

(11) Número de Publicação: **PT 1999132 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 487/04 (2011.01) **A61K 31/495** (2011.01)

A61P 3/00 (2011.01) **A61P 29/00** (2011.01)

C07D 473/30 (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2007.03.30**

(30) Prioridade(s): **2006.03.30 US 788310 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.12.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.07.18**
190/2012

(73) Titular(es):

IRM LLC

**131 FRONT STREET P.O. BOX 2899 HAMILTON
HM LX BM**

(72) Inventor(es):

XIAOHUI HE

US

KUNYONG YANG

US

HONG LIU

US

DAVID ARCHER ELLIS

US

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **AZOLOPIRIMIDINAS COMO INIBIDORES DE ATIVIDADE DO RECETOR
CANABINÓIDE 1**

(57) Resumo:

O INVENTO PROPORCIONA OS COMPOSTOS DE FÓRMULAS (IA), (IC), (IG) E (IK), COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESSES COMPOSTOS E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO DESSES COMPOSTOS PARA TRATAR OU PREVENIR DOENÇAS OU PERTURBAÇÕES ASSOCIADAS COM A ATIVIDADE DO RECETOR CANABINÓIDE 1 (CB1).

RESUMO

**"Azolopirimidinas como inibidores de atividade do recetor
canabinóide 1"**

O invento proporciona os compostos de fórmulas (Ia), (Ic), (Ig) e (Ik), composições farmacêuticas contendo esses compostos e métodos de utilização desses compostos para tratar ou prevenir doenças ou perturbações associadas com a atividade do recetor canabinóide 1 (CB1).

DESCRIÇÃO

"Azolopirimidinas como inibidores de atividade do recetor canabinóide 1"

ANTECEDENTES DO INVENTO

Campo do Invento

O invento proporciona compostos, composições farmacêuticas contendo esses compostos e utilizações médicas desses compostos para tratar e prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade do recetor canabinóide 1 (CB1).

Antecedentes

Os canabinóides são componentes psicoativos de marijuana, principalmente delta-9-tetra-hidrocanabinol. Foram clonados dois recetores canabinóides, CB1 e CB2. O CB1 é expresso predominantemente no sistema nervoso central, ao passo que o CB2 é expresso em tecidos periféricos, principalmente no sistema imunitário. Ambos são membros da classe dos recetores acoplados a proteínas G e a sua inibição está ligada a atividade de adenilato-ciclase.

Os novos compostos deste invento inibem a atividade do CB1 e espera-se, portanto, que sejam úteis no tratamento de doenças ou distúrbios associados a CB1 tais como, embora não se limitem a esses, psicose, deficit de memória, problemas cognitivos, enxaqueca, neuropatia, distúrbios neuroinflamatórios, acidentes vasculares cerebrais, traumatismos na cabeça, distúrbios de ansiedade, abuso de substâncias (como por exemplo cessação do tabagismo), stress, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, osteoporose, obstipação, pseudo - obstrução intestinal crónica, cirrose hepática, asma, obesidade, e outros distúrbios alimentares associados à ingestão excessiva de alimentos.

O pedido WO 2005/049615 apresenta antagonistas do recetor de canabinóide 1 com base em compostos de pirazol [1,5-a] [1,3,5] triazin-4-ona.

RESUMO DO INVENTO

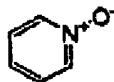
Deste modo, em vários aspetos, o presente invento proporciona compostos como consta nas reivindicações, composições farmacêuticas compreendendo os compostos e as suas utilizações médicas, em particular para o tratamento de condições mediadas pelo recetor canabinóide-1.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

"Alquilo" como grupo e como elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquilo substituído com halogéneo e alcoxi, pode ser de cadeia linear ou ramificada. Alcoxi C_{1-6} inclui metoxi, etoxi e outros do género. Alquilo substituído com halogéneo inclui trifluorometilo, pentafluoroetilo, e outros do género.

"Arilo" significa um conjunto de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo seis a dez átomos de carbono de anel. Por exemplo, arilo pode ser fenilo ou naftilo, de preferência fenilo. "Arileno" significa um radical divalente derivado de um grupo arilo. "Heteroarilo" é como se definiu arilo onde um ou mais dos membros do anel são um heteroátomo. Por exemplo, heteroarilo inclui piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, benzo[1,3]dioxole, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, 1H-piridin-2-onilo, 6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo, etc. "Aril C_{6-10} alquil C_{0-4} " significa um arilo como se descreveu atrás ligado via um grupo alquileno. Por exemplo, aril C_{6-10} alquil C_{0-4} inclui fenetilo, benzilo, etc. Heteroarilo inclui também os derivados de N-óxido, por exemplo, derivados de piridina-N-óxido com a seguinte estrutura:



"Cicloalquilo" significa um conjunto de anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico em ponte, saturado ou parcialmente insaturado, contendo o número de átomos de anel indicado. Por exemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀ inclui ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, etc. "Heterocicloalquilo" significa um cicloalquilo segundo se definiu neste pedido, desde que um ou mais dos átomos de carbono do anel indicado estejam substituídos por uma porção selecionada de -O-, -N-, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-, onde R é hidrogénio, alquilo C₁₋₄ ou um grupo protetor de azoto. Por exemplo, heteocicloalquilo C₃₋₈ segundo se utiliza neste pedido na descrição dos compostos do invento inclui morfolino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, etc.

"Halogénio" (ou halogeneto) representa, de preferência, cloro ou flúor, mas também pode ser bromo ou iodo.

"Tratar", "tratamento" referem-se a um método para aliviar ou diminuir uma doença e/ou os seus sintomas acompanhantes.

Descrição do invento

O presente invento proporciona compostos, composições e os compostos para utilizar no tratamento de doenças nas quais a inibição da atividade do CD1 pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia das doenças, métodos esses que compreendem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I a um animal.

Assim, os compostos do invento são selecionados de: 5-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-clorofenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona; 6-[4-(6-amino-oxi-piridin-3-il-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-(bifenil-4-il)-1-(4-clorofenil)-8-((2-hidroxietil-

amino)metil)-9-fenil-1H-purin-6(9H)-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida; dimetilamida do ácido 5-[4-(6-amino(piridin-3-il)-fenil)-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico; 6-[4-(6-amino-piridazin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, N-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-9-fenil-6,9-di-hidro-1H-purin-8-ilmetil]-metanossulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-(2-aminopiridin-4-il)-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-Cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; N-{3-[2-[4-6-amino-piridin-3-

il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-
 fenil]-metanossulfonamida; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-
 fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-
 benzenossulfonamida; N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-
 fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-
 fenil)-metanossulfonamida; 3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)-
 fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-
 il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo-
 [3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[6-[4-(6-amino-
 piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina; 3-[6-[4-(5-
 amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-
 hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina; 3-(2-(4-
 bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-
 il)benzenossulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-
 5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-di-
 hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-
 2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-
 fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-(4-
 bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-
 purin-6(9H)-ona; N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-
 (4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; 2-[4-(6-amino-
 piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-
 fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona; N-(3-(6-(4-(5-aminopiridin-
 2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; 2-
 [4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-
 metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona; 6-(4-bromo-
 fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1,5-di-hidro-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-
 clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-
 1-il)benzonitrilo; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-
 (4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina;
 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-
 oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida; 3-[2-[4-
 (5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-axo-1,6-
 di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-
 3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-
 il]-benzonitrilo; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-
 pirimidin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil)-

metanossulfonamida; 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona; 3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo; 3-[2-(4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; N-{3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanossulfonamida; 5-(4-clorofenil)-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-piridazin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; N-(3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil)-metanossulfonamida; 3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida; 3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida; 5-(4-cloro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; e 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O presente invento refere-se ainda a utilizações médicas dos compostos para o tratamento de doenças mediadas pelo recetor canabinóide 1 (por exemplo, um distúrbio alimentar associado a ingestão excessiva de alimentos tais como a obesidade, bulimia nervosa, e distúrbios de ingestão compulsiva de comida) compreendendo a administração a um paciente com necessidade desse tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto selecionado do Resumo

do Invento (*supra*). Isto inclui os compostos para utilizar num método de prevenir a obesidade numa pessoa em risco de obesidade compreendendo a administração à referida pessoa de cerca de 0,001 mg a cerca de 100 mg por kg de um composto selecionado do Resumo do Invento (*supra*).

Outros compostos preferidos do invento são pormenorizados nos Exemplos e Quadro I, *infra*.

Farmacologia e Utilidade

Os compostos do invento inibem a atividade de CB1 e, como tal, são úteis para tratar doenças e distúrbios nos quais a atividade do CB1 contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença. Este invento proporciona ainda compostos deste invento para usar na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou distúrbios nos quais a atividade do CB1 contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença. As doenças ou condições mediadas pelo CB1 incluem, sem que a essas se limitem, problemas metabólicos, assim como condições associadas a problemas metabólicos incluindo obesidade, bulimia nervosa, distúrbios compulsivos alimentares, diabetes, arteriosclerose, hipertensão, doença do ovário policístico, osteoporose, doença cardiovascular, osteoartrite, doenças dermatológicas, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitíase e distúrbios do sono, e condições hiperlipidémicas; ou distúrbios psiquiátricos tais como abuso de substâncias, psicose, depressão, ansiedade, stress, epilepsia, mania e esquizofrenia; ou problemas cognitivos tais como demência incluindo doença de Alzheimer, défice de memória, perda de memória a curto prazo e distúrbios de défice de atenção; ou distúrbios neurodegenerativos tais como a Doença de Parkinson, apoplexia cerebral e traumatismo craniocerebral, hipotensão, catabolismo relacionado com disfunção pulmonar e dependência de ventilador; ou disfunção cardíaca incluindo valvulopatia, enfarte do miocárdio, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva; ou a disfunção pulmonar global, rejeição de transplantes, artrite reumatoide, enxaqueca, neuropatia, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barre, sequelas inflamatórias de encefalite viral, acidentes

vasculares cerebrais, doença inflamatória intestinal, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença de hipersensibilidade mediada por células T, psoríase, asma, tiroidite de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cancro, dermatite de contacto, rinite alérgica, lesão isquémica ou de reperfusão, traumatismo na cabeça e problemas de movimento. Os compostos também são úteis para o tratamento de problemas de abuso de substâncias, em particular opiáceos, álcool, marijuana e nicotina incluindo a cessação do tabagismo. Os compostos são úteis também para o tratamento de distúrbios alimentares por inibição da ingestão excessiva de alimentos e resultante obesidade e complicações a ela associadas, incluindo hipertrofia ventricular esquerda. Os compostos são também úteis para o tratamento de obstipação e pseudo - obstrução intestinal crónica, assim como para o tratamento de asma, osteoporose, e cirrose hepática.

Durante séculos usou-se marijuana e os seus derivados para fins medicinais e recreativos. Determinou-se que um importante componente ativo na marijuana e no haxixe era o Δ^9 -Tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC). A ação biológica do Δ^9 -THC e de outros membros da família dos canabinóides ocorre através de dois recetores acoplados a proteínas G denominados CB1 e CB2. O recetor CB1 é encontrado principalmente nos sistemas nervosos central e periférico e em menor grau em vários órgãos periféricos.

O recetor CB2 é encontrado principalmente em tecidos e células linfoides. Foram identificados três ligandos endógenos para os recetores canabinóides derivados de ácido araquidónico (anandamida, 2-araquidonoilglicerol, e éter 2-araquidonilglicerólico). Cada um é um agonista com atividades semelhantes ao Δ^9 -THC, incluindo sedação, hipotermia, imobilidade intestinal, antinociceção, analgesia, catalepsia, antiemese, e estimulação do apetite.

Os genes para os respetivos recetores canabinóides foram interrompidos em ratinhos. Os ratinhos *knockout* para o recetor CB1 pareceram normais e férteis. Foram resistentes aos efeitos de Δ^9 -THC e demonstraram uma forte redução nas propriedades de reforço de morfina e da gravidade da síndrome de abstinência. Também demonstraram reduzida

atividade motora e hipoalgesia. Os ratinhos *knockout* para o recetor CB2 também pareceram saudáveis e férteis. Não foram resistentes aos efeitos mediados do Δ^9 -THC administrado no sistema nervoso central. Existiram alguns efeitos na ativação de células imunes reforçando o papel do recetor CB2 nas funções do sistema imunológico.

A exposição excessiva a Δ^9 -THC pode conduzir a ingestão excessiva de alimentos, psicose, hipotermia, perda de memória e sedação.

O tratamento de asma com moduladores do recetor CB1 (como por exemplo agonistas inversos do CB1) é apoiado pela constatação de que os recetores canabinóides CB1 pré-sinápticos medeiam a inibição da libertação de noradrenalina.

O tratamento de cirrose hepática com moduladores do recetor CB1 é apoiado pela constatação de que um modulador do recetor CB1 inverterá a baixa tensão arterial observada em ratos com cirrose hepática induzida com tetracloreto de carbono e baixará o elevado fluxo sanguíneo mesentérico e a pressão da veia porta.

Administração e Composição Farmacêutica

Em geral, os compostos do invento serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes via qualquer dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na especialidade, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar muito, dependendo da gravidade da doença, da idade e do estado de saúde relativo do sujeito, da potência do composto usado e de outros fatores. Em geral, indicam-se resultados satisfatórios a obter sistemicamente em doses diárias a partir de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dose diária indicada para um mamífero superior, por exemplo humanos, encontra-se no intervalo de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, administrada convenientemente, por exemplo em doses divididas até quatro vezes ao dia ou na forma de libertação lenta. As formas de dosagem de unidades adequadas para administração oral compreendem cerca de 1 a 50 mg de componente ativo.

Os compostos do invento podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas através de qualquer via convencional, em particular por via entérica, por exemplo oralmente, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parentérica, por exemplo na forma de soluções ou suspensões injetáveis, por via tópica, por exemplo, na forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou numa forma nasal ou de supositório. As composições farmacêuticas que contêm um composto do presente invento na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável, podem ser fabricadas de um modo convencional, através de métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, as composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina contendo o componente ativo junto com a) diluentes, por exemplo lactose, dextrose, sucrose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, os seus sais de magnésio ou de cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de magnésio e alumínio, pasta de amido, gelatina, tragacanta, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desagregantes, por exemplo, amidos, agar, ácido algínico ou os seus sais de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, corantes, aromatizantes e edulcorantes. As composições injetáveis podem ser soluções ou suspensões aquosas isotónicas, e os supositórios podem ser preparados a partir de emulsões ou suspensões gordas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes ou emulsivos, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou agentes tamponizantes. Adicionalmente podem também conter outras substâncias de valor terapêutico. As formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de um composto do presente invento com um transportador. Um transportador pode incluir solventes absorvíveis farmacologicamente aceitáveis para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos são na forma de uma ligadura composta por um membro de apoio, um reservatório contendo o composto

opcionalmente com transportadores, opcionalmente uma barreira controladora de velocidade para entregar o composto à pele do hospedeiro a uma velocidade controlada e predeterminada durante um longo período de tempo, e meios para fixar o dispositivo à pele. Também podem ser usadas formulações transdérmicas de matriz. As formulações adequadas para aplicações tópicas, por exemplo, na pele e olhos, são preferencialmente soluções aquosas, pomadas, cremes ou géis bastante conhecidos na especialidade. Esses podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidade, tampões e conservantes.

Os compostos do invento podem ser administrados em quantidades terapêuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, podem ocorrer efeitos sinérgicos com outras substâncias usadas no tratamento de doenças ou distúrbios, como por exemplo, psicose, falta de memória, problemas cognitivos, enxaqueca, neuropatia, distúrbios neuroinflamatórios, acidentes vasculares cerebrais, traumatismo da cabeça, transtornos de ansiedade, stress, epilepsia, doença de Parkinson, esquizofrenia, transtornos de abuso de substâncias, como a cessação do tabagismo, osteoporose, prisão de ventre, pseudo-obstrução intestinal crónica, cirrose hepática, asma, obesidade, e outros distúrbios alimentares associados com a excessiva ingestão de alimentos, obesidade, etc. (ver "Farmacologia e Utilização", *supra*). Sempre que os compostos do invento sejam administrados em conjunto com outras terapias, as dosagens dos compostos coadministrados irão naturalmente variar dependendo do tipo de co-droga utilizada, da droga específica utilizada, da condição a tratar e assim por diante.

Uma preparação combinada ou composição farmacêutica pode incluir um composto do invento como definido anteriormente ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e pelo menos um componente ativo selecionado de:

a) Agentes antidiabéticos como a insulina, derivados e miméticos de insulina; secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, por exemplo, Glipizida, gliburida e *Amaryl*; ligandos do recetor de sulfonilureia insulínica tais

como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; sensibilizador de insulina, tal como os inibidores da proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogénio sintase cinase 3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligandos RXR como GW-0791 e AGN-194204; inibidores dos co-transportadores de glicose dependentes do sódio como o T-1095; inibidores de glicogénio fosforilase A como o BAY R3401; biguanidas como a metformina; inibidores de alfa-glucosidase como a Acarbose; GLP-1 (peptídeo tipo glucagina-1); análogos de GLP-1 como Exendin-4 e miméticos de GLP-1; inibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidase IV) como a DPP728, LAF237 (vildagliptina - Exemplo 1 do pedido WO 00/34241), MK-0431, saxagliptina, GSK23A; um interruptor de produtos finais de glicação avançada (*AGE breaker*), um derivado de tiazolidona (glitazona) como a pioglitazona, rosiglitazona, ou o ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-benzenossulfonil}-2,3-di-hidro-1*H*-indole-2-carboxílico descrito no pedido de patente WO 03/043985, na forma de composto 19 do Exemplo 4, um agonista de PPAR-gama tipo não glitazona, por exemplo GI-262570; inibidores de diacilglicerol-acetiltransferase (DGAT) como os apresentados nos pedidos WO 2005044250, WO 2005013907, WO 2004094618 e WO 2004047755;

b) agentes hipolipidémicos como os inibidores de redutase de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA), por exemplo a lovastatina e os compostos afim como os apresentados na Patente dos E.U.A. N.º 4231938, a pitavastatina, a sinvastatina e os compostos afim como os apresentados nas Patentes dos E.U.A. N.º 4448784 e 4450171, pravastatina e compostos afim como os apresentados na Patente dos E.U.A. N.º 4346227, cerivastatina, mevastatina e compostos afim como os apresentados na Patente dos E.U.A. N.º 3983140, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e os compostos estatina afim apresentados na Patente dos E.U.A. N.º 5753675, rivastatina, análogos pirazole de derivados de mevalonolactona conforme se apresentou na patente dos E.U.A. N.º 4613610, análogos indeno de derivados de mevalonolactona conforme se apresentou no pedido de PCT WO 86/03488, 6-[2-(substituído-pirrol-1-il)-alquil]piran-2-onas e seus derivados como

apresentado na Patente dos E.U.A. N.º 4647576, SC-45355 de Searle (um derivado do ácido pentanodióico substituído na posição 3) dicloroacetato, análogos de imidazole de mevalonolactona conforme se apresentou no pedido de PCT WO 86/07054, derivados do ácido 3-carboxi-2-hidroxiopropano-fosfónico como apresentado na Patente Francesa N.º 2596393, derivados de pirrole, furano e tiofeno dissustituídos nas posições 2,3, como apresentados no Pedido de Patente Europeia N.º 0221025, análogos de neftilo de mevalonolactona como apresentados na Patente dos E.U.A. N.º 4686237, octa-hidronaftalenos como apresentado na Patente dos E.U.A. N.º 4499289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina) como apresentados no Pedido de Patente Europeia N.º 0142146 A2 e derivados de quinolina e piridina apresentados nas Patentes dos E.U.A. N.º 5506219 e N.º 5691322. Adicionalmente, os compostos de ácido fosfínico úteis na inibição de HMG-CoA redutase adequados para utilizar aqui estão apresentados na GB 2205837; inibidores de esqualeno sintase; ligandos de FXR (recetor famesóide X) e de LXR (recetor hepático X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) um agente anti-obesidade ou agente regulador do apetite como os agonistas do recetor de melanocortina (MC4R), os antagonistas do recetor de hormona concentradora de melanina (MCHR), antagonistas do recetor de secretagogos de hormona de crescimento (GHSR), moduladores do recetor de galanina, antagonistas de orexina, agonistas de CCK, agonistas de GLP-1, e outros péptidos derivados de Pre-proglucagina; antagonistas de NPY1 ou de NPY5, moduladores de NPY2 e NPY4, agonistas do fator de libertação de corticotropina, moduladores do recetor de histamina 3 (H3), inibidores de $\alpha 2$, moduladores de PPAR-gama, moduladores de PPAR-delta, inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACC), inibidores de 11- β -HSD-1, moduladores do recetor de adinopectina, agonistas beta 3 adrenérgicos, como AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas beta 3 conhecidos como apresentado nas Patentes dos E.U.A. N.º 5541204, N.º 5770615, N.º 5491134, N.º 5776983 e N.º 5488064, um modulador de recetor de tiroide beta, como um ligando do recetor de tiroide como apresentado nos pedidos WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) e GB98/284425 (KaroBio), um inibidor de SCD-1 como

apresentado nos pedidos WO 2005/011655, um inibidor de lipase como orlistato ou ATL-962 (Alizyme), agonistas do recetor de serotonina, (por exemplo, BVT-933 (Biovitrium)), inibidores de reabsorção de monoamina ou agentes de libertação, como a fenfluramina, fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol, agentes anoréticos como o topiramato (Johnson & Johnson), CNTF (fator neurotrófico ciliar)/Axokine® (Regeneron), BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), leptina e moduladores do recetor de leptina, fentermina, leptina, bromocriptina, dexanfetamina, anfetamina, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, orlistato, dexfenfluramina, mazindol, fentermina, fendimetrazina, dietilpropiona, fluoxetina, bupropiona, topiramato, dietilpropiona, benzfetamina, fenilpropanolamina ou ecopipame, efedrina, pseudoefedrina;

d) agentes anti-hipertensivos como os diuréticos como os diuréticos de alça, o ácido atacrínico, furosemida e torsemida; diuréticos como os derivados de tiazida, cloritiazida, hidroclorotiazida, amilorido; inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba Na-K-ATPase da membrana como a digoxina; inibidores de endopeptidase neutral (NEP), por exemplo tiorfano, terteo-tiorfano, SQ29072; inibidores de ECE por exemplo SLV306; inibidores de ACE/NEP como omapatrilato, sampatrilato e fasidotrilato; antagonistas de angiotensina II como candesartano, eprosartano, irbesartano, losartano, telmisartano e valsartano, em particular valsartano; inibidores de renina como aliskiren, terlakiren, ditekiren, RO 66-1132, RO-66-1168; bloqueadores do recetor beta-adrenérgico como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores do canal de cálcio como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina e verapamil; antagonistas do recetor de aldosterona; inibidores de aldosterona sintase; e

antagonistas de ET/AII dual como os apresentados no pedido WO 00/01389.

