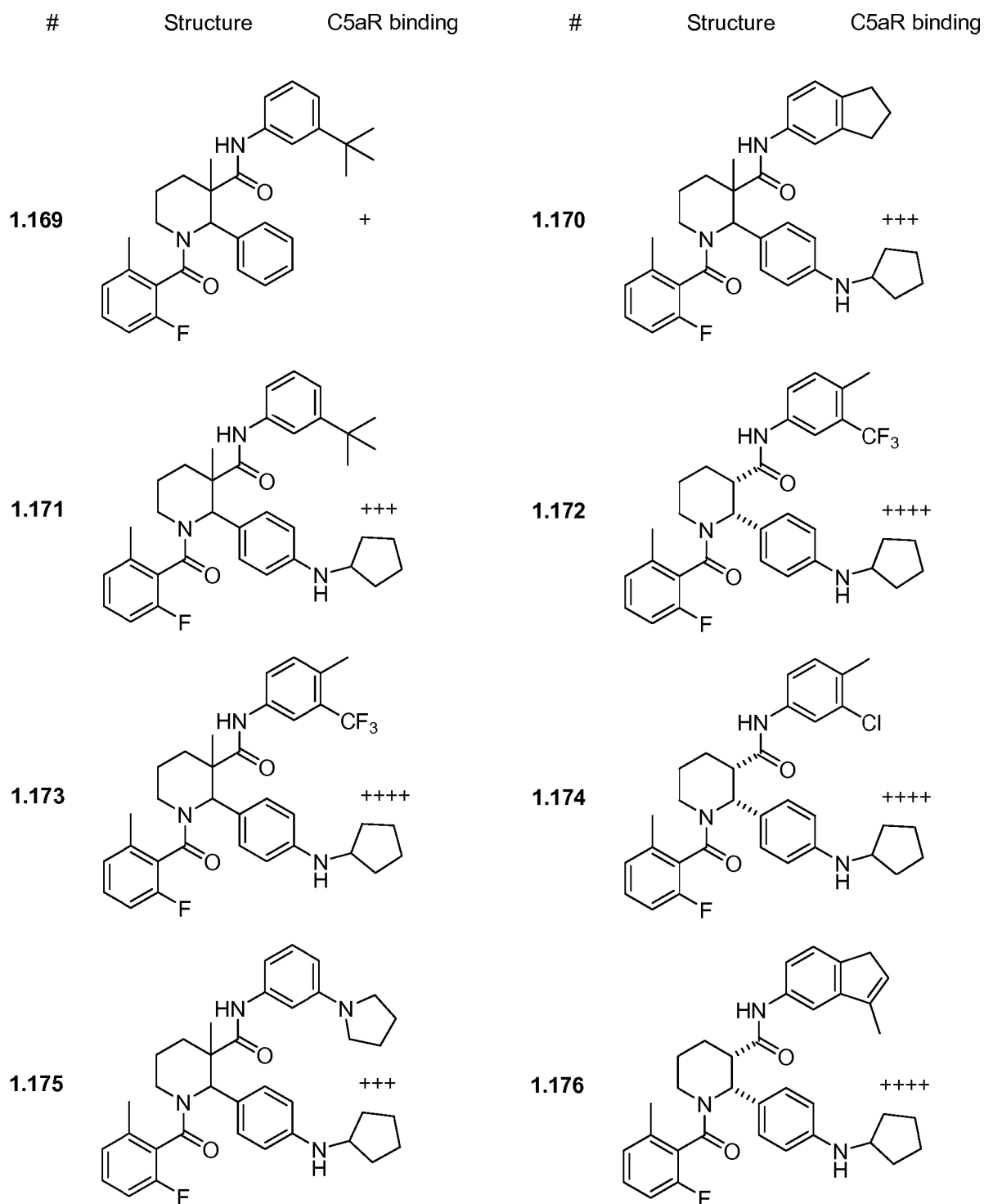


Figure 1 (sheet 23)