- e) um composto que aumenta o HDL;
- f) modulador da absorção de colesterol como o Zetia® e o KT6-971;
- g) miméticos e análogos de Apo-A1;
- h) Inibidores de trombina como o Ximelagatran;
- i) Inibidores de aldosterona como o anastrozole, o fadrazole, a eplerenona;
- j) Inibidores de agregação de plaquetas como a aspirina, e o bissulfato de clopidogrel;
- k) Estrogénio, testosterona, um modulador do recetor de estrogénio seletivo, um modulador do recetor de androgénio seletivo;
- l) Um agente quimioterapêutico como os inibidores de aromatase, por exemplo femara, anti-estrogénios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes ativos do microtúbulo, agentes de alquilação, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que diminuem a atividade da proteína quinase como um inibidor de tirosina quinase do recetor PDGF, de preferência Imatinib ($\{N-\{5-[4-(4\text{-metil-piperazino-metil})\text{-benzoilamido}]-2\text{-metilfenil}\}-4-(3\text{-piridil})-2\text{-pirimidina-amina}\}$) descrito no pedido de patente europeia EP-A-0564409 como exemplo 21 ou a 4-metil-N-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-benzamida descrito no pedido de patente WO 04/005281 como exemplo 92; e
- m) um agente que interage com um recetor 5-HT₃ e/ou um agente que interage com um recetor 5-HT₄ como o tegaserod descrito na patente dos E.U.A. N.º 5510353 como exemplo 13, hidrogenomaleato de tegaserod, cisapride, cilansetron;

n) um agente para tratar o abuso de tabaco, por exemplo agonista parcial do recetor de nicotina, hipoclorito de bupropion (também conhecido sob a marca comercial Zyban®) e terapias de substituição de nicotina;

o) um agente para tratar disfunções erécteis, por exemplo agentes dopaminérgicos, como a apomorfina, agentes ADD/ADHD (e.g., Ritalin®, Strattera®, Concerta® and Adderall®);

p) um agente para tratar alcoolismo, como antagonistas opióides (por exemplo, naltrexona (também conhecida sob a marca comercial ReVia®) e nalmeffene), disulfiram (também conhecido sob a marca comercial Antabuse®), e acamprosato (também conhecido sob a marca comercial Campral®). Adicionalmente, podem também ser co-administrados agentes para reduzir os sintomas de privação do álcool, como as benzodiazepinas, bloqueadores beta, clonidina, carbamazepina, pregabalina, e gabapentina (Neurontin®);

g) outros agentes que sejam úteis incluindo agentes anti-inflamatórios (por exemplo, inibidores de COX-2); antidepressivos (por exemplo, cloridrato de fluoxetina (Prozac®)); agentes de melhoramento cognitivo (por exemplo, cloridrato de donepezil (Aircept®) e outros inibidores de acetilcolinesterase); agentes neuroprotetores (por exemplo, memantina); medicações antipsicóticas (por exemplo, ziprasidona (Geodon®), risperidona (Risperdal®), e olanzapina (Zyprexa®));

ou, em cada caso um seu sal farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente um transportador farmacêuticamente aceitável.

O invento também considera combinações farmacêuticas, por exemplo um kit, contendo a) um primeiro agente que é um composto do invento aqui apresentado, na forma livre ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e b) pelo menos um coagente. O kit pode conter instruções para a sua administração.

As expressões "coadministração" ou "administração combinada" ou outras semelhantes conforme se utilizam neste documento significam que se engloba a administração dos

agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e destinam-se a incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são, necessariamente, administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

A expressão "combinação farmacêutica" conforme se utiliza neste documento significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um componente ativo e inclui combinações fixas e não fixas de componentes ativos. A expressão "combinação fixa" significa que os componentes ativos, por exemplo um composto de Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. A expressão "combinação não fixa" significa que os componentes ativos, por exemplo um composto de Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente na forma de entidades separadas simultaneamente, concorrentemente ou sequencialmente, sem limites de tempo específicos, em que essa administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. Este último também se aplica a terapia de cocktail, por exemplo a administração de 3 ou mais componentes ativos.

Processos para produzir os compostos do Invento

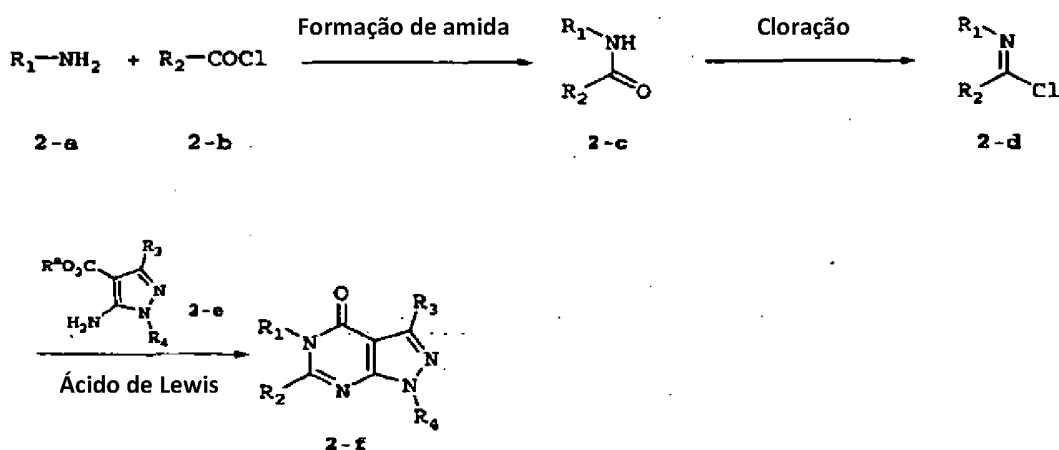
O presente invento também considera processos para a preparação de compostos do invento. Nas reações descritas, pode ser necessário proteger os grupos funcionais reativos, por exemplo os grupos hidroxil, amina, imina, tio ou carboxil, nos casos em que se pretendam esses grupos no produto final, para evitar a sua participação em reações não desejadas. Podem ser usados grupos protetores convencionais em conformidade com a prática padrão, por exemplo, ver T.W. Greene and P. G. M. Wuts em "*Protective Groups in Organic Chemistry*", John Wiley and Sons, 1991.

Nos esquemas que se seguem, os vários métodos de preparação de compostos do presente invento são ilustrativos. Qualquer especialista na matéria apreciará que esses métodos são representativos, e de modo algum inclusivos de todos os métodos de preparação dos compostos do presente invento. Os radicais nos esquemas são conforme

descrito no Resumo do Invento (*supra*). Em cada um dos esquemas reacionais a seguir, R_1 é 4-cloro-fenilo.

Uma ilustração da síntese dos compostos no presente invento de Fórmula I2 é dada no Esquema de Reação 1. Faz-se reagir uma amina **2-a** com um cloreto ácido **2-b** (ou o seu ácido carboxílico correspondente) em condições padrão de formação de amida para proporcionar **2-c**. Trata-se a amida **2-c** com reagentes de cloração, tal como o cloreto de tionilo, o cloreto de oxalilo, o tricloreto de oxifósforo, etc., para proporcionar **2-d**. Faz-se a condensação do cloreto de imidoilo **2-d** com 5-amino-4-pirazole-carboxilato **2-e** (R^a é metil ou etil) sob aquecimento na presença de um ácido de Lewis forte (por exemplo, $TiCl_4$) para proporcionar um intermediário amidina, que cicliza *in situ* para originar 1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona **2-f**. Efetuaram-se reações de acoplamento de amida em condições padrão, como as descritas em (1) M. Bodanszky et al "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlay, 2.^a edição, 1994; (2) A. R. Chamberlin, Chem. Rev. 1997, 97, 2243-66.

Esquema Reacional 1

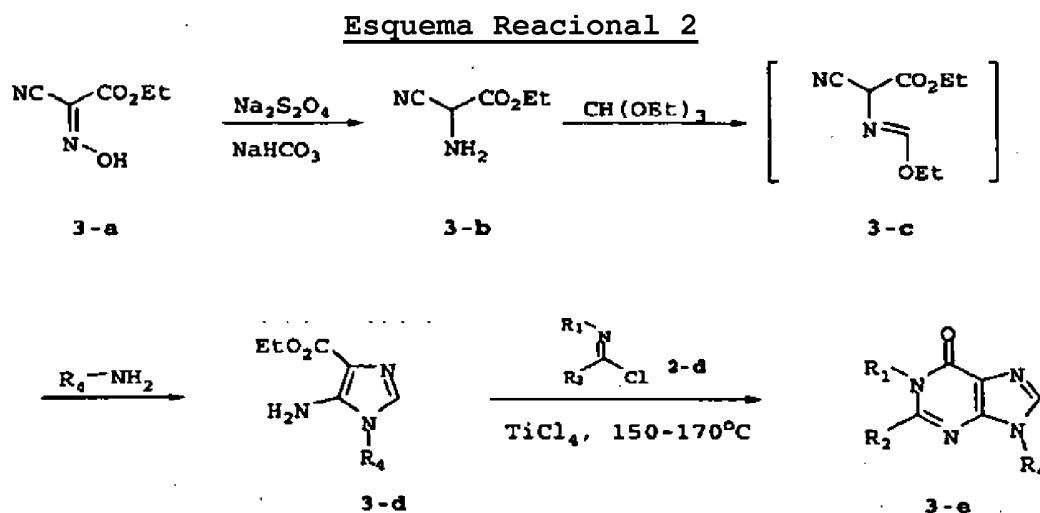


Os 5-amino-4-pirazole-carboxilatos **2-e** usados neste invento são sintetizados conforme descrito em (a) Abass, M. "Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements" (2003), 178(7), 1413-1432; (b) Beck, James R. et al J. Heterocyclic Chem. (1987), 24(3), 693-5; (c) Sunder, S. et al J. Heterocyclic Chem. (1980), 17(7), 1527-9; (d) Beck, James R. et al J. Heterocyclic Chem. (1988), 25(3), 955-8; (e) Ryckmans, T. et al Tetrahedron (1997), 53(5), 1729-1734;

(f) Organ, Michael G. *et al* J. Combi. Chem. (2003), 5(2), 118-124; (g) Kopp, M. *et al* J. Heterocyclic Chem. (2001), 38(5), 1045-1050.

No Esquema Reacional 2 é apresentada uma ilustração da síntese dos compostos no presente invento de Fórmula Ic. Efetua-se a redução de cianoglicoxilato-2-oxima de etilo **3-a** em conformidade com a literatura anterior (De Meester *et al* Heterocycl. Chem. 1987, 24, 441) para o éster de 2-cianoglicina e etilo **3-b**. Submete-se então a amina **3-b** a condensação com ortoformato de trietilo. Sem purificação, trata-se o ciano[(1-etoximetileno)amino]acetato **3-c** resultante diretamente com amina R_4NH_2 para proporcionar 5-amino-1H-imidazole-4-carboxilato **3-d**. As sínteses de composto **3-d** encontram-se também descritas em (a) Collins. M. *et al* ; Inorg. Chem. Commun. 2000, 3, 453; (b) Herr, R. *et al* ; J. Org. Chem. 2002, 67(1), 188-193; (c) Suwinski, J. *et al* ; Eur. J. Org. Chem. 2003, (6), 1080-1084.

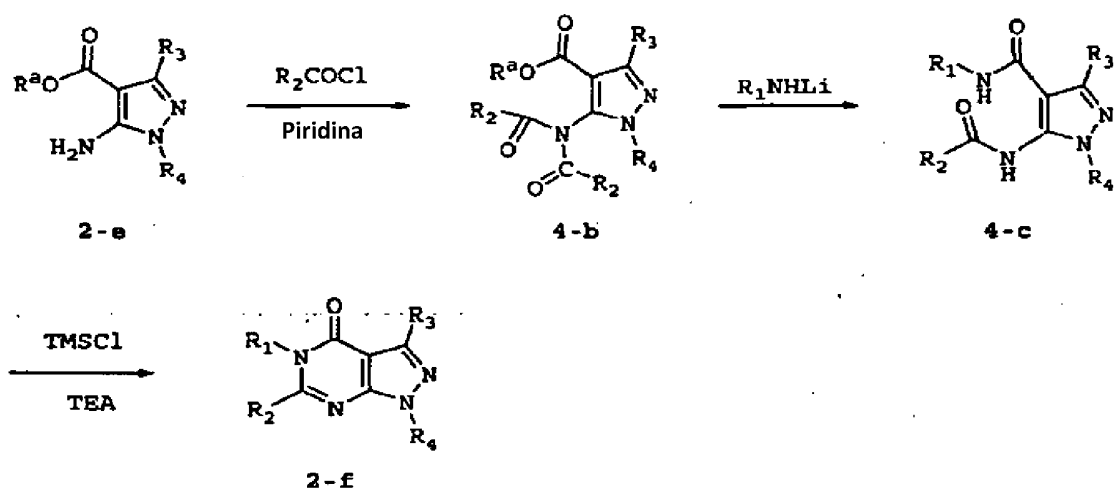
Converte-se o 5-amino-1H-imidazole-4-carboxilato **3-d** em 1,9-di-hidro-purin-6-ona **3-e** através dos procedimentos descritos no Esquema 2.



Os compostos no presente invento de Fórmula Ia podem também ser produzidos pelos procedimentos fornecidos no Esquema Reacional 3. O 5-amino-pirazole-4-carboxilato **2-e** reage com cloreto ácido $R_2(C=O)Cl$ originado o intermediário N,N-diacilado **4-b** que depois se trata com uma quantidade em excesso de amida de lítio R_1NHLi para formar o intermediário

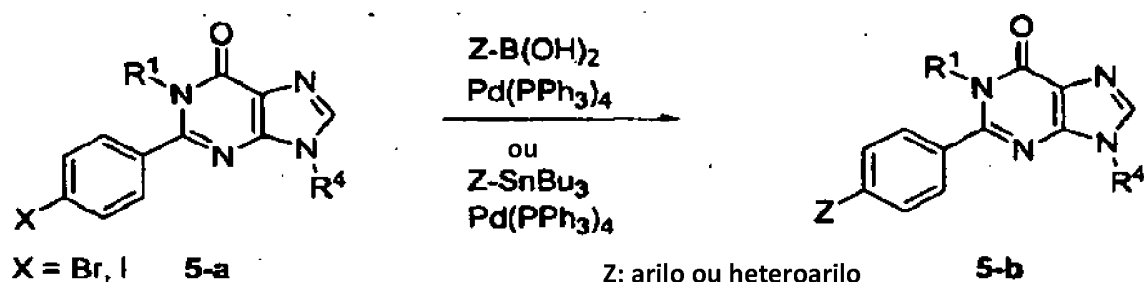
4-c (R^a é metil ou etil). O fecho do anel de **4-c** após tratamento com cloreto de trimetilsililo e trietilamina origina 1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona **2-f**. Um procedimento semelhante ao passo de formação de anel aqui usado é descrito por Miyata, K. *et al*; Patente dos E.U.A. N.º 5922866. Outros procedimentos para efetuar a conversão de composto **4-c** no composto **2-f** encontram-se descritos em (a) Brzozowski Z. *et al*; J. Med. Chem. (2002), 45(2), 430-37; (b) Zaher, H. A. *et al*; Indian J. Chem. (1974), 12(11), 1212-15.

Esquema Reacional 3



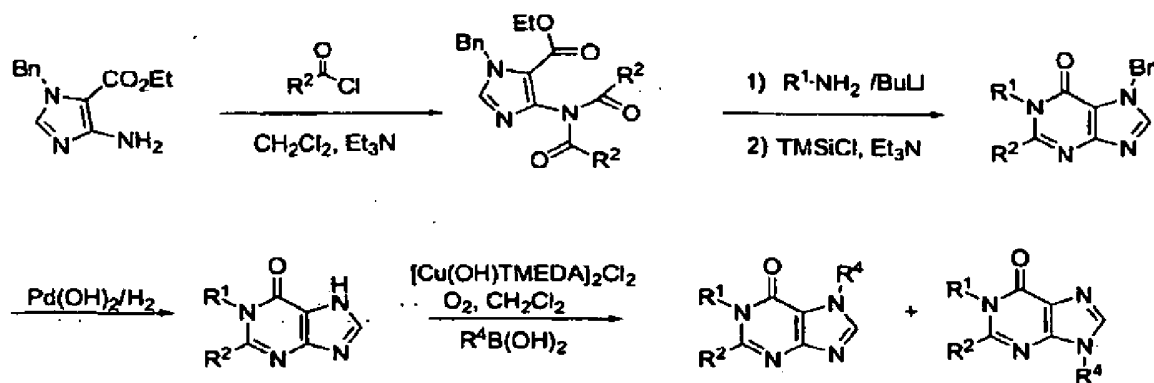
O Esquema Reacional 4 ilustra a preparação de derivados de di-arilo ou heteroaril-fenilo. Efetua-se o acoplamento de 1,9-di-hidro-purin-6-ona substituída com bromo (ou iodo) **5-a** com ácidos borónicos ou estano adequados, em condições padrão de acoplamento de Suzuki ou Stille, para formar os derivados de purinona desejados **5-b**.

Esquema Reacional 4



O Esquema Reacional 5 descreve a síntese dos compostos com vários grupos arilo ou heteroarilo R^4 através de uma reação de acoplamento cruzado catalisada por complexo de cobre modificado de ácidos arilborônicos com imidazolos desenvolvidos pelo laboratório de J. Collman (ref. Org. Lett. 2000, 2, 1233). O reagente necessário para esta síntese, 4-amino-1-benzilimidazole-carboxilato de etilo, é facilmente preparado em grande escala a partir de éster etílico de N-benzilglicina disponível comercialmente (ref. Synthesis 1995, 855).

Esquema Reacional 5



Nos Exemplos, *infra*, são fornecidas descrições detalhadas da síntese de compostos do invento.

Processos adicionais para produzir os compostos do Invento

Pode preparar-se um composto do invento na forma de um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, fazendo reagir a forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável. Em alternativa, pode preparar-se um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável de um composto do invento, fazendo reagir a forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacêuticamente aceitável. Em alternativa, podem preparar-se as formas de sal dos compostos do invento usando sais dos materiais iniciais ou intermediários.

As formas de base livre ou de ácido livre dos compostos do invento podem ser preparadas a partir do correspondente sal de adição de base ou sal de adição de ácido,

respetivamente. Por exemplo, um composto do invento numa forma de sal de adição de ácido pode ser convertido na base livre correspondente por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amónio, hidróxido de sódio, e outros do género). Um composto do invento numa forma de sal de adição de base pode ser convertido no correspondente ácido livre por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

Os compostos do invento numa forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos de compostos do invento por tratamento com um agente redutor (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenilfosfina, boro-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, ou outros do género) num solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso, ou outros do género) a temperatura de 0°C até 80°C.

Os derivados pró-drogas dos compostos do invento podem ser preparados por métodos conhecidos dos entendidos na matéria (por exemplo, para mais detalhes ver Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, as pró-drogas adequadas podem ser preparadas por reação de um composto não derivado do invento com um agente de formação de carbamilo adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo, ou outros semelhantes).

Os derivados protegidos dos compostos do invento podem ser produzidos através de meios conhecidos dos entendidos na matéria. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos protetores e à sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, *"Protecting Groups in Organic Chemistry"*, 3.^a edição, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Os compostos do presente invento podem ser preparados convenientemente ou formados durante o processo do invento, na forma de solvatos (por exemplo, hidratos). Os hidratos dos compostos do presente invento podem ser preparados convenientemente por recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/ orgânico, usando solventes orgânicos como a dioxina, tetra-hidrofurano ou metanol.

Os compostos do invento podem ser preparados sob a forma de estereoisómeros individuais fazendo reagir uma mistura racémica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par diastereoisomérico dos compostos, separando os diastereoisómeros e recuperando os enantiómeros opticamente puros. Embora a resolução dos enantiómeros possa ser efetuada usando derivados diastereoisómeros covalentes dos compostos do invento, preferem-se os complexos dissociáveis (por exemplo, sais diastereoisómeros cristalinos). Os diastereoisómeros possuem propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser separados facilmente aproveitando a vantagem dessas diferenças. Os diastereoisómeros podem ser separados por cromatografia, ou de preferência, por técnicas de separação/resolução baseadas em diferenças na solubilidade. O enantiómero opticamente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por qualquer meio prático que não resulte em racemização. Em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, *"Enantiomers, Racemates and Resolutions"*, John Wiley & Sons, Inc., 1981, pode ser encontrada uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis na resolução de estereoisómeros de compostos a partir da sua mistura racémica.

Em resumo, os compostos de Fórmula I podem ser produzidos por um processo que envolve:

- (a) o constante no Esquema reacional 1, 2, 3, 4 ou 5; e
- (b) opcionalmente, a conversão de um composto do invento num sal farmaceuticamente aceitável;
- (c) opcionalmente, a conversão de uma forma de sal de um composto do invento numa forma não salina;
- (d) opcionalmente, a conversão de uma forma não oxidada de um composto do invento num N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- (e) opcionalmente, a conversão de uma forma N-óxido de um composto do invento na sua forma não oxidada;

(f) opcionalmente, a resolução de um isómero individual de um composto do invento a partir de uma mistura de isómeros;

(g) opcionalmente, a conversão de um composto não derivado do invento num derivado pró-droga farmacologicamente aceitável; e

(h) opcionalmente, a conversão de um derivado pró-droga de um composto do invento na sua forma não derivada.

Na medida em que a produção de reagentes não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados de forma análoga aos métodos conhecidos na especialidade ou conforme divulgado nos Exemplos a seguir.

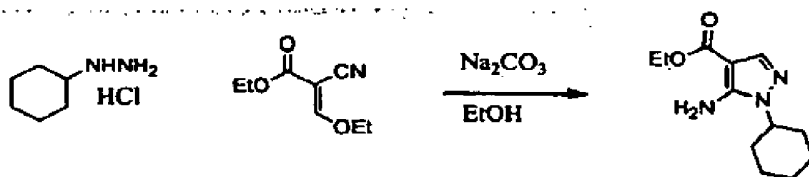
Qualquer entendido na matéria verificará que as transformações anteriores são apenas representativas dos métodos de preparação dos compostos do presente invento, e que podem ser igualmente usados outros métodos bastante conhecidos.

EXEMPLOS

O presente invento é ainda exemplificado, mas não limitado, pelos seguintes Exemplos que ilustram a preparação de compostos do invento.

Referência 1

Preparação de Éster de etilo do ácido 5-amino-1-ciclo-hexil-1H-pirazole-4-carboxílico



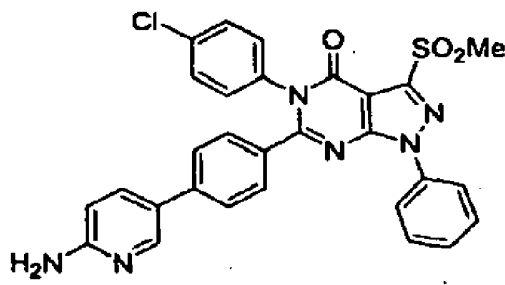
Num balão de vidro de fundo redondo, adiciona-se cloridrato de ciclo-hexil-hidrazina (4,5 g, 30 mmol), éster de etilo do ácido 2-ciano-3-etoxi-acrílico (5,1 g, 30 mmol),

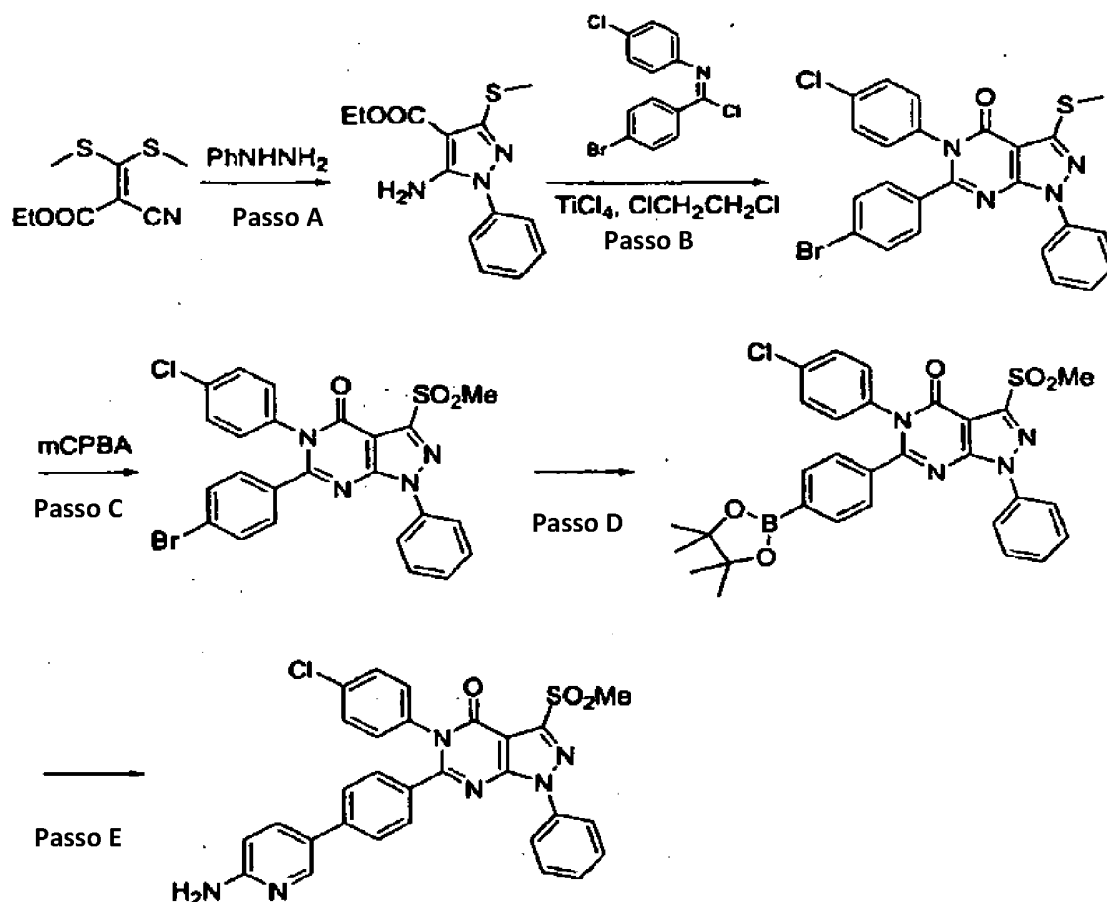
bicarbonato de sódio (2,6 g, 30,9 mmol) e 40 ml de etanol. Aquece-se a mistura até 80°C durante 1 hora, arrefece-se até à temperatura ambiente e concentra-se. Dissolve-se o resíduo em clorofórmio e lava-se com água, seca-se sobre sulfato de sódio. Após a remoção do solvente, efetua-se a recristalização do sólido a partir de acetato de etilo:

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7,40 (1H, s), 4,77 (2H, s largo), 4,05 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,50 (1H, m), 1,61-1,71 (6H, m), 1,50 (1H, m), 1,02-1,21 (3H, m), 1,11 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

Exemplo 2

6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona





Passo A: Adiciona-se fenil-hidrazina (2,28 ml, 23,0 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 2-ciano-3,3-bis-metilsulfanil-acrílico (5,00 g, 23,0 mmol) em etanol seco (100 ml). Aquece-se a mistura reacional até ao refluxo durante 2h antes da remoção do solvente. Efetua-se a recristalização do sólido resultante a partir de EtOH (20 ml) para proporcionar o éster de etilo do ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico na forma de um produto sólido branco;

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 278,1, encontrado 278,1.

Passo B: Aquece-se a 80°C , durante 2h, uma mistura de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (1,14 g, 3,67 mmol) em SOCl_2 (4,5 ml) antes da remoção do SOCl_2 sob vácuo. Dissolve-se em dicloroetano anidro (18 ml) o intermediário cloreto de imidoílo resultante e transfere-se para um tubo fechado. Após a adição de éster de etilo do ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico (1,12 g, 4,04 mmol) e de TiCl_4 (0,80 ml, 7,3 mmol), fecha-se o tubo

reacional e aquece-se a 150°C durante a noite. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, verte-se a mistura reacional em água (200 ml) e efetua-se a extração com clorofórmio (3× 100 ml). Combinam-se as camadas orgânicas, lavam-se com salmoura, secam-se sobre MgSO₄, concentram-se, e purificam-se por cromatografia em sílica gel para proporcionar 6-(4-bromofenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-metilsulfanil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona na forma de um produto sólido branco;

HPLC-MS calculado para C₂₄H₁₆BrClN₄O₃S (M+H⁺) 523,0; encontrado 523,0.

Passo C: Adiciona-se *m*CPBA (1,28 g, 5,73 mmol) a uma solução de 6-(4-bromofenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-metilsulfanil-1-fenil-1,5-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1,00 g, 1,91 mmol) em CH₂Cl₂ (7,5 ml). Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite antes da remoção do solvente. Aceita-se o resíduo em solução aquosa saturada de NaHCO₃ e filtra-se. Lava-se o precipitado com água, uma pequena quantidade de EtOAc, e seca-se ao ar para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona bruta na forma de um produto sólido branco, que se utiliza no passo a seguir sem outra purificação;

HPLC-MS calculado para C₂₄H₁₆BrClN₄O₃S (M+H⁺) 555,0; encontrado 555,0.

Passo D: Purga-se, com azoto, um tubo de reação carregado com 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (900 mg, 1,62 mmol), bis(pinacolato)diboro (473 mg, 1,86 mmol), KOAc (477 mg, 4,86 mmol), e Pd(dppf)₂Cl₂ (66,1 mg, 0,08 mmol). Adiciona-se, via seringa, DMF anidro (10 ml). Aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2h, arrefece-se até à temperatura ambiente, verte-se para água (100 ml), e efetua-se a extração com EtOAc (3 × 100 ml). Lava-se a fase orgânica combinada com salmoura, seca-se sobre MgSO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia em sílica gel para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona na forma de um produto sólido branco;

HPLC-MS calculado para $C_{30}H_{28}BClN_4O_5S$ ($M+H^+$) 603,2, encontrado 603,2.

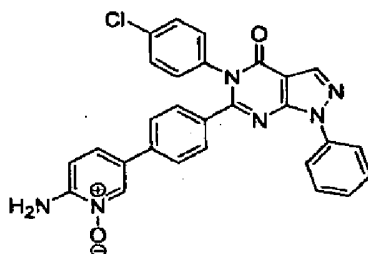
Passo E: Purga-se, com azoto, um tubo de reação carregado com 5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (200,0 mg, 0,332 mmol), 2-amino-5-bromopiridina (114,8 mg, 0,664 mmol), CS_2CO_3 (162,1 mg, 0,498 mmol), e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (54,2 mg, 0,066 mmol). Adiciona-se, via seringa, DMF anidro (3,3 ml). Aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2h, arrefece-se até à temperatura ambiente, verte-se para água (30 ml) e EtOAc (30 ml). Separa-se o sólido insolúvel por filtração e separam-se as duas camadas do filtrado. Efetua-se a extração da camada aquosa com EtOAc (2 × 30 ml). Lava-se a fase orgânica combinada com salmoura, seca-se sobre $MgSO_4$, concentra-se, e purifica-se por HPLC de fase reversa para proporcionar 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona na forma de um produto sólido amarelo claro;

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,21 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,22 (largo, 2H), 3,55 (s, 3H);

HPLC-MS calculado para $C_{29}H_{21}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 569,1; encontrado 569,1.

Exemplo 3

6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Prepara-se a 6-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona conforme descrito no Exemplo 2 (Passos B, D e E),

usando éster de etilo do ácido 5-amino-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico comercialmente disponível em vez de éster de etilo do ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico;

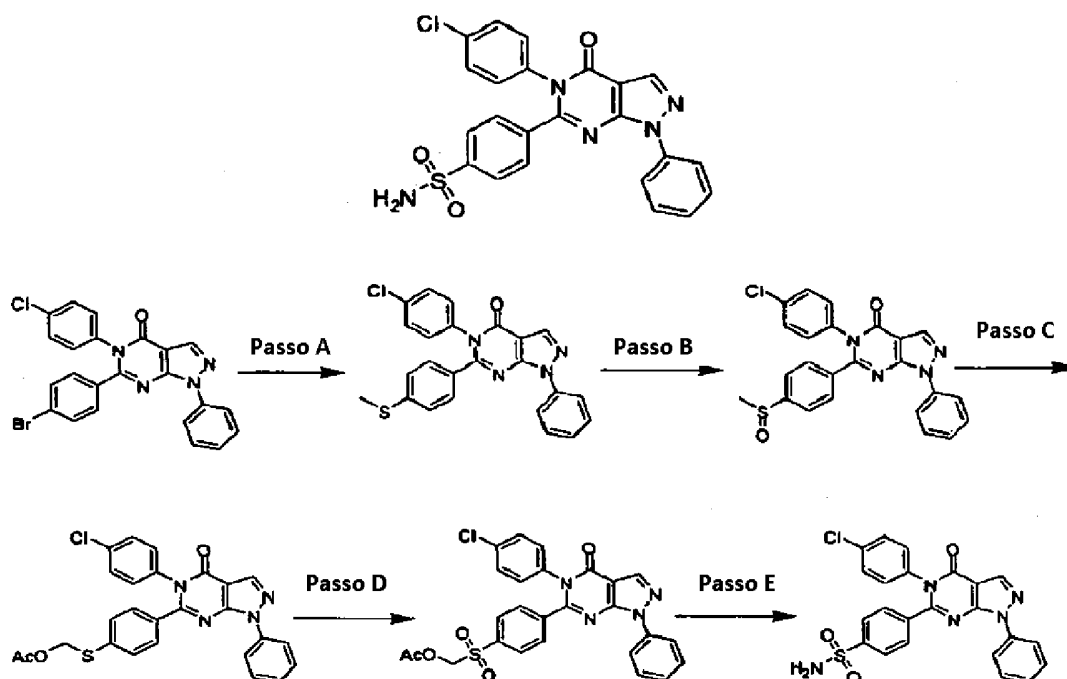
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 4,72 (largo, 2H);

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 491,1; encontrado 491,1.

Adicionou-se *m*CPBA (23,3 mg, 0,104 mmol) e NaHCO_3 (17,5 mg, 0,208 mmol) a uma solução de 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (30,0 mg, 0,061 mmol) em CH_2Cl_2 (0,6 ml). Agita-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante a noite antes de se aceitar em solução aquosa de Na_2HSO_3 a 10% (5 ml) e se efetuar a extração com EtOAc (3× 5 ml). Lava-se com solução aquosa saturada de NaHCO_3 a camada orgânica combinada, concentra-se, e purifica-se por TLC preparativa para proporcionar 6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona na forma de um produto sólido amarelo;

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,35 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,38-7,33 (m, 6H), 7,12 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,79 (largo, 2H);

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 507,1; encontrado 507,1.

Exemplo 5**4-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-benzenossulfonamida**

Passo A: Adiciona-se tiometóxido de sódio (0,55 g, 7,84 mmol) a uma solução de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2,50 g, 5,23 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (20 ml) e agita-se a mistura resultante a 80°C. Após 1,5 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Passo B: A uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metilsulfanil-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2,10 g, 4,72 mmol) em diclorometano seco (36 ml) e metanol (12 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperóxido de magnésio (1,16 g, 2,36 mmol) a 0°C e agita-se a mistura resultante durante 3 h àquela temperatura. Extingue-se a mistura reacional com a adição de solução de bicarbonato de sódio a 10% e efetua-se a extração com diclorometano (3×). Seca-se (Na_2SO_4) e concentra-se a parte orgânica separada. Purifica-se o produto bruto por

cromatografia de coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metanossulfinil-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Passo C: A uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-6-(4-metanossulfinil-fenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1,20 g, 2,60 mmol) em anidrido acético seco (12 ml), adiciona-se acetato de sódio (0,800 g, 9,76 mmol) e aquece-se a mistura resultante até ao refluxo. Após 5 h, concentra-se a mistura de reação. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-feniltio)metilo.

Passo D: A uma solução de acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)feniltio)metilo (1,00 g; 1,98 mmol) em diclorometano seco (30 ml) e metanol (10 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxiftalato de magnésio (1,08 g, 2,18 mmol) a 0°C e agita-se a mistura resultante durante 18 h à temperatura ambiente. Depois, extingue-se a mistura reacional com a adição de solução de bicarbonato de sódio a 10% e efetua-se a extração com diclorometano (3×). Seca-se (Na₂SO₄) e concentra-se a parte orgânica separada. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)metilo.

Passo E: A uma suspensão de acetato de (4-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenilsulfonil)metilo (0,83 g, 1,55 mmol) em metanol seco (30 ml), adiciona-se acetato de sódio (1,01 g, 12,41 mmol) com agitação. Após 15 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se carbonato de potássio seco (0,599 g, 4,35 mmol) e continua-se com a agitação durante 1,5 h. A seguir, adiciona-se ácido de hidroxilamina-O-sulfónico (0,701 g, 6,20 mmol) com agitação. Após 2 h, verte-se a mistura de reação para uma mistura de solução saturada de bicarbonato de sódio - acetato de etilo. Efetua-se a extração da parte aquosa com acetato de etilo (3×). Seca-se

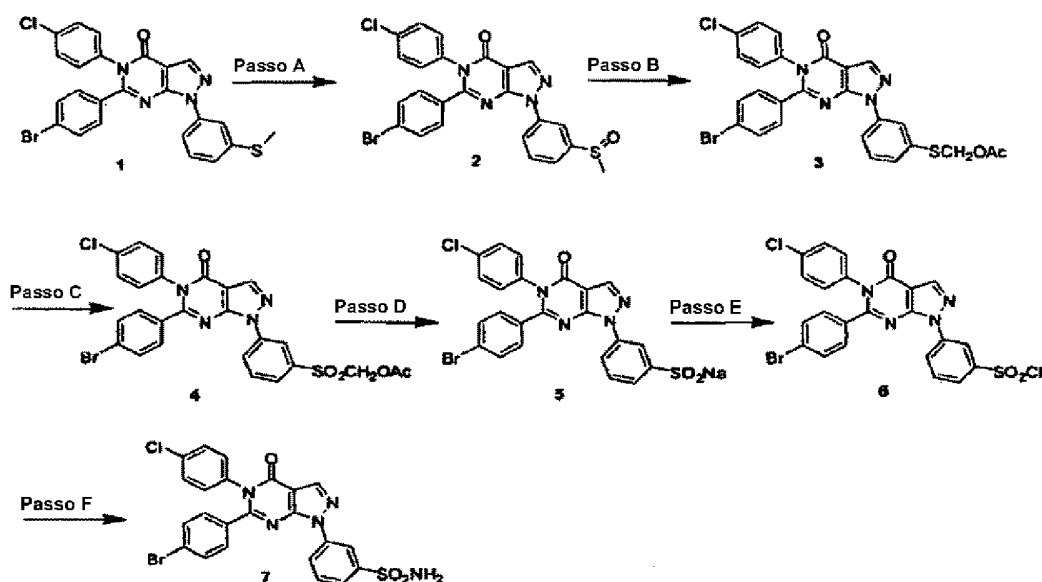
(Na_2SO_4) e concentra-se a parte orgânica combinada. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de HPLC preparativa para proporcionar 4-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-1-fenil-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-benzenossulfonamida.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (m, 2H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 478,1; encontrado 478,0.

Exemplo 6

3-(6-(4-Bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida



Passo A: A uma solução agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1, preparada como descrito no exemplo 51; 5,0 g, 9,55 mmol) em metanol (24 ml), diclorometano (72 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxiftalato de magnésio (2,89 g, 4,67 mmol) a 0°C. Agita-se a mistura resultante à mesma temperatura durante 1h. Extingue-se a mistura reacional com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica em Na_2SO_4 , concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia

de coluna para proporcionar 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2).

Passo B: A uma solução de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (2; 5,00 g; 9,26 mmol) em anidrido acético (45 ml), adiciona-se acetato de sódio (2,85 g, 34,7 mmol) e depois aquece-se a mistura resultante ao refluxo durante 5 h. Concentra-se a mistura reacional até obter um resíduo seco e aceita-se em acetato de etilo, lava-se com solução de bicarbonato de sódio a 10%. Lava-se a camada orgânica com salmoura, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar éster de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil-sulfanil-metilo de ácido acético (3).

Passo C: A uma solução agitada de éster de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil-sulfanil-metilo de ácido acético (3; 5,2 g; 8,93 mmol) em metanol (50 ml), diclorometano (150 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperóxido de magnésio (4,86 g, 9,83 mmol) a 0°C. Agita-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 2 h. Extingue-se a reação com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio, e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna para proporcionar éster de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzeno-sulfonil-metilo de ácido acético (4).

Passo D: A uma solução agitada de éster de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzeno-sulfonil-metilo de ácido acético (17,5 g; 8,14 mmol) em metanol (25 ml), tetra-hidrofurano (50 ml), adiciona-se solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (8,12 ml) a 0°C. Agita-se a mistura reacional àquela temperatura durante 1,5 h. Depois, concentra-se até obter um resíduo seco. Efetua-se uma co-evaporação com tolueno para eliminar os vestígios de solvente. Aceita-se o sal sulfinato obtido (5) no passo seguinte sem outra purificação.

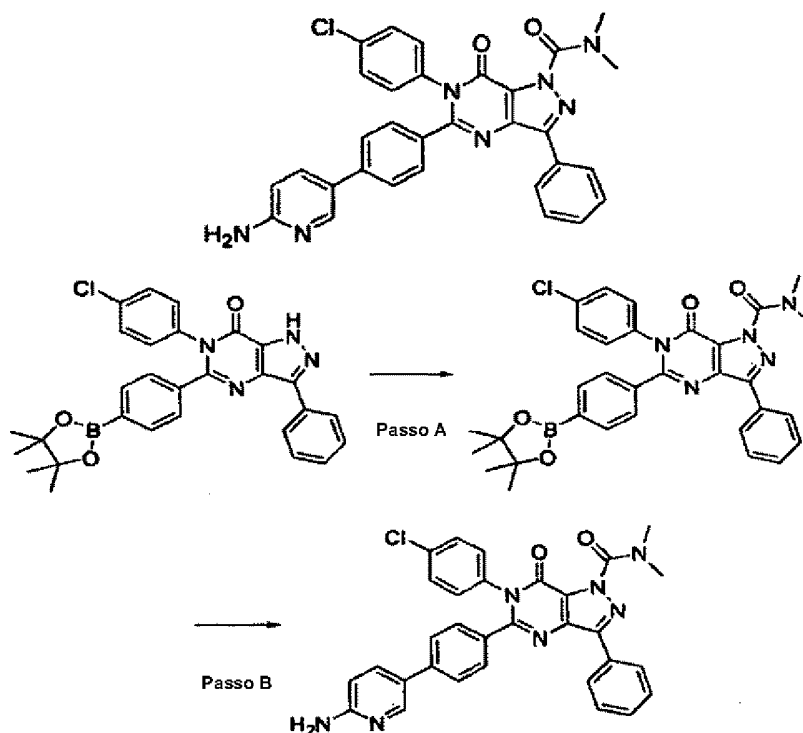
Passo E: A uma solução agitada de sal sulfinato (5; 2,5 g; 4,43 mmol) em diclorometano (60 ml), adiciona-se cloreto de sulfurilo (0,658 g, 4,87 mmol) a 0°C. Agita-se a mistura reacional àquela temperatura durante 1,5 h. A seguir, dilui-se a mistura reacional com água e diclorometano. Secam-se as camadas orgânicas separadas, e concentram-se para proporcionar o produto cloreto de sulfonilo (6).

Passo F: A uma solução agitada de cloreto de sulfonilo (6; 2,3 g; 3,99 mmol) em tetra-hidrofurano seco (60 ml), adiciona-se solução aquosa de amônia (8 ml; 25% em água) a 0°C. Agita-se a mistura reacional àquela temperatura durante 45 minutos. A seguir, dilui-se a mistura reacional com água e diclorometano. Secam-se as camadas orgânicas separadas, e concentram-se para proporcionar a 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida (7).

HPLC-MS calculado para $C_{23}H_{15}BrClN_5O_3S$ ($M+H^+$) 558,0; encontrado 557,9.

Exemplo 7

Dimetilamida do ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico



Prepara-se 6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona conforme descrito no Exemplo 2 (Passos B e D), usando éster de etilo do ácido 4-amino-5-fenil-2H-pirazole-3-carboxílico (Rochais, C.; Lisowski, V.; Dellemagne, P.; Rault, S. Tetrahedron Letters 2004, 45, 6353.) em vez de éster de etilo do ácido 5-amino-3-metilsulfanil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico;

HPLC-MS calculado para $C_{29}H_{26}BClN_4O_3$ ($M+H^+$) 525,2; encontrado 525,2.

Passo A: A uma solução de 6-(4-cloro-fenil)-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (100,0 mg, 0,191 mmol) em piridina anidra (1,0 ml) adiciona-se cloreto de dimetilcarbamil (87,4 μ l, 0,953 mmol). Aquece-se a mistura reacional a 80°C durante a noite antes da remoção do solvente. Aceita-se o resíduo em água (10 ml) e efetua-se a extração com EtOAc (3 $\times$ 10 ml). Lava-se a camada orgânica combinada com salmoura, concentra-se, e purifica-se por cromatografia em sílica gel para proporcionar dimetilamida do ácido 6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-6,7-di-hidro-

pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico na forma de um produto sólido branco;

HPLC-MS calculado para $C_{32}H_{31}BClN_5O_4$ ($M+H^+$) 596,2; encontrado 596,2.

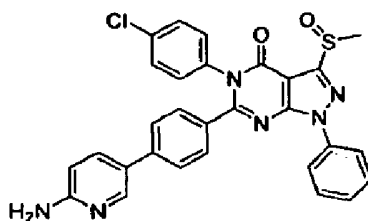
Passo B: Prepara-se dimetilamida do ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico na forma de um produto sólido branco seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2 (Passo E);

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,43 (d, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51-7,38 (m, 7H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,58 (largo, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (s, 3H);

HPLC-MS calculado para $C_{31}H_{24}ClN_7O_2$ ($M+H^+$) 562,2; encontrado 562,2.

Exemplo 10

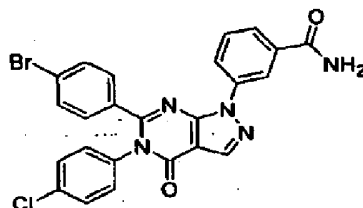
6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfinil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona



Prepara-se o composto do título segundo o descrito no Exemplo 2 (excetuando apenas a utilização de 1,25 equivalentes de mCPBA no Passo C) na forma de um produto sólido, amarelo claro;

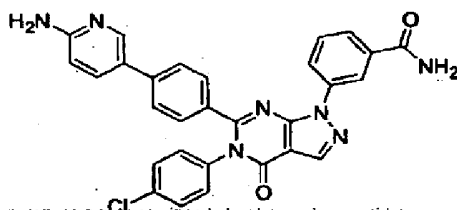
^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,41-7,34 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 4,68 (largo, 2H), 3,25 (s, 3H);

HPLC-MS calculado para $C_{29}H_{21}ClN_6O_2S$ ($M+H^+$) 553,1; encontrado 553,1.

Exemplo 12**3-[6-(4-Bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida**

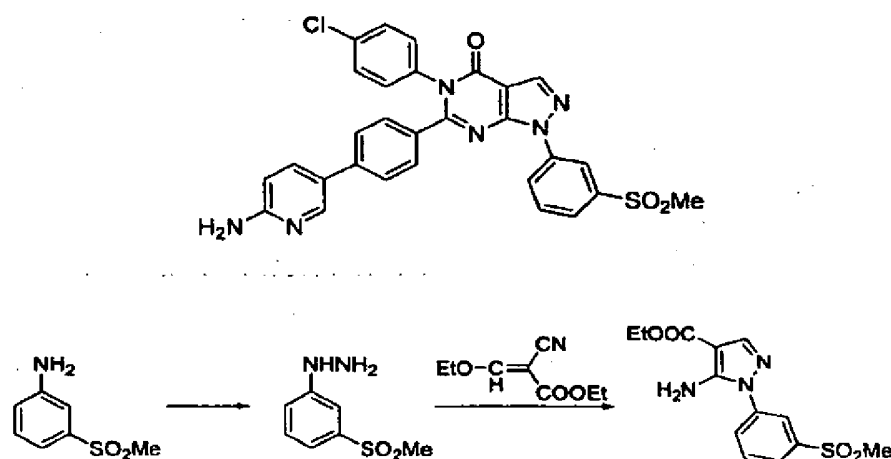
Trata-se com SOCl_2 (1 ml) a 60°C , durante 2 horas, ácido 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzóico (60 mg, 0,11 mmol) e depois arrefece-se até à temperatura ambiente. Remove-se o excesso de SOCl_2 sob vácuo e dissolve-se o resíduo em CH_2Cl_2 (1 ml) anidro e adiciona-se gota a gota numa solução de NH_4OH (5ml) com agitação vigorosa. Concentra-se a mistura resultante e purifica-se por LC/MS para proporcionar o composto do título.

HPLC-MS calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 520,0; encontrado: 520,0.

Exemplo 13**3-[6-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida**

Pode sintetizar-se 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida a partir de 3-[6-(4-bromofenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida, seguindo o método descrito no Exemplo 2, passo D e passo E.

HPLC-MS calculado $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 534,1; encontrado: 534,1

Exemplo 14**6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona**

A uma suspensão de cloridrato de 3-metilsulfonil-anilina (1,00 g, 4,82 mmol) em HCl concentrado (3,2 ml) adiciona-se uma solução de NaNO_2 (0,39 g, 5,65 mmol) em água (1,6 ml) a 0°C. Agita-se a mistura reacional a 0°C durante 30 minutos antes de se adicionar uma solução de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,72 g, 12,1 mmol) em HCl concentrado (3,2 ml) e água (0,8 ml). Agita-se a mistura reacional a 0°C durante mais uma hora antes de se basificar lentamente com solução aquosa 12 N de NaOH, seguido de extração com EtOAc. Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre MgSO_4 , e evapora-se sob vácuo para proporcionar (3-metanossulfonil-fenil)-hidrazina bruta.

Aquece-se a 80°C, durante 2 h, uma solução da (3-metanossulfonil-fenil)-hidrazina bruta anterior (0,86 g, 4,6 mmol) e (etoximetileno)cianoacetato de etilo (0,78 g, 4,6 mmol) em EtOH (23 ml), antes da remoção do solvente. Purifica-se o resíduo por cromatografia em sílica gel para proporcionar éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico na forma de um sólido amarelo claro;

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 310,1; encontrado 310,1.

Prepara-se 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona conforme descrito no Exemplo

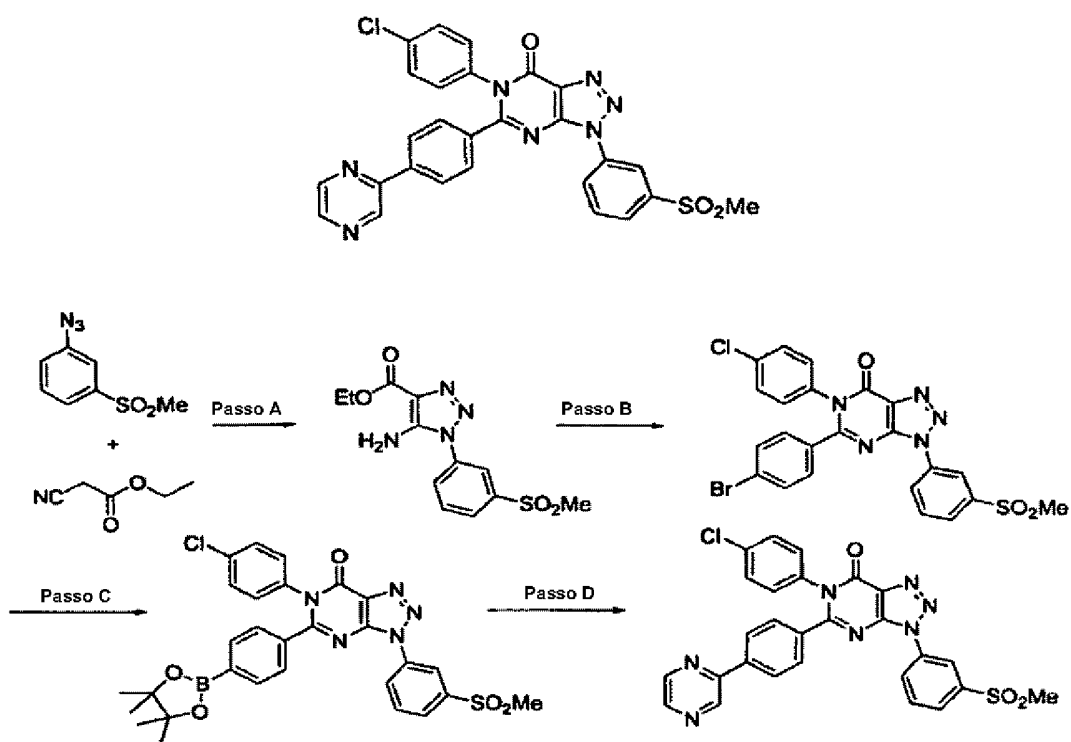
2 (Passos B, D e E), usando éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico em vez de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-1-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico;

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 3,12 (s, 3H);

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 569,1; encontrado 569,1.

Exemplo 15

6-(4-Cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-ona



Passo A: A uma solução de NaOEt (3,57 mmol) em EtOH (2 ml), acabada de preparar, adiciona-se cianoacetato de etilo (444 mg, 3,93 mmol) a 0°C . Após agitação a 0°C durante 10 minutos, adiciona-se azidobenzene (541 mg em 3 ml de EtOH, 2,75 mmol, preparada em conformidade com o método referido por M. Kurumi et al. Heterocycles. 2000, 53, 2809).

Após a adição, deixa-se aquecer lentamente a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 14 h. Trata-se então a mistura com água (30 ml) e efetua-se a extração com EtOAc (3× 30 ml). Concentram-se os extratos combinados e purificam-se por cromatografia flash em coluna (sílica gel, 0%~5% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico na forma de um sólido branco.

HPLC-MS calculado para C₁₂H₁₄N₄O₄S (M+H⁺): 311,1; encontrado: 311,1.

Passo B: Aquece-se até 150°C, durante 14 h, uma mistura de éster de etilo de ácido 5-amino-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxílico (310 mg, 1 mmol), cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo (1,2 mmol) e TiCl₄ (2 mmol) em dicloroetano anidro (5 ml). Após arrefecimento até à temperatura ambiente, dilui-se a mistura com CH₂Cl₂ (20 ml) e trata-se com água (30 ml). Recolhe-se o sólido por filtração e lava-se com MeOH (5 ml) para proporcionar a 5-(4-bromo-fenil)-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]-pirimidin-7-ona bruta na forma de um sólido amarelo que se usa no passo a seguir sem outra purificação.

Passo C: A uma solução de 5-(4-bromo-fenil)-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona bruta (120 mg, 0,216 mmol) em DMF (1,5 ml) adiciona-se bis(pinacolato)diboro (76 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (17,6 mg, 0,02 mmol) e KOAc (64 mg, 0,65 mmol). Efetua-se a desgaseificação da mistura reacional e aquece-se a 80°C sob atmosfera de N₂ durante 1 hora. Após arrefecimento da mistura reacional, verte-se em água (15 ml) e efetua-se a extração com EtOAc (3× 10 ml). Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com salmoura (20 ml) e secam-se (MgSO₄). Após a remoção do agente exsiccador e do solvente, purifica-se o resíduo por cromatografia flash em coluna (sílica gel, 0%~60%EtOAc/hexano) para proporcionar o produto desejado 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona na forma de um sólido castanho.

Passo D: Efetua-se a carga de um tubo de reação com 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-ilfenil)]-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona (32 mg, 0,053 mmol), 2-cloropirizina (12,1 mg, 0,106 mmol), Cs_2CO_3 (34,5 mg, 0,106 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,5 mg, 0,005 mmol), cloreto de 1,3-bis-(2,6-di-isopropil-fenil)-3H-imidazol-1-ium (4,7 mg, 0,011 mmol) e 1,4-dioxano anidro (0,5 ml). Efetuou-se cuidadosamente a desgaseificação da mistura ligando alternadamente o frasco a vácuo e N_2 por três vezes. Aquece-se então a 90°C , durante 16 h, a mistura reacional vermelha escura. Depois, arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e trata-se com H_2O (10 ml). Usa-se EtOAc para a extração (3×3 ml). Concentram-se sob vácuo os extratos combinados e purificam-se por LC/MS preparativa para proporcionar o composto do título.

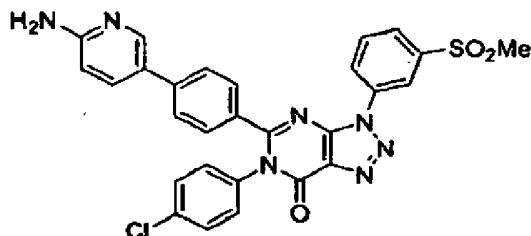
^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 9,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55-8,60 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,14 (s, 1H).

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 477,1; encontrado: 477,1.

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 556,1; encontrado: 556,1.

Exemplo 16

5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona



Pode-se preparar 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona a partir de 6-(4-cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,6-di-hidro-

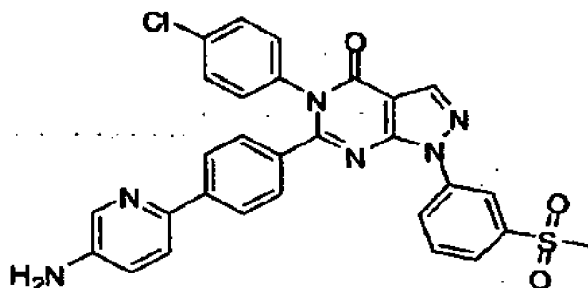
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona seguindo o método descrito no Exemplo 2, passo E.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 8,89 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 7,58-7,64 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 3,22 (s, 1H).

HPLC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 570,1; encontrado: 570,1.

Exemplo 19

6-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona



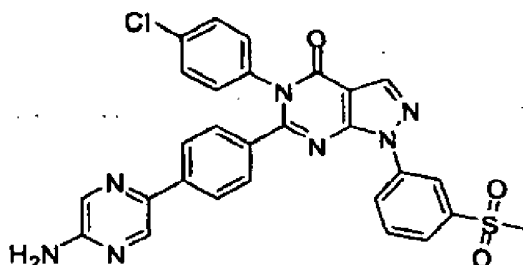
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (preparada como descrito no exemplo 51, 0,60 g, 1,0 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,26 g, 1,5 mmol), carbonato de cério (0,648 g, 1,99 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,073 g, 0,099 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se então a mistura reacional a 100°C durante 12 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e diluiu-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 x). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metano-sulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,94 (m, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 7,68-7,75 (m, 5H), 7,34-7,39 (m, 4H), 3,19 (s, 3H);

LC-MS calculado para $C_{29}H_{21}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 569,1; encontrado 569,0.

Exemplo 20

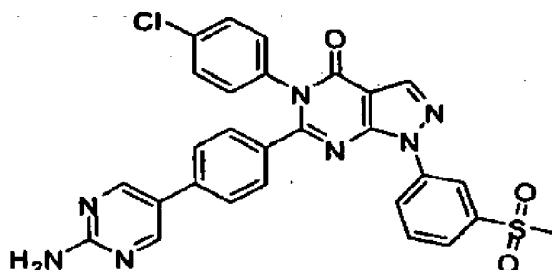
6-[4-(5-Amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (preparada como descrito no exemplo 51, 0,50 g, 0,83 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopirazina (0,216 g, 1,24 mmol), carbonato de cézio (0,540 g, 1,66 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,060 g, 0,082 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se então a mistura reacional a 100°C durante 24 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60-120 mesh) para proporcionar 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,05 (largo, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,01 (s, 3H);

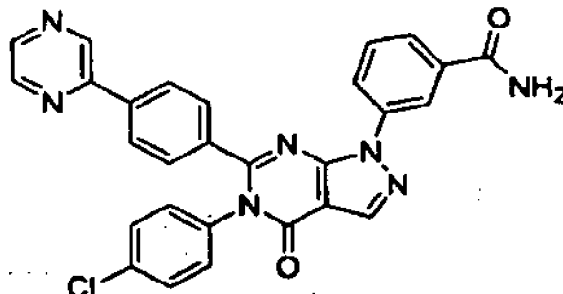
LC-MS calculado para $C_{28}H_{20}ClN_7O_3S$ 570,1 ($M+H^+$); encontrado 570,1.

Exemplo 22**6-[4-(2-Amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona**

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (preparada como descrito no exemplo 51, 0,90 g, 1,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopirimidina (0,388 g, 2,23 mmol), carbonato de cézio (0,97 g, 2,98 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,109 g, 0,149 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se então a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60-120 mesh) para proporcionar 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (T-468).

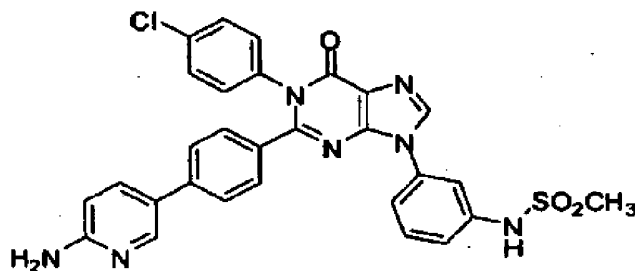
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (largo, 3H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 6H), 7,16 (d, 2H), 5,31 (largo, 2H), 3,13 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 570,1.

Exemplo 23**3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-benzamida**

Pode-se sintetizar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida a partir de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida (exemplo 12) seguindo o método descrito no Exemplo 15, passo C e passo D.

HPLC-MS calculado $C_{28}H_{18}ClN_7O_2$ ($M+H^+$): 520,1; encontrado: 520,1.

Exemplo 24**N-{3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida**

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no exemplo 26, 0,700 g, 1,13 mmol) em N,N-dimetil-formamida (15 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,290 g, 1,69 mmol), carbonato de cézio (0,740 g, 2,26 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,040 g, 0,056 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon

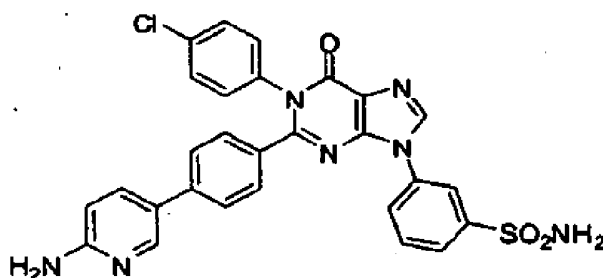
durante 0,5 h. Aquece-se então a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar N-{3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida, na forma de um sólido amarelo.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,55 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,0 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 584,1; encontrado 583,9.

Exemplo 25

3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida



Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 31, usada sem purificação, 2,00 g, 3,59 mmol) em N,N-dimetilformamida (60 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (1,09 g, 4,31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,29 g, 0,36 mmol), acetato de potássio (1,00 g, 10,77 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se

por cromatografia de coluna para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida.

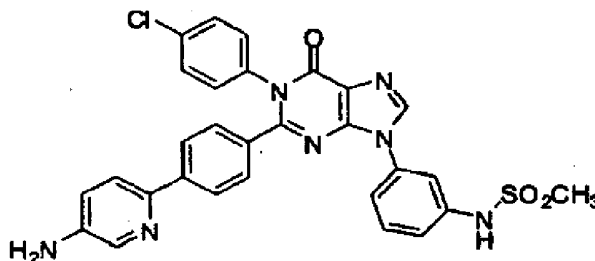
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (0,300 g, 0,496 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 ml). A seguir, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,128 g, 0,745 mmol), carbonato de cézio (0,323 g, 0,993 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,036 g, 0,049 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Depois, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzeno-sulfonamida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 10H), 6,47 (d, 1H), 6,15 (largo, 1H);

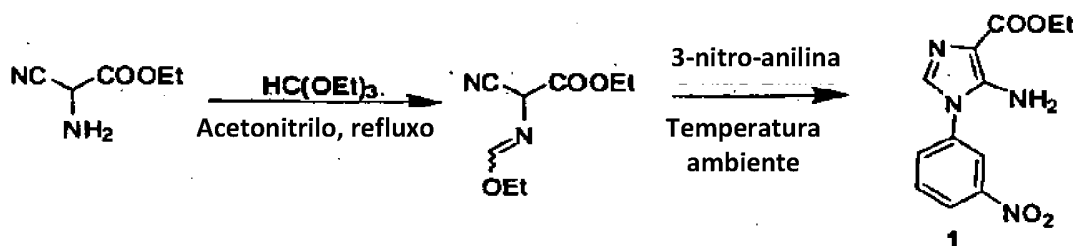
LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 570,2.

Exemplo 26

N-{3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida

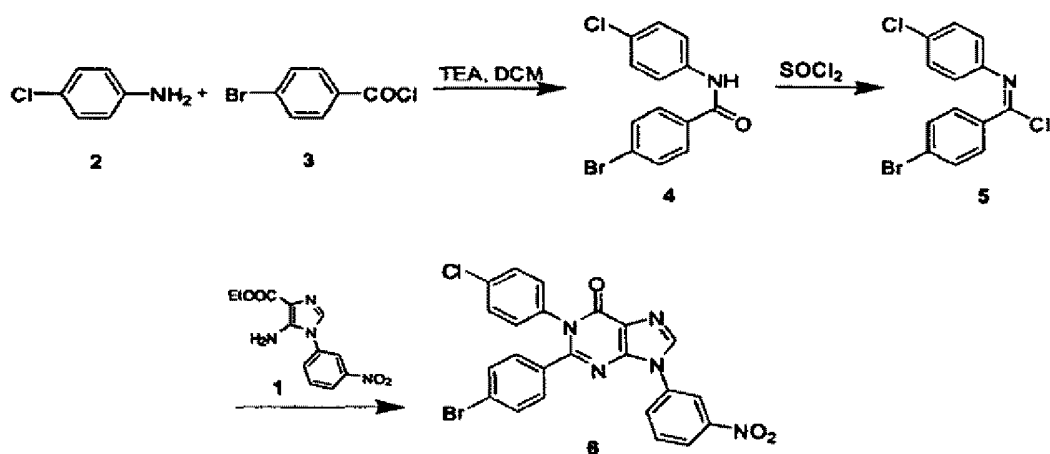


Preparação de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico:



Aquece-se, ao refluxo, durante 45 minutos, uma solução de éster de etilo do ácido amino-ciano-acético (17,06 g, 133,3 mmol) e ortoformato de trietilo (19,7 g, 133,3 mmol) em acetonitrilo (175 ml). Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e adiciona-se 3-nitroanilina (18,4 g, 133,3 mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 12 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de coluna para proporcionar o produto na forma de um sólido amarelo claro (**1**).

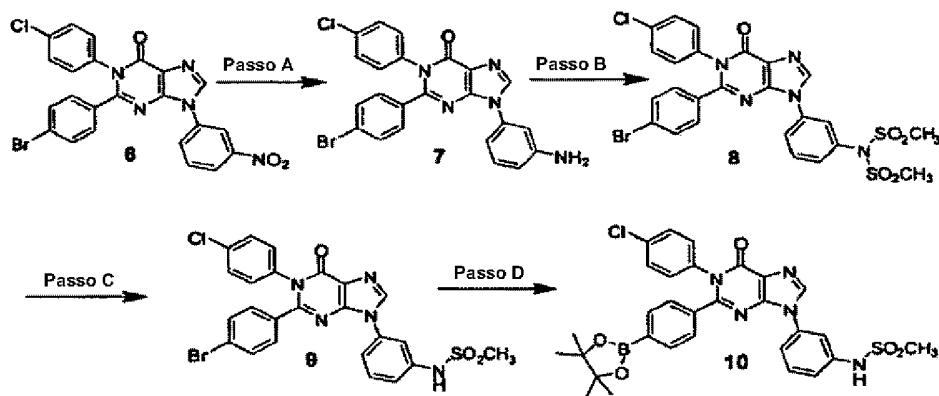
Preparação de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-nitro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona:



Prepara-se a 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (**4**) usada pelo seguinte procedimento. Adiciona-se trietilamina (83,2 ml, 597,0 mmol) a uma solução de 4-cloroanilina (**2**, 66,0 g, 517,4 mmol) e cloreto de 4-bromobenzoilo (**3**, 109,0 g, 497,5 mmol) em diclorometano (1200 ml). Depois, deita-se a mistura reacional em solução de hidróxido de sódio 0,05 N e agita-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 1 h. Filtra-se o sólido formado e lava-se bem com água. Seca-se sob vácuo e utiliza-se no passo posterior.

Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (13,39 g, 43,2 mmol) e cloreto de tionilo (100 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo com tolueno (100 ml). Adiciona-se então uma solução de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (**1**, 4,00 g, 14,4 mmol) em clorofórmio seco (50 ml) e concentra-se a mistura resultante para proporcionar um resíduo seco. Aquece-se até 170°C sem solvente durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de coluna para proporcionar o produto na forma de sólido preto esverdeado como produto (**6**).

Preparação de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidropurin-9-il}-fenil)-metano-sulfonamida:



Passo A: A uma solução agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-nitro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**6**, 4,5 g, 8,6 mmol) em etanol (160 ml), adiciona-se ferro em pó (2,4 g, 43 mmol) e solução saturada de cloreto de amónia (60 ml) e aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 6 h. Filtra-se a mistura reacional através de celite. Lava-se bem o leito de celite com metanol e clorofórmio. Concentra-se o filtrado para proporcionar um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se com solução de bicarbonato de sódio a 10%, água e salmoura, seca-se sobre Na₂SO₄, e concentra-se. Aceita-se o produto bruto em éter dietílico (4×) e agita-se durante 20 minutos para proporcionar 9-(3-

amino-fenil)-2-(4-bromofenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**7**) na forma de um sólido castanho.

Passo B: A uma solução agitada de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**7**, 3,8 g, 7,71 mmol) em diclorometano (90 ml), adiciona-se cloreto de metanossulfonilo (1,76 g, 15,4 mmol) e trietilamina (2,73 g, 26,9 mmol) a 0°C e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente. Após 2 h, adiciona-se água à mistura reacional e efetua-se a extração com clorofórmio (3×). Lava-se a camada orgânica combinada com salmoura, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se para proporcionar *bis*-metanossulfonamida de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**8**) na forma de um sólido castanho claro.

Passo C: A uma solução agitada de *bis*-metanossulfonamida de 9-(3-amino-fenil)-2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**8**, 5 g, 7,7 mmol) em tetra-hidrofurano (75 ml), adiciona-se fluoreto de tetra-*n*-butilamónio (2,29 g, 8,47 mmol) e aquece-se a mistura resultante ao refluxo durante 1 h. Dilui-se a mistura reacional com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida (**9**), na forma de um sólido quase branco.

Passo D: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, N-{3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida (**9**, 10,8 g, 18,9 mmol) em N,N-dimetilformamida (120 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se *bis*(pinacolato)diboro (5,28 g, 20,8 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,038 g, 1,89 mmol), acetato de potássio (5,57 g, 56,8 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×).

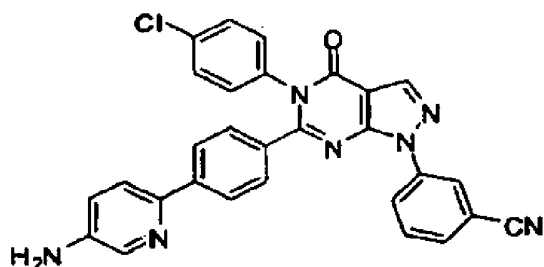
Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (**10**) na forma de um sólido quase branco.

Preparação de N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida:

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (**10**, 0,35 g, 0,57 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml). A seguir, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,147 g, 0,850 mmol), carbonato de cézio (0,360 g, 1,13 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,020 g, 0,028 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Depois, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 12 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metano-sulfonamida, na forma de um sólido amarelo.

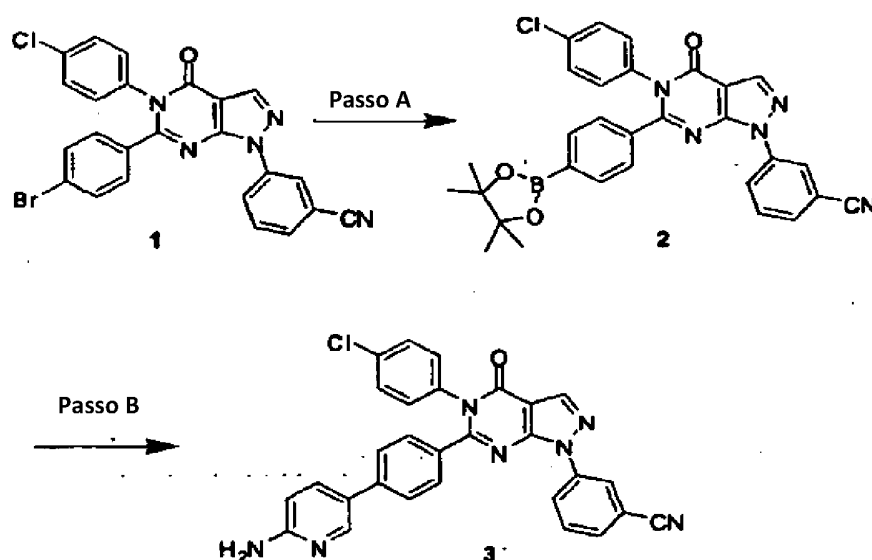
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,69 (d, 5H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 3,01 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 584,1; encontrado 584,1.

Exemplo 27**3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-hirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo**

Adiciona-se uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (preparada como descrito no Exemplo 40, 1,00 g, 1,81 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 ml) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon, durante 0,5 h. Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,472 g, 2,72 mmol), carbonato de cézio (1,18 g, 3,62 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,147 g, 0,181 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo.

LC-MS calculado para C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 516,1; encontrado 516,1.

Exemplo 28**3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo**

Passo A: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (1, preparado como descrito no Exemplo 40, 11,0 g, 21,9 mmol) em N,N-dimetilformamida (200 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (6,66 g, 26,3 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1,6 g, 2,18 mmol), acetato de potássio (6,43 g, 65,6 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3 x). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (2) na forma de um sólido branco.

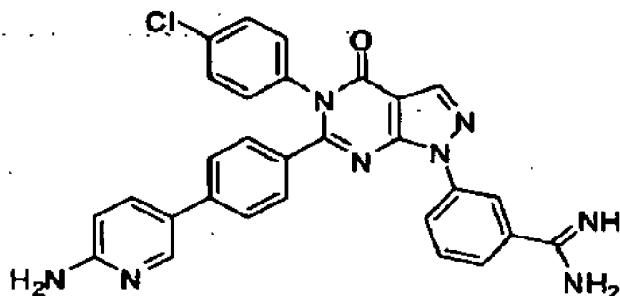
Passo B: Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-

di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (2, 1,00 g, 1,81 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,47 g, 2,72 mmol), carbonato de cézio (1,18 g, 3,62 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,147 g, 0,181 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 x). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (**3**).

LC-MS calculado para C₂₉H₁₈ClN₇O (M+H⁺) 516,1; encontrado 516,1.

Exemplo 29

3-(6-(4-(6-Aminopiridin-3-il) fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzamidina



A 0°C, adiciona-se 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 28, 0,325 g, 0,629 mmol) a metanol saturado com gás cloreto de hidrogénio (7 ml) com agitação. Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agita-se a essa temperatura durante 24 h. Concentra-se então a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Aceita-se esse resíduo em metanol seco (6 ml) e adiciona-se carbonato de amónio (0,593 g, 3,77 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o resíduo obtido por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-

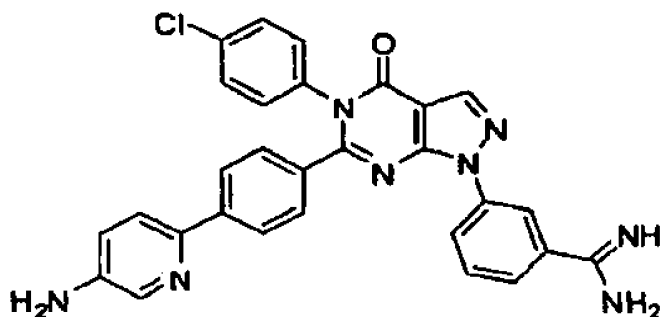
cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina.

^1H RMN (Acetona- d_6 , 400 MHz) δ 11,32 (largo, 2H), 8,88 (largo, 2H), 8,72 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,45 (m, 4H), 7,14 (d, 1H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,2; encontrado 533,1.

Exemplo 30

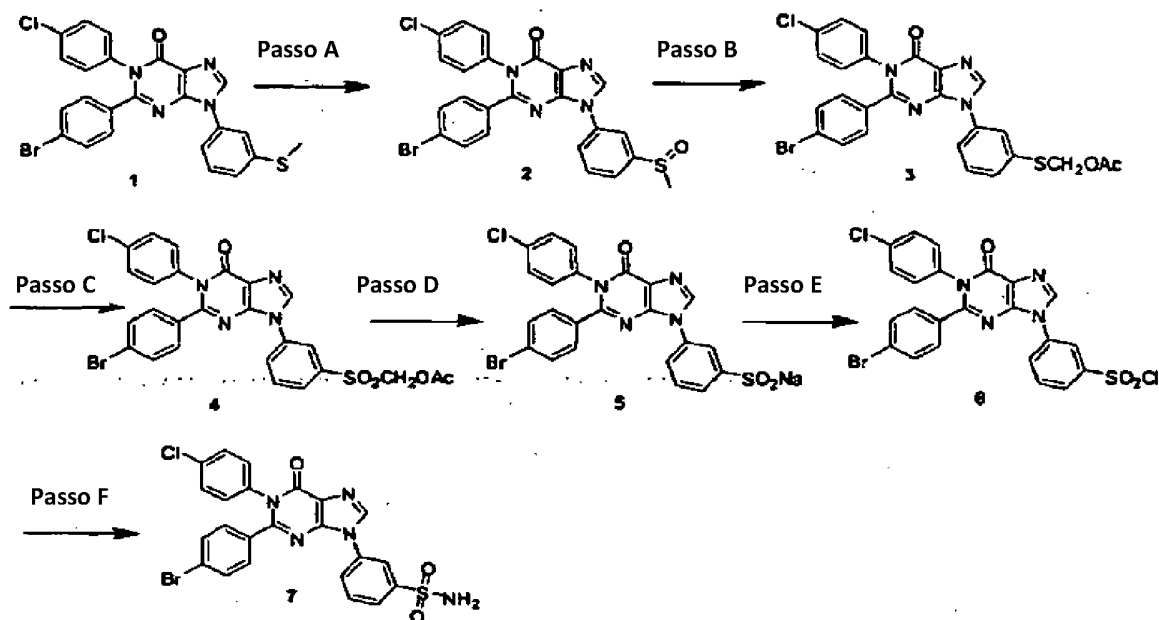
3-(6-(4-(5-Aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzamidina



A 0°C, adiciona-se 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 27, 0,30 g, 0,58 mmol) a metanol saturado com gás cloreto de hidrogénio (7 ml) com agitação. Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agita-se a essa temperatura durante 30 h. Concentra-se então a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Aceita-se esse resíduo em metanol seco (6 ml) e adiciona-se carbonato de amónio (0,548 g, 3,48 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 48 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o resíduo obtido por HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina.

^1H RMN ($\text{DMSO}-\text{d}_6$, 400 MHz) δ 9,40 (largo, 4H), 8,62 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 5,6 (largo, 1H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 533,2; encontrado 533,1.

Exemplo 31**3-(2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)benzenossulfonamida**

Passo A: A uma solução agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**1**, preparada como descrito no Exemplo 38, 3,2 g, 6,1 mmol) em metanol (12 ml), diclorometano (36 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxi-ftalato de magnésio (1,50 g, 3,05 mmol) a 0°C. Agita-se a solução resultante à mesma temperatura durante 4 h. Extingue-se a reação com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre Na₂SO₄, concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna para proporcionar 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metano-sulfinil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**2**).

Passo B: A uma solução de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metano-sulfinil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**2**, 2,60 g, 4,81 mmol) em anidrido acético (22 ml), adiciona-se acetato de sódio (1,48 g, 18,0 mmol) e depois aquece-se a mistura resultante ao refluxo durante 4 h. Concentra-se a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Aceita-se esse resíduo em acetato de etilo e lava-se

sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio a 10% e salmoura, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)feniltio)metilo **(3)**.

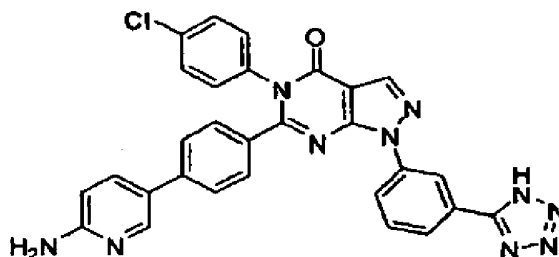
Passo C: A uma solução agitada de acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)feniltio)metilo **(3)**, 2,1 g, 3,6 mmol) em metanol (12 ml), diclorometano (36 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxiftalato de magnésio (1,9 g, 3,97 mmol) a 0°C. Agita-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 12 h. Extingue-se a reação com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna para proporcionar acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)fenilsulfonil)metilo **(4)**.

Passo D, E e F: A uma solução agitada de acetato de (3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)fenilsulfonil)metilo **(4)**, 1,900 g, 3,09 mmol) em metanol (10 ml), diclorometano (15 ml), adiciona-se solução aquosa 1 N de hidróxido de sódio (5 ml) a 0°C. Agita-se a mistura reacional àquela temperatura durante 2 h. Depois, concentra-se até se obter um resíduo seco. Efetua-se a co-evaporação com tolueno para eliminar os vestígios de solvente. A uma solução agitada de sal sulfinato **(5)** em diclorometano (15 ml), adiciona-se cloreto de sulfurilo (0,41 g, 3,09 mmol) a 0°C. Agita-se a mistura reacional a essa temperatura durante 1,5 h. A seguir, dilui-se a mistura reacional com água e diclorometano. Secam-se as camadas orgânicas separadas, e concentram-se para proporcionar o produto cloreto de sulfonilo **(6)**. A uma solução agitada de cloreto de sulfonilo em tetra-hidrofurano seco (15 ml), adiciona-se solução aquosa de amônia (4 ml, 25% em água) a 0°C. Agita-se a mistura reacional a essa temperatura durante 6 h. Depois, dilui-se a mistura reacional com água e diclorometano. Secam-se as camadas orgânicas separadas, e concentram-se para proporcionar a 3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida **(7)**.

LC-MS calculado para $C_{23}H_{15}BrClN_5O_3S$ ($M+H^+$) 558,0, encontrado 557,9.

Exemplo 32

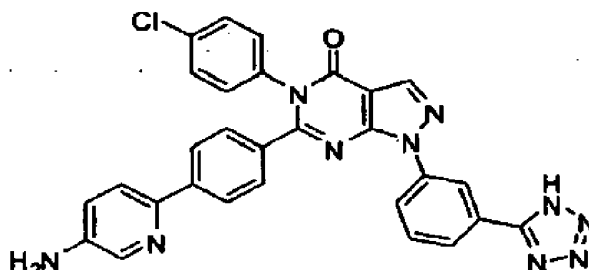
6-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona



A uma solução de 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 28, 0,375 g, 0,726 mmol) em N,N-dimetilformamida (7 ml), adiciona-se azida de sódio (0,236 g, 3,63 mmol), cloreto de amónio (0,19 g, 3,63 mmol). Aquece-se então a mistura reacional a 90°C durante 14 h. Concentra-se a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Purifica-se esse resíduo por cromatografia de coluna para proporcionar 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,81 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (largo, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 5H), 6,59 (d, 1H), 6,54 (largo, 1H);

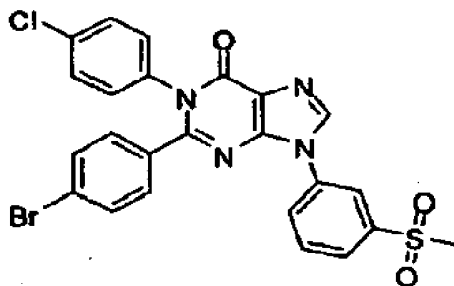
LC-MS calculado para $C_{29}H_{19}ClN_{10}O$ ($M+H^+$) 559,1; encontrado 559,1.

Exemplo 33**6-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona**

A uma solução de 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 27, 0,230 g, 0,445 mmol) em N,N-dimetilformamida (4 ml), adiciona-se azida de sódio (0,144 g, 2,22 mmol), cloreto de amónio (0,120 g, 2,22 mmol). Aquece-se então a mistura reacional a 90°C durante 40 h. Concentra-se a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Purifica-se esse resíduo por HPLC preparativa para proporcionar 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,28 (largo, 1H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{ClN}_{10}\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 559,1; encontrado 559,1.

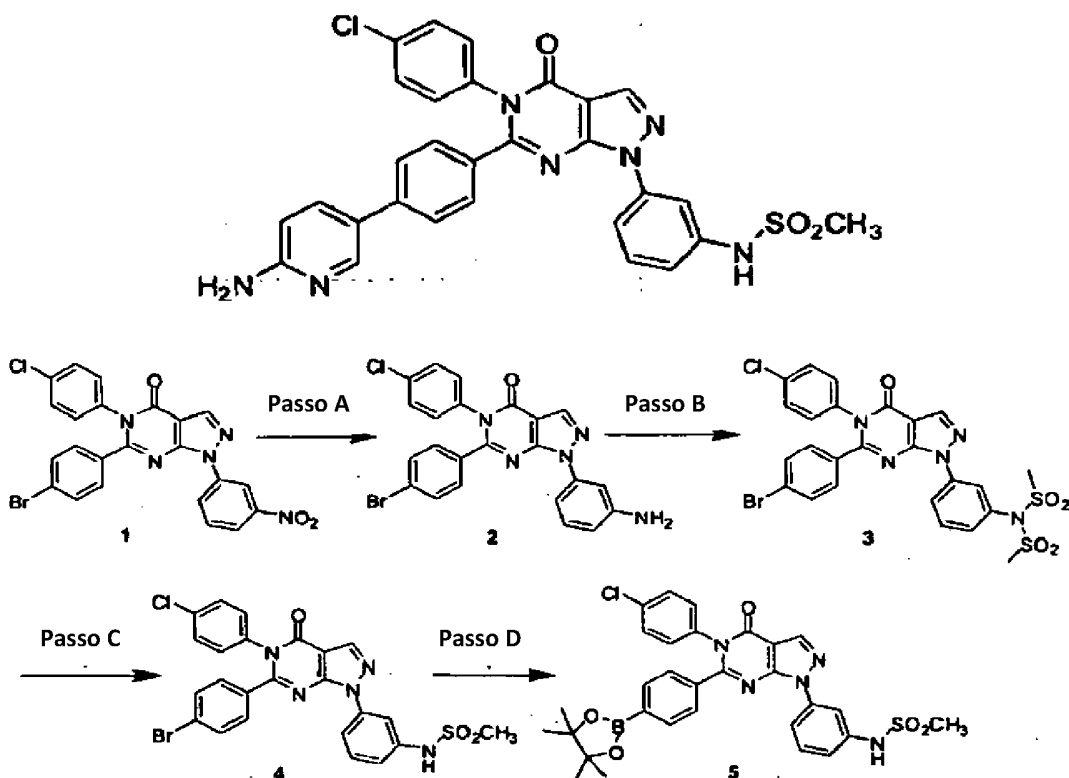
Exemplo 34**2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-(metilsulfonil)-fenil)-1H-purin-6(9H)-ona**

A preparação do composto do título encontra-se descrita no Exemplo 38.

LC-MS calculado para $C_{24}H_{16}BrClN_4O_3S$ ($M+H^+$) 557,0; encontrado 556,9.

Exemplo 35

N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)-metanossulfonamida



Passo A: A uma solução agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-4-ona (**1**, 1,62 g, 3,09 mmol) em etanol (58 ml), adiciona-se ferro em pó (0,86 g, 15,45 mmol) e solução saturada de cloreto de amónia (24 ml) e aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 6 h. Filtra-se a mistura reacional através de celite. Lava-se bem o leito de celite com metanol e clorofórmio. Concentra-se o filtrado para proporcionar um resíduo. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se com solução de bicarbonato de sódio a 10%, água e salmoura, seca-se sobre Na_2SO_4 , e concentra-se. Aceita-se o produto bruto em éter dietílico (4×) e agita-se durante 20 minutos e filtra-se sob sucção para proporcionar 1-(3-amino-fenil)-6-

(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**2**) na forma de um sólido quase branco.

Passo B: A uma solução agitada de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**2**, 1,3 g, 2,63 mmol) em diclorometano (90 ml), adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,6 g, 5,27 mmol) e trietilamina (0,93 g, 9,23 mmol) a 0°C e agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente. Após 2 h, adiciona-se água e efetua-se a extração com clorofórmio (3×). Lava-se a camada orgânica combinada com salmoura, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se para proporcionar *bis*-metanossulfonamida de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**3**) na forma de um sólido quase branco.

Passo C: A uma solução agitada de *bis*-metanossulfonamida de 1-(3-amino-fenil)-6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**3**, 1,6 g) em tetra-hidrofurano (20 ml), adiciona-se fluoreto de tetra-*n*-butilamónio (0,707 g, 2,71 mmol) e aquece-se a mistura resultante ao refluxo durante 1 h. Dilui-se a mistura reacional com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metano-sulfonamida (**4**), na forma de um sólido quase branco.

Passo D: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, N-{3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-il]-fenil}-metanossulfonamida (**4**, 1,00 g, 1,75 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se *bis*(pinacolato)diboro (0,53 g, 2,1 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,128 g, 0,175 mmol), acetato de potássio (0,51 g, 5,25 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do

composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (**5**) na forma de um sólido branco.

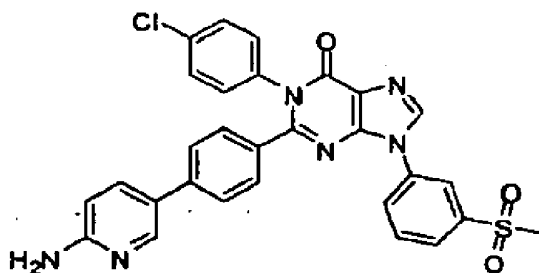
No último passo, efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (**5**, 0,5 g, 0,89 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,21 g, 1,22 mmol), carbonato de cézio (0,53 g, 1,618 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 6 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar N-{3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanossulfonamida, na forma de um sólido amarelo claro.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,4 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 2,99 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₉H₂₂ClN₇O₃S (M+H⁺) 584,1; encontrado 584,1.

Exemplo 36

2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona



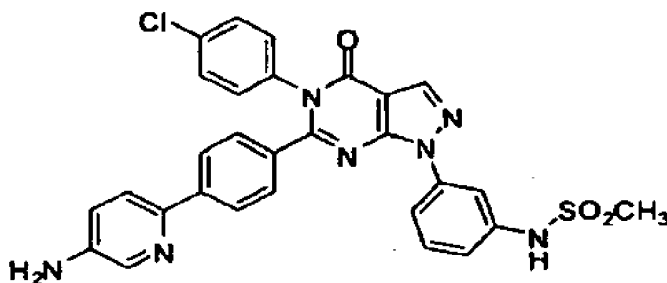
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-di-hidro-purin-6-ona (preparada como descrito no Exemplo 38, 0,300 g, 0,497 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,129 g, 0,746 mmol), carbonato de cézio (0,324 g, 0,995 mmol), $\text{Pd(dpp)}_2\text{Cl}_2$ (0,036 g, 0,049 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 6 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,77 (largo, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,23-8,27 (m, 2H), 8,13 (largo, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 3,30 (s, 3H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 569,1; encontrado 569,2.

Exemplo 37

N-(3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)-metanossulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida

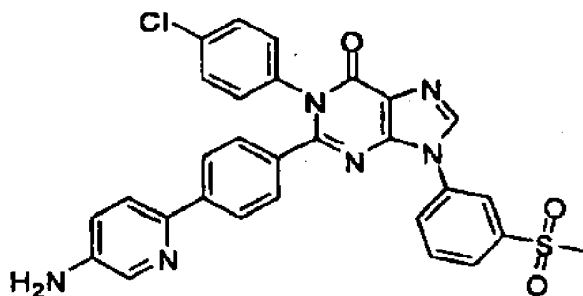
(preparada como descrito no Exemplo 35, 0,28 g, 0,453 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,120 g, 0,679 mmol), carbonato de cézio (0,30 g, 0,90 mmol), $\text{Pd(dpp)}_2\text{Cl}_2$ (0,016 g, 0,020 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 12 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar *N*-{3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]-fenil}-metanossulfonamida.

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (m, 5H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 2,99 (s, 3H);

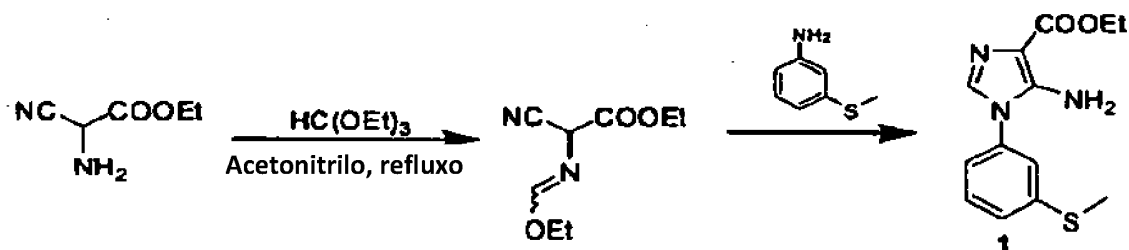
LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 584,1; encontrado 584,0.

Exemplo 38

2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona

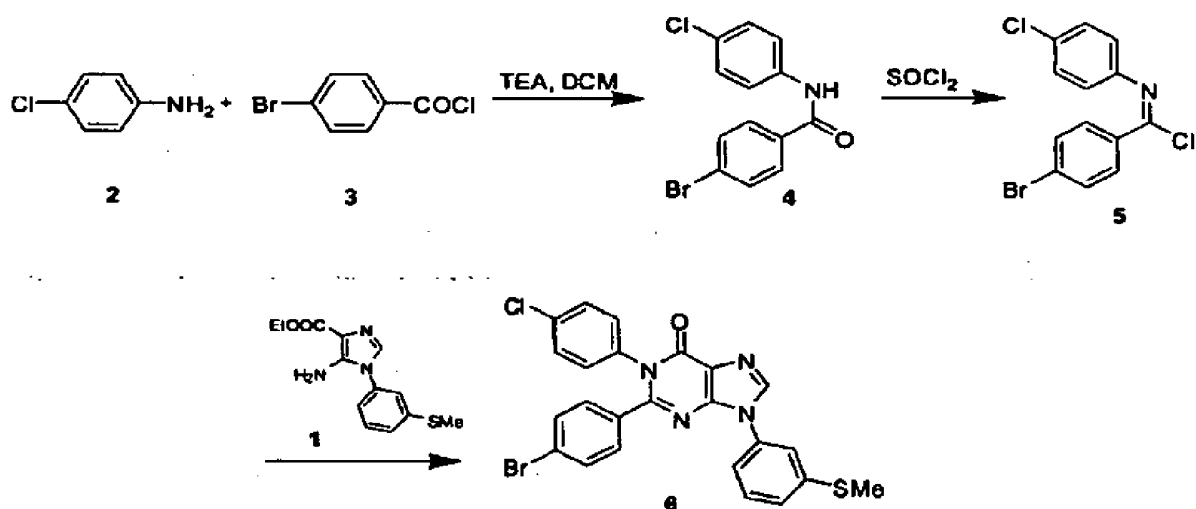


Preparação de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico:



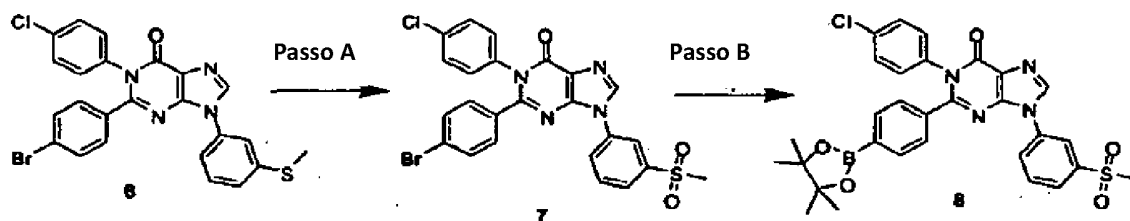
Aquece-se, ao refluxo, durante 45 minutos, uma solução de éster de etilo do ácido amino-ciano-acético (8,00 g, 62,5 mmol) e ortoformato de trietilo (9,20 g, 62,5 mmol) em acetonitrilo (85 ml). Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e adiciona-se 3-metilsulfanil-fenilamina (8,70 g, 62,5 mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 24 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de coluna para proporcionar o produto (1).

Preparação de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona:



Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (16,5 g, 53,0 mmol) e cloreto de tionilo (140 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo obtido com tolueno (100 ml). Depois, adiciona-se éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (1, 9,8 g, 35,33 mmol) e aquece-se a mistura resultante até 170°C, sem solvente, durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia em coluna (6).

Preparação de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-di-hidro-purin-6-ona:



Passo A: A uma solução agitada de 2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metilsulfanil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**6**, 1,0 g, 1,9 mmol) em metanol (7 ml) e diclorometano (21 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxiftalato de magnésio (1,03 g, 2,09 mmol). Agita-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 12 h. Extingue-se a reação com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica em Na_2SO_4 , concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna para proporcionar metilsulfona (**7**).

Passo B: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, metilsulfona (**7**, 0,630 g, 1,13 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (0,345 g, 1,36 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,82 g, 0,113 mmol), acetato de potássio (0,33 g, 3,4 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**8**).

Preparação de 2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona:

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,9-di-hidro-purin-6-ona (**8**, 0,21 g, 0,348 mmol) em

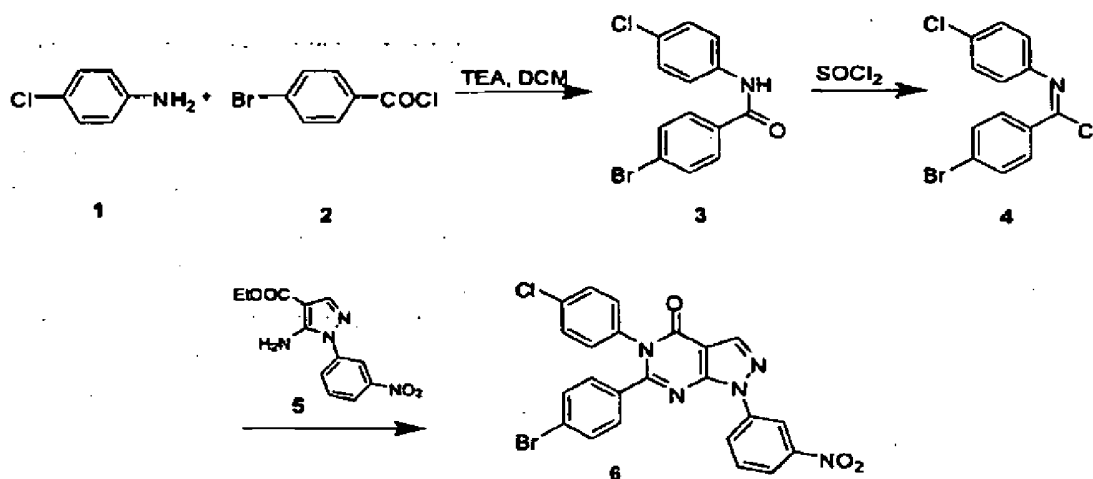
N,N-dimetilformamida (15 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,090 g, 0,52 mmol), carbonato de césio (0,227 g, 0,696 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,025 g, 0,035 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com argon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 3,21 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₉H₂₁ClN₆O₃S (M+H⁺) 569,1; encontrado 569,1.

Exemplo 39

6-(4-Bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-nitro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona

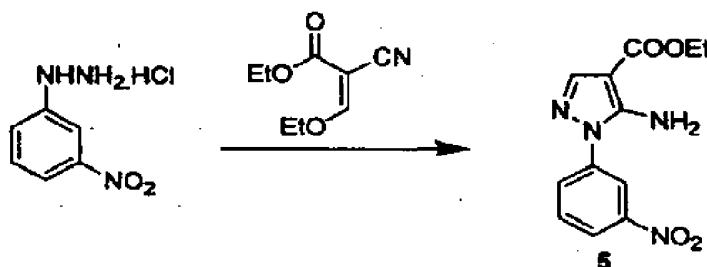


Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo (4) aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 22,40 g, 72,4 mmol) e cloreto de tionilo (150,0 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo obtido com tolueno (100 ml). Ao resíduo, adiciona-se uma solução de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico

(**5**, 10 g, 36,2 mmol) em clorofórmio seco (100 ml) e concentra-se a mistura resultante até se obter um resíduo seco. Depois, aquece-se esse resíduo até 170°C, sem solvente, durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia em coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar o produto na forma de um sólido amarelo (53% de rendimento).

HPLC-MS calculado para $C_{23}H_{13}BrClN_5O_3$ ($M+H^+$) 523,9; encontrado 523,9.

Prepara-se o éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-nitro-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (**5**) usado anteriormente segundo se descreve a seguir:



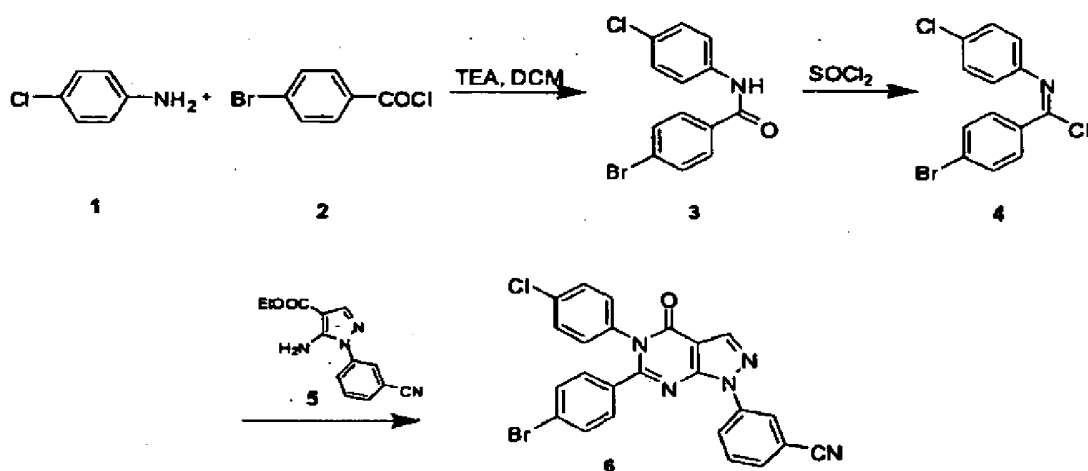
A uma solução agitada de cloridrato de 3-nitro-fenil-hidrazina (12,0 g, 63,29 mmol) em etanol absoluto (396 ml), adiciona-se hidróxido de sódio (2,53 g, 63,29 mmol) e agita-se a mistura reacional durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se (etoximetileno)cianoacetato de etilo (10,7 g, 63,69 mmol) e aquece-se até 80°C durante 2 h. Concentra-se a mistura reacional e aceita-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se bem com água. Após lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se a camada orgânica (Na_2SO_4) e concentra-se para proporcionar o produto bruto. Purifica-se o produto por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 - 120 mesh) usando como eluente uma mistura de solventes de 12% de acetato de etilo - éter de petróleo.

Prepara-se a 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (**3**) usada através do procedimento que se segue. A uma solução de 4-cloroanilina (**1**, 66,0 g, 517,0 mmol) e cloreto de 4-bromobenzoilo (**2**, 109,0 g, 497,0 mmol) em diclorometano (1200 ml) adiciona-se trietilamina (83,0 ml, 596,0 mmol). Deita-se então a mistura reacional em solução de hidróxido de sódio 0,05 N e agita-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 1 h. Filtra-se o sólido formado

e lava-se com água. Seca-se o sólido branco resultante sob vácuo. Utiliza-se o produto na reação do passo seguinte.

Exemplo 40

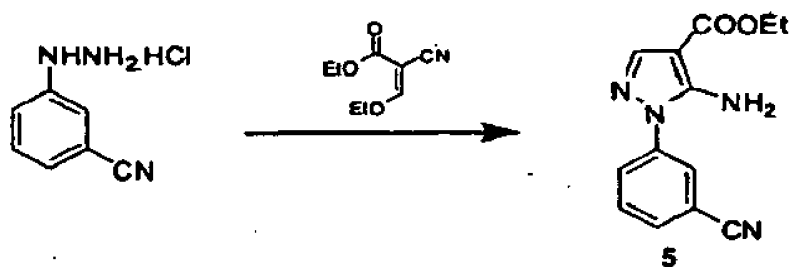
3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo



Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo (4) aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 24,2 g, 78,0 mmol) e cloreto de tionilo (150,0 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo obtido com tolueno (100 ml). Depois, adiciona-se éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (5, 10 g, 39,9 mmol) e aquece-se a mistura resultante até 170°C, sem solvente, durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia em coluna (sílica gel, 60-120 mesh) para proporcionar o produto na forma de um sólido amarelo (6).

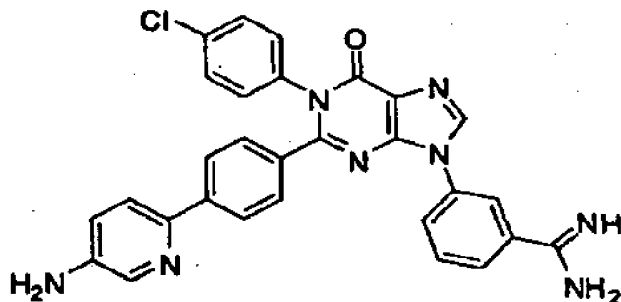
LC-MS calculado para $C_{24}H_{13}BrClN_5O$ ($M+H^+$) 502,0; encontrado 502,8.

Prepara-se o éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (5) usado anteriormente segundo se descreve a seguir:



A uma solução agitada de cloridrato de 3-ciano-fenil-hidrazina (42,0 g, 247 mmol) em etanol absoluto (1200 ml), adiciona-se hidróxido de sódio (17,8 g, 445 mmol) e agita-se a mistura reacional durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se (etoximetileno)cianoacetato de etilo (41,9 g, 247,7 mmol) e aquece-se até 80°C durante 2 h. Concentra-se a mistura reacional e aceita-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se bem com água. Após lavagem com solução saturada de salmoura, seca-se a camada orgânica (Na₂SO₄) e concentra-se para proporcionar o produto bruto. Purifica-se o produto por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 - 120 mesh) usando como eluente uma mistura de solventes de acetato de etilo - éter de petróleo (5).

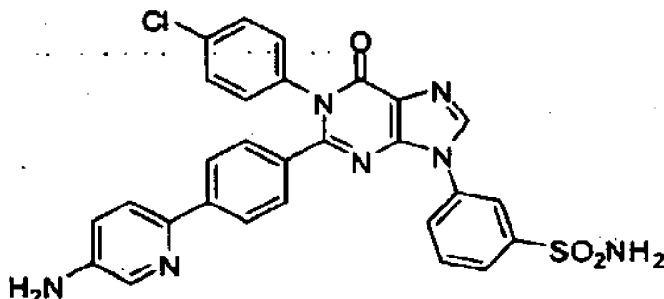
Prepara-se a 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3) usada através do procedimento que se segue. A uma solução de 4-cloroanilina (1, 66,0 g, 517,4 mmol) e cloreto de 4-bromobenzoilo (2, 109,0 g, 497,5 mmol) em diclorometano (1200 ml) adiciona-se trietilamina (83,2 ml, 597,0 mmol). Deita-se então a mistura reacional em solução de hidróxido de sódio 0,05 N e agita-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 1 h. Filtra-se o sólido formado e lava-se bem com água. Seca-se o sólido sob vácuo e utiliza-se no passo seguinte.

Exemplo 41**3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina**

A 0°C, adiciona-se metanol saturado com gás cloreto de hidrogénio (15 ml), com agitação, a 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 43, 0,29 g, 0,56 mmol). Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agita-se aí durante 12 h. Concentra-se então a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Aceita-se esse resíduo em metanol seco (15 ml) e adiciona-se carbonato de amónio (0,520 g, 3,37 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 24 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o resíduo obtido por cromatografia de coluna para proporcionar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96-8,03 (m, 3H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 5H), 6,96 (largo, 1H), 5,60 (largo, 2H);

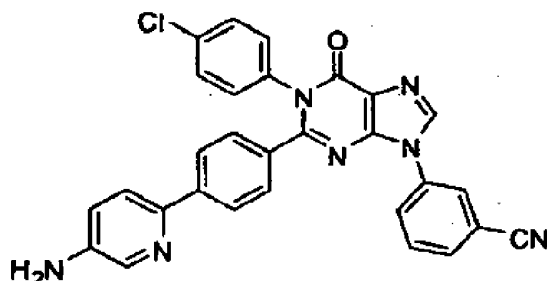
LC-MS calculado para C₂₉H₂₁ClN₈O (M+H⁺) 533,2; encontrado 534,2.

Exemplo 42**3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida**

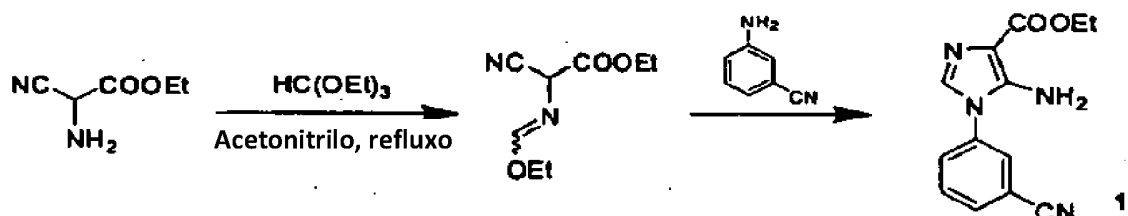
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 25, 0,500 g, 0,898 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,220 g, 1,24 mmol), carbonato de cézio (0,540 g, 1,65 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,060 g, 0,083 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida.

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,37 (m, 4H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 570,0.

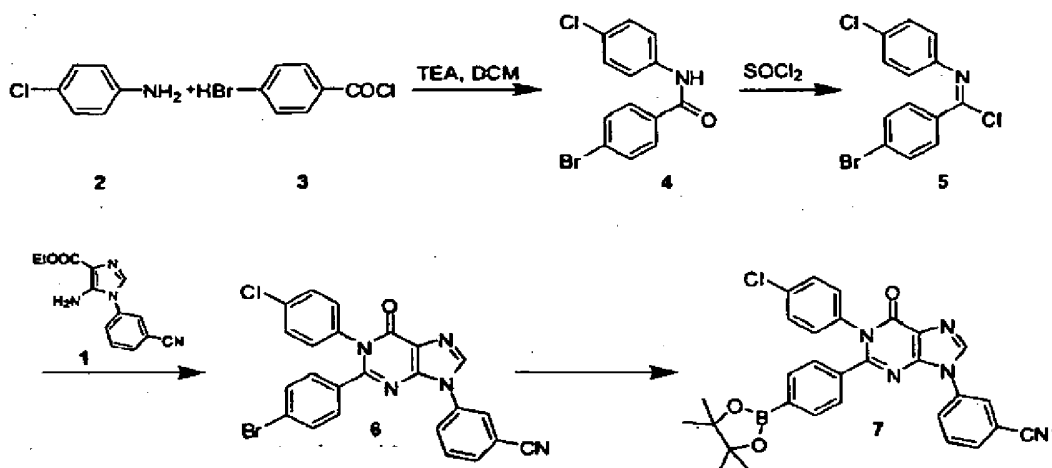
Exemplo 43**3-[2-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo**

Preparação de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico:



Aquece-se, ao refluxo, durante 45 minutos, uma solução de éster de etilo do ácido amino-ciano-acético (10,6 g, 83,3 mmol) e ortoformato de trietilo (12,35 g, 83,3 mmol) em acetonitrilo (110 ml). Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e adiciona-se 3-amino-benzonitrilo (9,80 g, 83,3 mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 48 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia de coluna (**1**).

Preparação de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-benzonitrilo:



Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (17,6 g, 56,8 mmol) e cloreto de tionilo (125 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo obtido com tolueno (100 ml). Depois, adiciona-se éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-ciano-fenil)-1H-imidazole-4-carboxílico (**1**, 9,70 g, 37,8 mmol) e aquece-se a mistura resultante até 170°C, sem solvente, durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia em coluna.

Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, 3-[2-(4-bromo-fenil)-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo (**6**, 8,00 g, 15,9 mmol) em N,N-dimetil-formamida (200 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (4,8 g, 19,0 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (1,1 g, 1,59 mmol), acetato de potássio (4,68 g, 47,7 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4, (4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-benzonitrilo (**7**) na forma de um sólido branco.

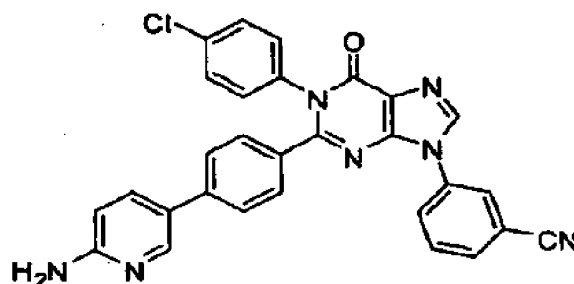
Preparação de 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo:

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-benzonitrilo (**7**, 1,00 g, 1,81 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (40 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,47 g, 2,72 mmol), carbonato de cézio (1,18 g, 3,62 mmol), $\text{Pd(dpp)}_2\text{Cl}_2$ (0,13 g, 0,181 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo.

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 516,1; encontrado 516,0.

Exemplo 44

3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo



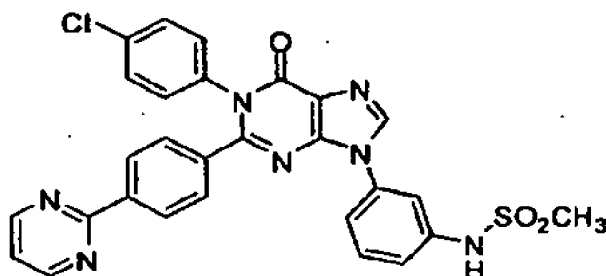
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 43, 0,800 g, 1,45 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Depois, adiciona-se 2-amino-5-bromopiridina (0,37 g, 2,18 mmol), carbonato de cézio (0,95 g, 3,63 mmol), $\text{Pd(dpp)}_2\text{Cl}_2$ (0,1 g, 0,181 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-

-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo.

LC-MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 516,1; encontrado 516,0.

Exemplo 45

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 26, 0,55 g, 0,88 mmol) em N,N-dimetil-formamida (15 ml). Depois, adiciona-se 2-bromopirimidina (0,21 g, 1,32 mmol), carbonato de cézio (0,57 g, 1,76 mmol), $\text{Pd}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ (0,032 g, 0,044 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida.

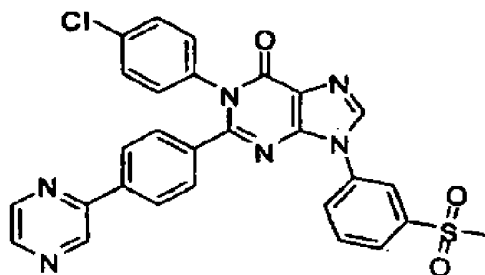
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10,13 (largo, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,80 (m, 3H),

7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 3,02 (s, 3H);

LC-MS calculado para $C_{28}H_{20}ClN_7O_3S$ ($M+H^+$) 570,1, encontrado 569,9.

Exemplo 46

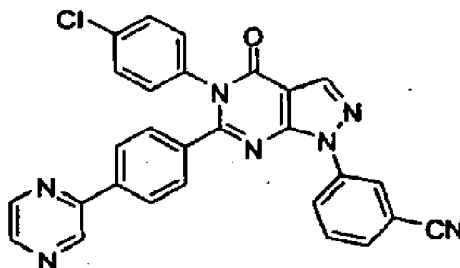
1-(4-Cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,9-di-hidro-purin-6-ona (preparada como descrito no Exemplo 38, 0,75 g, 1,2 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,38 g, 1,86 mmol), carbonato de cézio (0,81 g, 2,4 mmol), $Pd(dpp)_2Cl_2$ (0,09 g, 0,12 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 4 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona.

^1H RMN ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 9,24 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 3,3 (s, 3H);

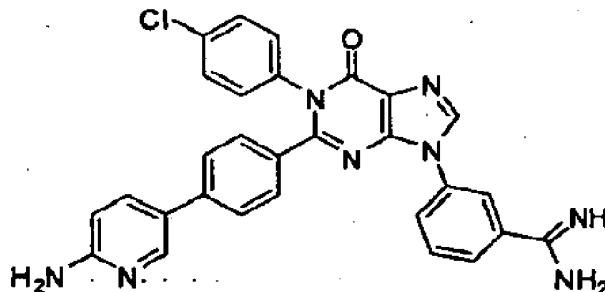
LC-MS calculado para $C_{28}H_{19}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 555,1; encontrado 555,0.

Exemplo 47**3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo**

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo (preparada como descrito no Exemplo 28, 3,6 g, 6,54 mmol) em N,N-dimetil-formamida (70 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (2,0 g, 9,82 mmol), carbonato de cézio (4,2 g, 13,09 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,53 g, 0,654 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 1,5 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,51 (m, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,44 (m, 4H);

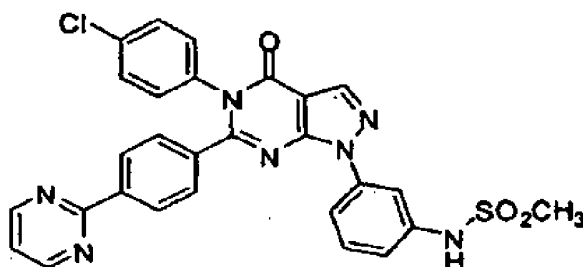
LC-MS calculado para C₂₈H₁₆ClN₇O (M+H⁺) 502,1, encontrado 502,0.

Exemplo 48**3-[2-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina**

A 0°C, adiciona-se metanol saturado com gás cloreto de hidrogénio (15 ml), com agitação, a 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 44, 0,30 g, 0,58 mmol). Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agita-se a essa temperatura durante 12 h. Concentra-se então a mistura reacional até se obter um resíduo seco. Aceita-se esse resíduo em metanol seco (15 ml) e adiciona-se carbonato de amónio (0,540 g, 3,48 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 24 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o resíduo obtido por HPLC preparativa para proporcionar 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,15 (largo, 2H), 7,96-8,03 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 9H), 6,47 (d, 1H), 6,15 (largo, 1H);

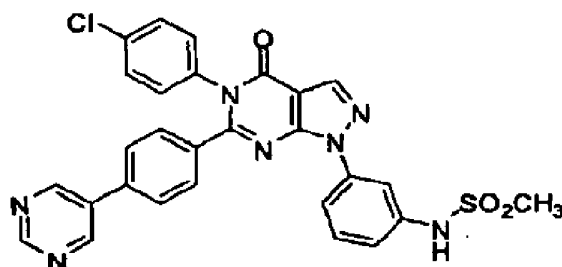
LC-MS calculado para C₂₉H₂₁ClN₈O (M+H⁺) 533,2; encontrado 534,0.

Exemplo 49**N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)-metanossulfonamida**

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol)-metanosulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 35, 0,45 g, 0,73 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml). Depois, adiciona-se 2-bromopirimidina (0,173 g, 1,09 mmol), carbonato de cézio (0,475 g, 1,46 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,026 g, 0,036 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 x). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanosulfonamida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,13 (largo, 1H), 8,91 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (m, 6H), 7,17 (dd, 1H), 3,01 (s, 3H);

LC-MS calculada para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 569,9 (M+H⁺).

Exemplo 50**N-{3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida**

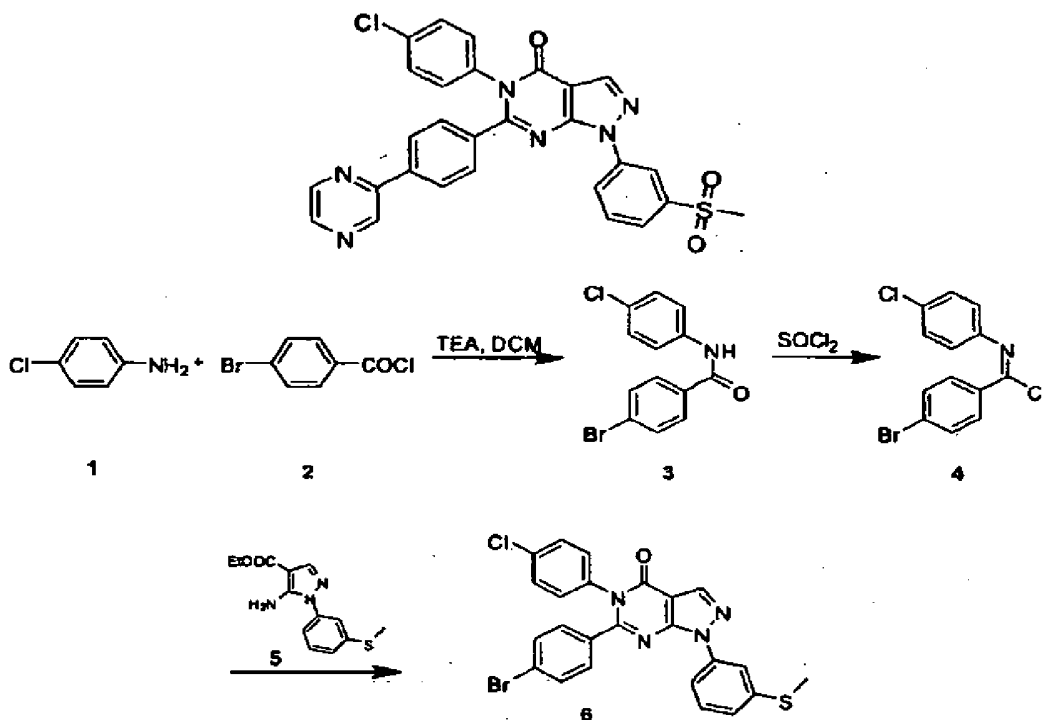
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanosulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 35, 0,40 g, 0,65 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml). Depois, adiciona-se 5-bromopirimidina (0,154 g, 0,97 mmol), carbonato de cézio (0,421 g, 1,29 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,023 g, 0,032 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}metanosulfonamida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,13 (largo, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,17 (dd, 1H), 3,02 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 570,0.

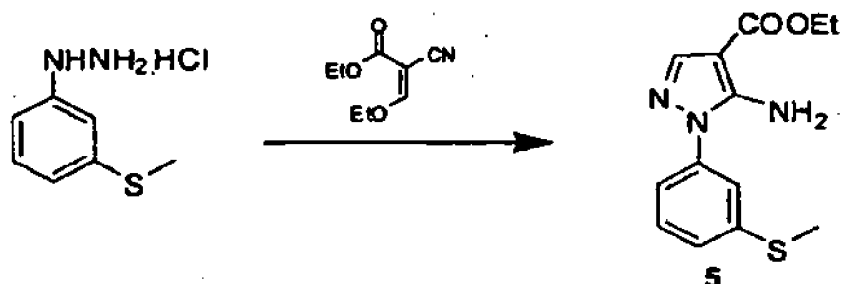
Exemplo 51

5-(4-clorofenil)-1-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona



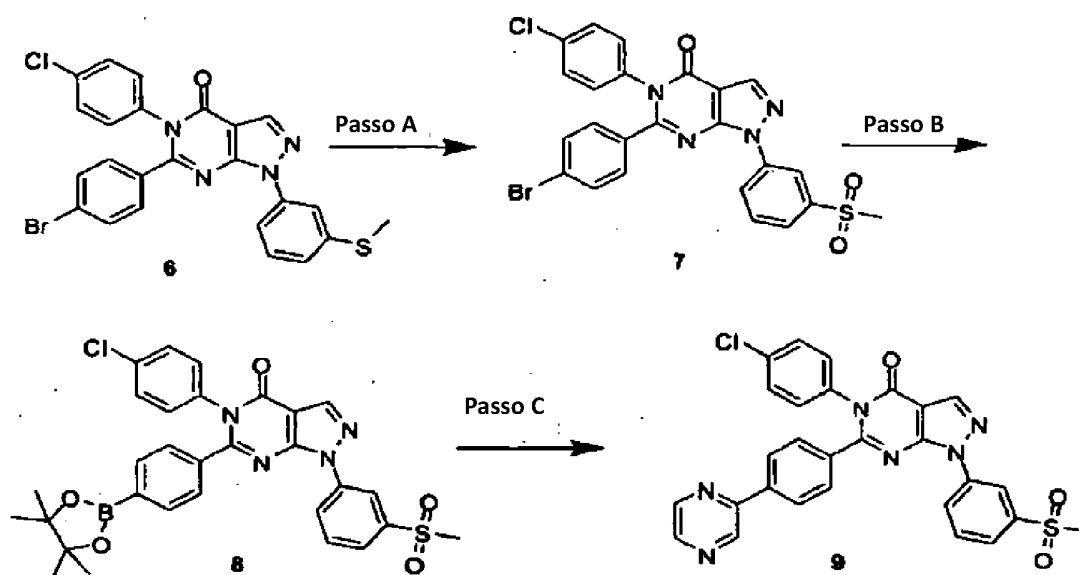
Prepara-se cloreto de 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzimidóilo (4) aquecendo, durante 1 h, 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (3, 49,3 g, 158 mmol) e cloreto de tionilo (250 ml). Concentra-se a solução límpida e efetua-se a co-evaporação do resíduo obtido com tolueno (100 ml). Adiciona-se ao resíduo uma solução de éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (5, 20,0 g, 72,1 mmol) em clorofórmio seco (100 ml) e concentra-se a mistura resultante até se obter um resíduo seco. Aquece-se então o resíduo até 170°C, sem solvente, durante 6 h. Purifica-se o produto bruto obtido por cromatografia em coluna (6).

Prepara-se o éster de etilo do ácido 5-amino-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazole-4-carboxílico (5) usado anteriormente segundo se descreve a seguir:



A uma solução agitada de cloridrato de (3-metilsulfanil-fenil)-hidrazina (27,0 g, 141 mmol) em etanol absoluto (800 ml), adiciona-se hidróxido de sódio (56,6 g, 1415 mmol) e agita-se a mistura reacional durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se (etoximetileno)cianoacetato de etilo (23,94 g, 141,5 mmol) e aquece-se até 80°C durante 2 h. Concentra-se a mistura reacional e aceita-se o resíduo em acetato de etilo, lava-se bem com água. Após lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se a camada orgânica (Na₂SO₄) e concentra-se para proporcionar o produto bruto. Purifica-se o produto por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 - 120 mesh) usando como eluente uma mistura de solventes de acetato de etilo - éter de petróleo.

Prepara-se a 4-bromo-N-(4-cloro-fenil)-benzamida (**3**) usada através do procedimento que se segue. A uma solução de 4-cloroanilina (**1**, 66,0 g, 516 mmol) e cloreto de 4-bromobenzoilo (**2**, 109,0 g, 496,6 mmol) em diclorometano (1200 ml) adiciona-se trietilamina (83,2 ml, 596 mmol). Deita-se então a mistura reacional em solução de hidróxido de sódio 0,05 N e agita-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 1 h. Filtra-se o sólido formado e lava-se bem com água. Seca-se o sólido sob vácuo e utiliza-se no passo seguinte.



Passo A: A uma solução agitada de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metilsulfanil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**6**, 20,0 g, 38,2 mmol) em metanol (150 ml), diclorometano (400 ml), adiciona-se hexa-hidrato de monoperoxiftalato de magnésio (30,2 g, 61,1 mmol). Agita-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 18 h. Extingue-se a reação com a adição de solução saturada de bicarbonato de sódio e efetua-se a extração com diclorometano. Seca-se a camada orgânica em Na_2SO_4 , concentra-se. Purifica-se o produto bruto por cromatografia de coluna para proporcionar metilsulfona (**7**).

Passo B: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, uma solução de metilsulfona (**7**, 16 g, 28,78 mmol) em N,N-dimetilformamida (150 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (8,7 g, 34,5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (2,1 g, 2,8 mmol), acetato de potássio (8,5 g, 86 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-

6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**8**).

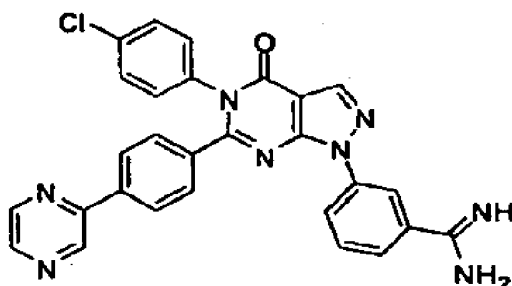
Passo C: Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-ona (**8**, 0,5 g, 0,829 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,26 g, 1,2 mmol), carbonato de cézio (0,54 g, 1,7 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,06 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (**9**).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 3,30 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₁₉ClN₆O₃S (M+H⁺) 555,1; encontrado 555,0.

Exemplo 52

3-[5-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina



A 0°C, adiciona-se 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo (preparado como descrito no Exemplo 47,

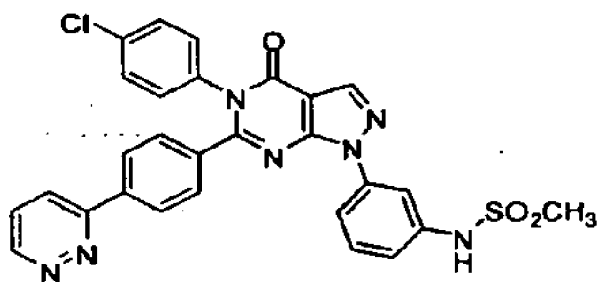
0,65 g, 1,29 mmol) a metanol saturado com gás cloreto de hidrogénio (20 ml), com agitação. Deixa-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agita-se a essa temperatura durante 40 h. Concentra-se então a mistura reacional até se obter um resíduo seco (0,7 g). Aceita-se esse resíduo em metanol seco (40 ml) e adiciona-se carbonato de amónio (1,15 g, 7,36 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 40 h, concentra-se a mistura reacional e purifica-se o resíduo obtido por cromatografia de coluna para proporcionar 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamidina.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,29 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,44 (m, 4H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_8\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 519,1; encontrado 519,9.

Exemplo 53

N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(piridazin-3-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metano-sulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 35, 0,50 g, 0,81 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopiridazina (0,25 g, 1,2 mmol), carbonato de cézio (0,527 g, 1,61 mmol), $\text{Pd}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ (0,06 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a

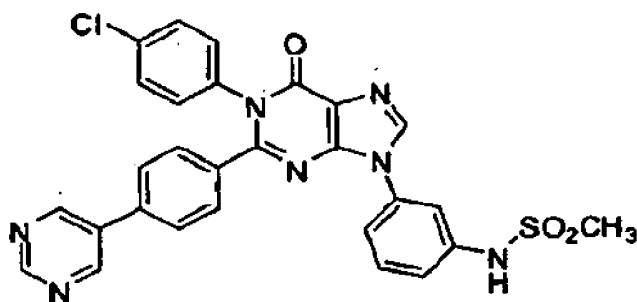
100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-piridazin-3-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (0,155 g, 34% de rendimento).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,15 (largo, 1H), 9,22 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 3,02 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 569,9.

Exemplo 54

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 26, 0,500 g, 0,809 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml). Depois, adiciona-se 5-bromopirimidina (0,195 g, 1,21 mmol), carbonato de cézio (0,527 g, 1,61 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,059 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Deita-se a mistura reacional em água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-

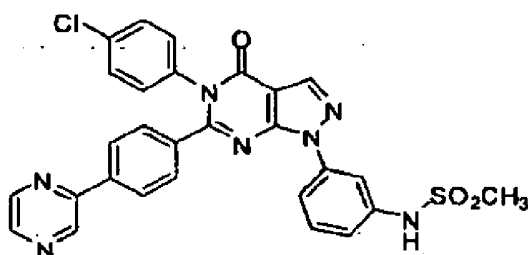
1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,2 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,13 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,43-7,50 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 3,05 (s, 3H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,1; encontrado 569,9.

Exemplo 55

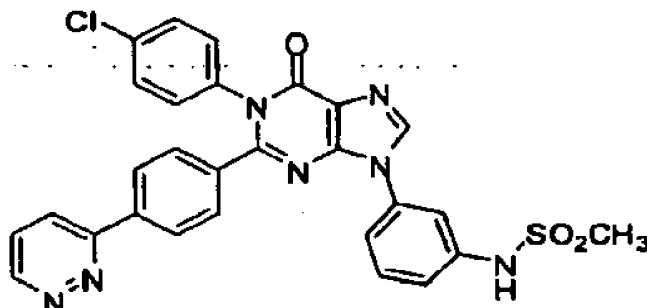
N-3-(5-4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metano-sulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 35, 0,50 g, 0,81 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,25 g, 1,21 mmol), carbonato de cézio (0,527 g, 1,61 mmol), $\text{Pd}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ (0,06 g, 0,082 mmol) e efetua-se a desgaseificação da solução resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 3 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 x). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-(3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenil)-metanossulfonamida.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10,15 (largo, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 3,02 (s, 3H);

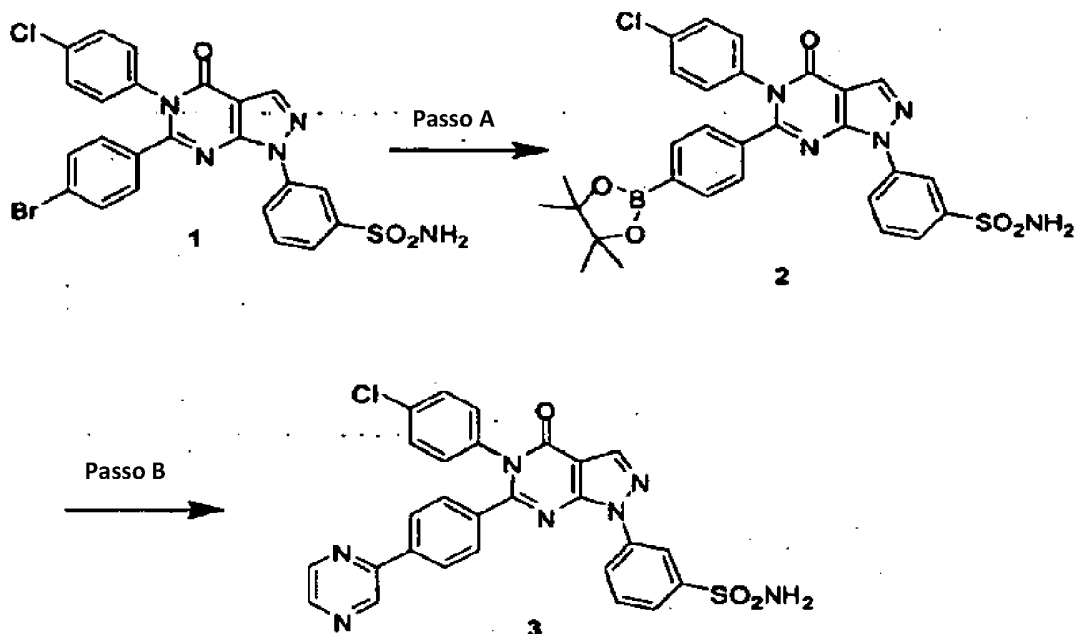
LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570,1; encontrado 570,0.

Exemplo 56**N-{3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}metanosulfonamida**

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 26, 0,500 g, 0,809 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopiridazina (0,250 g, 1,21 mmol), carbonato de cézio (0,527 g, 1,61 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,059 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se a mistura reacional ao refluxo durante 3 h. Deita-se a mistura reacional em água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10,2 (largo, 1H), 9,20 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,42-7,57 (m, 8H), 7,25 (d, 1H), 3,05 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 570,0.

Exemplo 57**3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il) fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida**

Passo A: Aceita-se, num balão de vidro de fundo redondo, 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida (1, preparada como descrito no Exemplo 6, 2,00 g, 3,59 mmol) em N,N-dimetilformamida (60 ml) e efetua-se a desgaseificação com árgon durante 0,5 h. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (1,09 g, 4,31 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,29 g, 0,36 mmol), acetato de potássio (1,00 g, 10,8 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, dilui-se com água e efetua-se a extração do composto com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (2).

Passo B: Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-

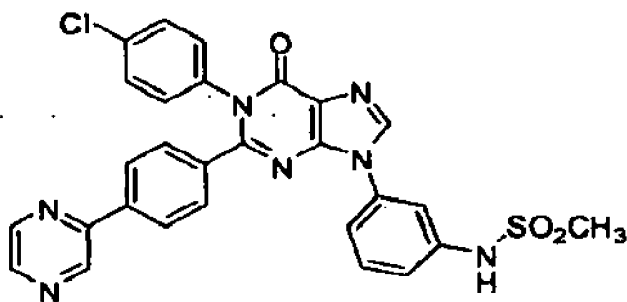
hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (**2**, 0,650 g, 1,08 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,33 g, 1,616 mmol), carbonato de cézio (0,701 g, 2,15 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,087 g, 0,107 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2,5 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3 ×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por HPLC preparativa para proporcionar 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (**3**).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,45 (m, 4H);

LC-MS calculado para C₂₇H₁₈ClN₇O₃S (M+H⁺) 556,1; encontrado 555,9.

Exemplo 58

N-{3-[1-(4-Cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de N-(3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,6-di-hidro-purin-9-il}-fenil)-metanossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 26, 0,5 g, 0,809 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,25 g, 1,21 mmol), carbonato de cézio (0,527 g, 1,61 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,059 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Agita-se a mistura reacional à temperatura ambiente

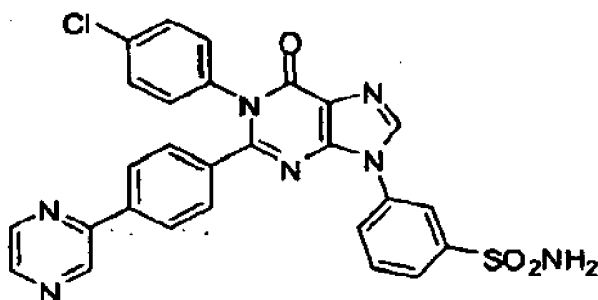
durante 18 h. Deita-se a mistura reacional em água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,46-7,56 (m, 9H), 7,25 (m, 1H), 3,05 (s, 3H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrado 569,9.

Exemplo 59

3-[1-(4-clorofenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 3-{5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzenossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 25, 0,500 g, 0,82 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 2-iodopirazina (0,250 g, 1,24 mmol), carbonato de cério (0,530 g, 1,65 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,06 g, 0,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 50°C durante 12 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna sobre sílica gel (60 - 120 mesh) para proporcionar 3-{1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il}-

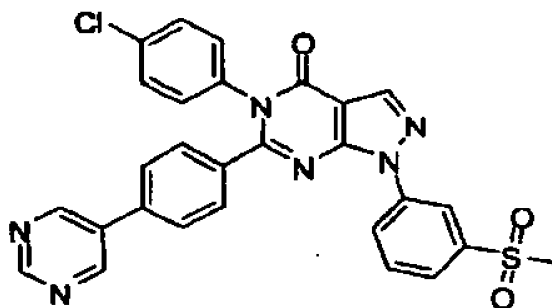
benzenossulfonamida.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,24 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,43-7,58 (m, 8H), 7,15 (largo, 2H);

LC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 556,1; encontrado 555,9.

Exemplo 60

5-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



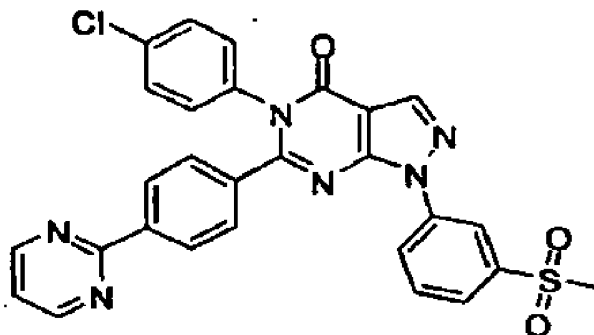
Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (preparada como descrito no Exemplo 51, 0,500 g, 0,829 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 ml). Depois, adiciona-se 5-bromopirimidina (0,200 g, 1,24 mmol), carbonato de césio (0,540 g, 1,66 mmol), $\text{Pd}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ (0,060 g, 0,082 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna em sílica gel (60-120 mesh) para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (m, 2H), 8,67 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 3,30 (s, 3H);

LC-MS calculado para $C_{28}H_{19}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 555,1; encontrado 554,9.

Exemplo 61

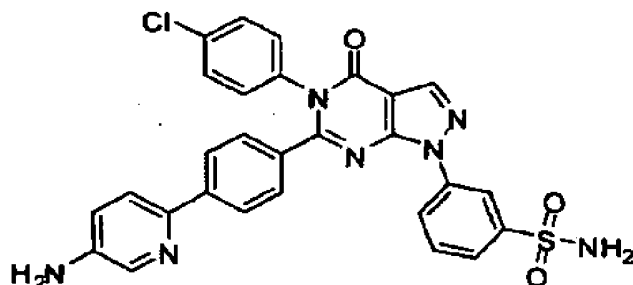
5-(4-Cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (preparada como descrito no Exemplo 51, 0,500 g, 0,829 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (30 ml). Depois, adiciona-se 2-bromopirimidina (0,197 g, 1,24 mmol), carbonato de cézio (0,540 g, 1,66 mmol), $Pd(dpp)_2Cl_2$ (0,060 g, 0,082 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. Aquece-se a mistura reacional até 100°C durante 2 h. Dilui-se a mistura reacional com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na_2SO_4 , concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna em sílica gel (60-120 mesh) para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

^1H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ 8,89 (m, 3H), 8,60 (m, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H);

LC-MS calculado para $C_{28}H_{19}ClN_6O_3S$ ($M+H^+$) 555,1; encontrado 554,9.

Exemplo 62**3-[6-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzeno-sulfonamida**

Aquece-se até ao refluxo, num aparelho de Dean-Stark, durante 18 h, uma mistura de 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida (preparada como descrito no Exemplo 6, 10,00 g, 17,95 mmol), hexano-2,5-diona (6,14 g, 53,9 mmol), e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfónico (1,000 g, 5,257 mmol) em tolueno seco (250 ml). Concentra-se a mistura reacional e agita-se em acetato de etilo o resíduo obtido e filtra-se. Recupera-se cerca de 7,1 g do material inicial. A concentração do filtrado proporciona o produto bruto. Purifica-se então esse produto por cromatografia de coluna (sílica gel, 60 - 120 mesh) para proporcionar a 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-clorofenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (1,50 g, 2,36 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 ml), num balão de vidro de fundo redondo. À mistura resultante adiciona-se bis(pinacolato)diboro (0,72 g, 2,83 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (0,193 g, 0,236 mmol), acetato de potássio (0,694 g, 7,08 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 80°C durante 2 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-

-se, e purifica-se por cromatografia de coluna para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

Efetua-se a desgaseificação com árgon, durante 0,5 h, de uma solução de 5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,950 g, 1,393 mmol) em N,N-dimetilformamida (40 ml). Depois, adiciona-se 5-amino-2-bromopiridina (0,43 g, 2,507 mmol), carbonato de cézio (0,907 g, 2,78 mmol), Pd(dpp)₂Cl₂ (0,122 g, 0,167 mmol) e efetua-se a desgaseificação da mistura resultante com árgon durante 0,5 h. A seguir, aquece-se a mistura reacional a 100°C durante 6 h. Arrefece-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e dilui-se com água e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia de coluna (sílica gel com 60-120 mesh) para proporcionar 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

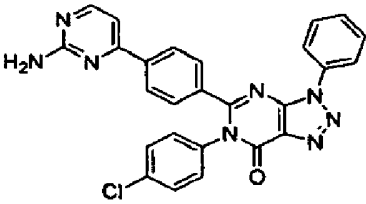
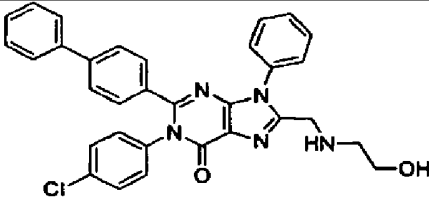
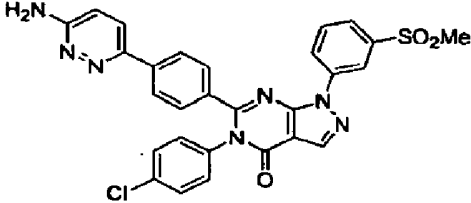
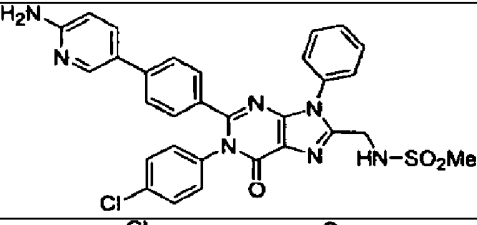
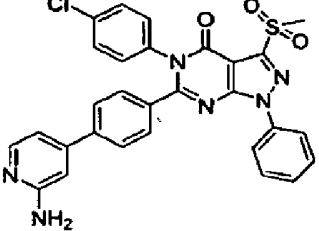
Aquece-se até ao refluxo, durante 3 h, uma mistura de 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(2,5-dimetil-pirrole-1-sulfonil)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (0,410 g, 0,632 mmol), ácido trifluoroacético (4,5 ml) e água (1,5 ml). Concentra-se a mistura reacional até se obter um resíduo. Aceita-se o resíduo em água, neutraliza-se com trietilamina e efetua-se a extração com acetato de etilo (3×). Lava-se com salmoura a camada orgânica combinada, seca-se sobre Na₂SO₄, concentra-se, e purifica-se por cromatografia HPLC preparativa para proporcionar 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamide.

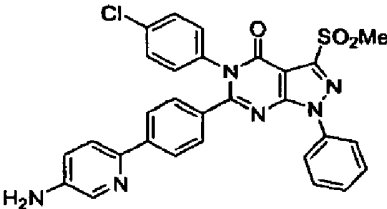
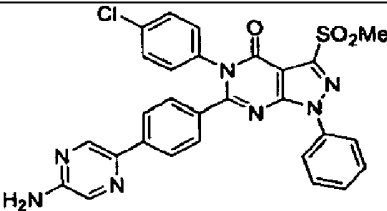
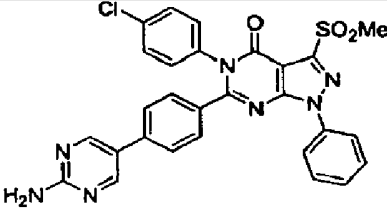
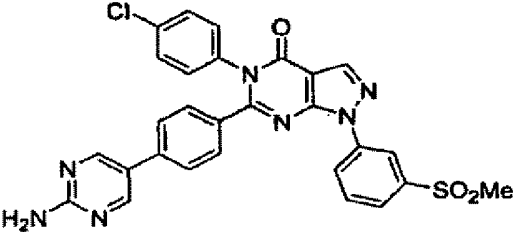
¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91-7,96 (m, 4H), 7,66-7,75 (m, 6H), 7,33-7,41 (m, 4H);

LC-MS calculado para C₂₈H₂₀ClN₇O₃S (M+H⁺) 570,1; encontrada 570,0.

Repetindo os procedimentos descritos nos Exemplos anteriores, usando os reagentes adequados, obtêm-se os compostos de Fórmula I que se seguem, identificados no Quadro 1.

Quadro 1

Número do Composto	Estrutura	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (CDCl ₃) e/ou MS (m/z)
1		¹ H RMN (MeOD) δ (ppm) 8,30 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 4H), 7,59-7,64 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H). HPLC-MS calculado C ₁₆ H ₁₇ ClN ₈ O (M+H ⁺): 493,1; encontrado: 493,1
4		HPLC-MS calculado C ₃₂ H ₂₆ ClN ₅ O ₂ (M+H ⁺): 548,2; encontrado: 548,2
8		¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm) 8,97 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,13 (s, 1H). HPLC-MS calculado C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 570,1; encontrado: 570,1
9		HPLC-MS calculado C ₃₀ H ₂₄ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺): 598,1; encontrado: 598,1
11		HPLC-MS calculado para C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺) 569,1; encontrado 569,1.

Número do Composto	Estrutura	Dados Físicos ¹ H RMN 400 MHz (CDCl ₃) e/ou MS (m/z)
17		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,74 (d, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,55 (s, 3H); HPLC-MS calculado para C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S (M+H ⁺) 569,1; encontrado 569,1.
18		HPLC-MS calculado para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 570,1; encontrado 570,1.
21		HPLC-MS calculado para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 570,1; encontrado 570,1.
22		¹ H RMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8,94 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 5,48 (largo, 2H), 3,12 (s, 3H); HPLC-MS calculado para C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S (M+H ⁺) 570,1; encontrado 570,1.

Testes Biológicos de CB1

Preparam-se membranas homogeneizadas de clones de células CHO que expressam, de forma estável, um recetor canabinóide 1 humano (CB1) ou um recetor canabinóide 2 humano (CB2). Cultivam-se e desmantelam-se as células a partir de placas de cultura de tecidos de 15 cm, e subsequentemente centrifugam-se. Lavam-se as células uma vez com PBS frio, e faz-se novamente uma suspensão em ≤20 ml de Tampão A (20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM EDTA, num cocktail inibidor de protease

sem EDTA [1 comprimido/25 ml]). Homogeneiza-se a suspensão de células sobre gelo, usando um homogeneizador *Polytron* a 25000 rpm, em três intervalos de 15 segundos cada. Primeiro, centrifuga-se o homogeneizado a 2000 rpm numa centrífuga de mesa, de baixa velocidade, durante 10 minutos. Depois, centrifuga-se o sobrenadante, após passar através de um peneiro celular, a 50000 ×g, durante 25 minutos, a 4°C. Faz-se novamente uma suspensão da pelota no Tampão B (15% de glicerol, 20 mM HEPES, pH 7,4, 0,1 mM EDTA, um cocktail inibidor de protease completo sem EDTA [1 comprimido/10 ml]). Determina-se a concentração de proteína da preparação usando o kit de teste de proteína BCA usando BSA como padrão. Preparam-se quantidades alíquota de membranas e mantêm-se congeladas a -80°C.

Teste de ligação ao ligando [³H]-CP55940: Preparam-se soluções de composto de teste em DMSO variando de 100 µM a 0,01 nM. Dilui-se a quantidade desejada de preparado de membrana com tampão de teste gelado (50mM Tris-HCl, 2,5mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0,05% de BSA, pH 7,4) e agita-se bem até fazer vórtice. Distribui-se 2 µl ou menos de composto por cada poço de uma placa de teste, em poliestireno, com 96 poços de fundo redondo, seguindo-se a adição de 100 µl de membranas diluídas (3-10 µg /poço)) e mantêm-se a mistura em gelo até à adição de CP55940 quente (concentração final de 0,5 nM). Dilui-se 1:6300 (v/v) o [³H]-CP55940 com tampão de teste frio e adicionam-se 100 µl a cada poço. Efetua-se a reação à temperatura ambiente durante 120 minutos antes de se colherem as membranas num *Harvester* de placa de filtro *PerkinElmer Unifilter GF/B-96*. Após nove lavagens com tampão de lavagem (50mM Tris-HCl, 2,5mM EDTA, 5 mM MgCl₂, 0,05% de BSA, pH 7.), seca-se o filtro numa estufa a 37°C durante 30 minutos. Adiciona-se *MicroScint-20* e fecha-se a placa para a contagem de cintilação no *TopCount*. Obtêm-se os valores de EC₅₀ ajustando os dados com a ferramenta de ajuste a curvas sigmóides de resposta a dose da *GraphPad Prism*. Utilizam-se oito ou doze concentrações diferentes para gerar uma curva de resposta de concentração (usando três pontos de dados por concentração).

Teste de ligação a GTPγS: Preparam-se soluções de compostos de teste em DMSO variando de 100 µM a 0,01 nM.

Dilui-se a quantidade desejada de preparado de membrana com tampão de teste gelado (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0,1% de BSA sem ácidos gordos, 5 μM GDP) e agita-se bem até fazer vórtice. Distribuem-se 2 μl ou menos de composto por cada poço de uma placa de teste, em poliestireno, com 96 poços de fundo redondo, seguindo-se a adição de 100 μl de membranas diluídas (3-10 μg/ poço) e mantém-se a mistura em gelo até à adição de GTPγS quente. Dilui-se 1:1000 (v/v) o [³⁵S]-GTPγS (Perkin Elmer NEG030H; 1 μCi/μl, 1250 Ci/mmol) com tampão de teste frio e adicionam-se 100 μl a cada poço. Efetua-se a reação à temperatura ambiente durante 90 minutos antes de se colherem as membranas numa placa de filtro *PerkinElmer Unifilter GF/B-96* usando uma *Packard Filtermate Hervester*. Após várias lavagens com tampão de lavagem (20 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂), e uma lavagem com etanol a 95%, seca-se o filtro numa estufa a 37°C durante 30 minutos. Adiciona-se *MicroScint-20* e fecha-se a placa para a contagem de cintilação no *TopCount*. Obtêm-se os valores de EC₅₀ ajustando os dados de ligação GTP [γ-³⁵S] com a ferramenta de ajuste a curvas sigmóides de resposta a dose da *GraphPad Prism*. Utilizam-se seis ou doze concentrações diferentes para gerar uma curva de resposta de concentração (usando três pontos de dados por concentração).

Para cada teste, utiliza-se a correção de Cheng-Prusoff (Cheng and Prusoff, 1973, *Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3103) para converter o EC₅₀ na constante de inibição K_i. Deste modo:

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + [L] / K_d}$$

onde [L] é a concentração do radio-ligando usado no teste, e K_d é a constante de equilíbrio de dissociação da ligação para o radio-ligando.

Ingestão de alimento e Ganho de Peso Corporal

Para avaliar a eficácia dos compostos do invento quanto à inibição da ingestão de alimentos e ganho de peso corporal,

utilizam-se ratinhos geneticamente obesos (Lep^{ob}/Lep^{ob}) e ratinhos com obesidade induzida pela dieta (DIO) nos modelos, respetivamente, agudo e subcrónico.

Alojam-se ratinhos ob/ob, machos, (com 7-8 semanas de idade, Jackson Labs, Bar Harbor, Maine), em grupos de quatro, e alimentam-se com dieta de pelota padrão comercial (Lab Diet 5001, PMI Nutrition International, LLC). Produzem-se ratinhos com obesidade induzida pela dieta usando ratinhos C57BL6 com 6-7 semanas de idade (Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) submetendo-os a dieta de elevada gordura (D12331, Research Diets) durante 12-17 semanas. Mantêm-se todos os ratinhos num ciclo de luz/ escuridão de 12 horas (luzes acesas às 06:00) num ambiente de humidade e temperatura controladas com livre acesso a comida e água.

Na semana anterior ao início de cada estudo, alojam-se isoladamente os ratinhos e efetua-se uma habituação ao tratamento para estabelecer uma linha de base para o consumo de alimento e peso corporal. Escolhem-se aleatoriamente animais para o grupo de tratamento com base nos seus pesos corporais iniciais e consumo de alimentos.

Para determinar os efeitos agudos de uma única administração de um composto do invento (composto de teste) sobre o consumo de alimentos, tratam-se ratinhos ob/ob com veículo, um antagonista conhecido como controlo positivo, ou com composto(s) de teste. De modo semelhante, para determinar efeitos mais crónicos do composto de teste sobre o consumo de alimentos e o ganho de peso corporal, tratam-se ratinhos DIO com veículo, um antagonista conhecido como controlo positivo, ou com composto(s) de teste durante até 7-35 dias. Doseiam-se os compostos de teste em intervalos entre 0,1 a 100 mg/kg. Tratam-se os animais uma hora antes do início do ciclo de escuridão. Registam-se manualmente a ingestão de alimentos e o peso corporal usando uma balança eletrónica antes do tratamento, 16 horas após o tratamento, seguindo-se medições diárias durante até 7-35 dias após o início do estudo. Determina-se a eficácia do composto comparando os dados de ingestão de alimentos e de peso corporal entre os ratinhos tratados com veículo, tratados com controlo positivo padrão, e tratados com composto de teste.

Os compostos de Fórmula I, na forma livre ou na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, conforme indicam os testes *in vitro* descritos neste pedido. Os compostos do invento mostram um K_i entre 1×10^{-5} e 1×10^{-10} M, de preferência inferior a 500 nM, com maior preferência inferior a 100 nM. Adicionalmente, os compostos do invento apresentam uma seletividade para o CB1 em relação ao CB2 de 10 vezes mais, de preferência 20, 50 e 100 vezes. Adicionalmente, os compostos do invento apresentam uma distribuição cérebro : plasma de 1:10 de preferência, 1:15, com maior preferência 1:20. Entende-se que os exemplos e concretizações descritos neste documento destinam-se apenas a fins ilustrativos.

Lisboa, 2012-09-25

REIVINDICAÇÕES

1. Composto selecionado de 5-[4-(2-amino-pirimidin-4-il)-fenil]-6-(4-clorofenil)-3-fenil-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona; 6-[4-(6-amino-1-oxi-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-clorofenil)-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-(bifenil-4-il)-1-(4-clorofenil)-8-((2-hidroxietilamino)metil)-9-fenil-1H-purin-6(9H)-ona; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida; 3-(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonossulfonamida; dimetilamida do ácido 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-cloro-fenil)-7-oxo-3-fenil-6,7-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidina-1-carboxílico; 6-[4-(6-amino-piridazin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; N-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-9-fenil-6,9-di-hidro-1H-purin-8-ilmetil]-metanossulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-(2-aminopiridin-4-il)fenil)-5-(4-clorofenil)-3-(metilsulfonil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-[6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-(4-Cloro-fenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-5-(4-pirazin-2-il-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo-[4,5-d]pirimidin-7-ona; 5-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-6-(4-clorofenil)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-3,6-di-hidro-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-clorofenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-

(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]-
pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-5-(4-
cloro-fenil)-3-metanossulfonil-1-fenil-1,5-di-hidro-pirazolo-
[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(2-amino-pirimidin-5-il)-fenil]-
5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-1,5-di-hidro-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-
(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-
1-il]-benzamida; N-{3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-
(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-
metanossulfonamida; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-
(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzeno-
sulfonamida; N-{3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-
cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-
metanossulfonamida; 3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-(4-
clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il)benzonitrilo; 3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-
clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il)benzonitrilo; 3-[6-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-5-(4-
cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il]-benzamidina; 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-
cloro-fenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il]-benzamidina; 3-(2-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-
1H-purin-9(6H)-il)benzenosulfonamida; 6-[4-(6-amino-piridin-3-
il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-
1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 6-[4-(5-amino-
piridin-2-il)-fenil]-5-(4-cloro-fenil)-1-[3-(1H-tetrazol-5-
il)-fenil]-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 2-(4-
bromofenil)-1-(4-clorofenil)-9-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-
purin-6(9H)-ona; N-(3-(6-(4-(6-aminopiridin-3-il)fenil)-5-(4-
clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
il)fenil)metanossulfonamida; 2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-
fenil]-1-(4-cloro-fenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-
hidro-purin-6-ona; N-(3-(6-(4-(5-aminopiridin-2-il)fenil)-5-
(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-
1-il)fenil)metanossulfonamida; 2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-
fenil]-1-(4-clorofenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-1,9-di-
hidro-purin-6-ona; 6-(4-bromo-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1-(3-
nitro-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 3-
(6-(4-bromofenil)-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzonitrilo; 3-[2-[4-(5-amino-
piridin-2-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-
purin-9-il]-benzamidina; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-

fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzenossulfonamida; 3-[2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-1-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzonitrilo; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida; 1-(4-clorofenil)-9-(3-metanossulfonil-fenil)-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,9-di-hidro-purin-6-ona; 3-[5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzonitrilo; 3-[2-[4-(6-amino-piridin-3-il)-fenil]-1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-1,6-di-hidro-purin-9-il]-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirimidin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4d]pirimidin-1-il)fenil)metanosulfonamida; N-{3-[5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-fenil}-metanossulfonamida; 5-(4-clorofenil)-1-(3-(metilsulfonil)-fenil)-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4(5H)-ona; 3-(5-(4-cloro-fenil)-4-oxo-6-(4-pirazin-2-il-fenil)-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)-benzamidina; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(piridazin-3-il)fenil)4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)-metanossulfonamida; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida; N-(3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)fenil)metanossulfonamida; N-(3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-piridazin-3-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil)-metanossulfonamida; 3-(5-(4-clorofenil)-4-oxo-6-(4-(pirazin-2-il)fenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)benzenossulfonamida; N-{3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]-fenil}-metanossulfonamida; 3-[1-(4-cloro-fenil)-6-oxo-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-1,6-di-hidro-purin-9-il]benzenosulfonamida; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-5-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; 5-(4-cloro-fenil)-1-(3-metanossulfonil-fenil)-6-(4-pirimidin-2-il-fenil)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona; e 3-[6-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-5-(4-clorofenil)-4-oxo-4,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]-benzenossulfonamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilizar num método de tratamento médico.

3. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com a reivindicação 2, onde o composto é para utilizar no tratamento de uma doença mediada pelo recetor canabinóide 1.

4. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com a reivindicação 3, onde a doença mediada pelo recetor canabinóide 1 é seleccionada de problemas metabólicos assim como condições associadas a problemas metabólicos incluindo obesidade, bulimia nervosa, distúrbios compulsivos alimentares, diabetes, arteriosclerose, hipertensão, osteoporose, doença do ovário policístico, doença cardiovascular, osteoartrite, doenças dermatológicas, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitíase e distúrbios do sono, e condições hiperlipidémicas; ou problemas psiquiátricos tais como abuso de substâncias, psicose, depressão, ansiedade, stress, epilepsia, mania e esquizofrenia; ou problemas cognitivos tais como demência incluindo doença de Alzheimer, défice de memória, perda de memória a curto prazo e distúrbios de défice de atenção; ou distúrbios neurodegenerativos tais como a Doença de Parkinson, apoplexia cerebral e traumatismo craniocerebral, hipotensão, catabolismo relacionado com disfunção pulmonar e dependência de ventilador; ou disfunção cardíaca incluindo valvulopatia, enfarte do miocárdio, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva; ou a disfunção pulmonar global, rejeição de transplantes, artrite reumatoide, enxaqueca, neuropatia, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barre, sequelas inflamatórias de encefalite viral, acidentes vasculares cerebrais, doença inflamatória intestinal, lúpus, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença de hipersensibilidade mediada por células T, psoríase, osteoporose, asma, tiroidite de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cancro, dermatite de contacto, rinite alérgica, lesão isquémica ou de reperfusão, traumatismo na cabeça e problemas de movimento.

5. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com a reivindicação 3, onde a doença mediada pelo recetor canabinóide 1 é um distúrbio alimentar associado a ingestão excessiva de alimentos.

6. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com a reivindicação 5, onde o distúrbio alimentar é obesidade, bulimia nervosa ou um distúrbio compulsivo alimentar.

7. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com a reivindicação 6, onde o distúrbio alimentar associado a ingestão excessiva de alimentos é a obesidade.

8. Composto para utilizar num método de tratamento médico de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 7, onde o composto se destina a ser administrado a uma pessoa em risco de obesidade a uma dose de 0,001 mg a 100 mg por kg.

9. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um transportador farmacêuticamente aceitável.

10. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pelo recetor canabinóide 1.

11. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 10, onde a doença mediada pelo recetor canabinóide 1 é selecionada de: problemas metabólicos assim como condições associadas a problemas metabólicos incluindo obesidade, bulimia nervosa, distúrbios compulsivos alimentares, diabetes, arteriosclerose, hipertensão, osteoporose, doença do ovário policístico, doença cardiovascular, osteoartrite, doenças dermatológicas, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colelitíase e distúrbios do sono, e condições hiperlipidémicas; ou problemas psiquiátricos tais como abuso de substâncias, psicose, depressão, ansiedade, stress, epilepsia, mania e esquizofrenia; ou problemas

cognitivos tais como demência incluindo doença de Alzheimer, défice de memória, perda de memória a curto prazo e distúrbios de défice de atenção; ou distúrbios neurodegenerativos tais como a Doença de Parkinson, apoplexia cerebral e traumatismo craniocerebral, hipotensão, catabolismo relacionado com disfunção pulmonar e dependência de ventilador; ou disfunção cardíaca incluindo valvulopatia, enfarte do miocárdio, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva; ou a disfunção pulmonar global, rejeição de transplantes, artrite reumatoide, enxaqueca, neuropatia, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barre, sequelas inflamatórias de encefalite viral, acidentes vasculares cerebrais, doença inflamatória intestinal, lúpus, doença do enxerto contra o hospedeiro, doença de hipersensibilidade mediada por células T, psoríase, osteoporose, asma, tiroidite de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cancro, dermatite de contacto, rinite alérgica, lesão isquémica ou de reperfusão, traumatismo craniano e problemas de movimento.

12. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 10, onde a doença mediada pelo recetor canabinóide 1 é um distúrbio alimentar associado a ingestão excessiva de alimentos.

13. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 12, onde o distúrbio alimentar é obesidade, bulimia nervosa ou um distúrbio compulsivo alimentar.

14. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 13, onde o distúrbio alimentar associado a ingestão excessiva de alimentos é a obesidade.

15. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 14, onde o composto se destina a ser administrado a uma pessoa em risco de obesidade a uma dose de 0,001 mg a 100 mg por kg.

Lisboa, 2012-09-25