

(11) Número de Publicação: **PT 2389382 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 487/04 (2013.01) **A61K 31/519** (2013.01)
A61P 25/00 (2013.01) **A61P 25/18** (2013.01)
A61P 25/28 (2013.01)

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

(22) Data de pedido: **2010.01.13**

(30) Prioridade(s): **2009.01.26 US 206092 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.11.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.06.05**
132/2013

(73) Titular(es):

PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, NY 10017
US

(72) Inventor(es):

PATRICK ROBERT VERHOEST **US**
MICHELLE MARIE CLAFFEY **US**
CHRISTOPHER JOHN HELAL **US**

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS AMINO-HETEROCÍCLICOS USADOS COMO INIBIDORES DE PDE9**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS QUE INIBEM PDE9 DE FÓRMULA (I), E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, EM QUE R1, R2, R3, A1 E N SÃO COMO FORAM DEFINIDOS NO PRESENTE DOCUMENTO. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM OS COMPOSTOS DE FÓRMULA I, E UTILIZAÇÕES DOS MESMOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEURODEGENERATIVOS E COGNITIVOS, TAIS COMO DOENÇA DE ALZHEIMER E ESQUIZOFRENIA, SÃO TAMBÉM PROPORCIONADAS.

RESUMO**"COMPOSTOS AMINO-HETEROCÍCLICOS USADOS COMO INIBIDORES DE PDE9"**

A invenção proporciona compostos que inibem PDE9 de Fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^1 , R^2 , R^3 , A1 e n são como foram definidos no presente documento. Composições farmacêuticas que contêm os compostos de Fórmula I, e utilizações dos mesmos no tratamento de distúrbios neurodegenerativos e cognitivos, tais como doença de Alzheimer e esquizofrenia, são também proporcionadas.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS AMINO-HETEROCÍCLICOS USADOS COMO INIBIDORES DE PDE9"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a uma série de novos compostos que são inibidores selectivos de fosfodiesterase tipo 9 ("PDE9"). Mais particularmente, a invenção refere-se a compostos de pirazol[3,4-d]pirimidinona para utilização no tratamento e prevenção de doença neurodegenerativas e outras doenças e distúrbios influenciados pela modulação de PDE9.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os nucleótidos cíclicos, guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e adenosina monofosfato cíclico (AMPc), são importantes mensageiros secundários e assim são centrais ao controlo e regulação de uma multitude de eventos celulares, tanto fisiológicos como patofisiológicos, numa ampla variedade de órgãos.

GMP cíclico é formado a partir de GTP pela reacção catalítica da guanilil ciclase (GC), que é activada pelo óxido nítrico (NO). GMP cíclico por sua vez activa proteínas quinases dependentes de GMPc (cGK), que medeiam a sinalização local e global. Uma variedade de processos fisiológicos nos sistemas cardiovascular, nervoso e imune são controlados pela via NO/GMPc, incluindo condutância de canal de iões, glicogenólise, apoptose celular, e relaxamento de músculo liso. Em vasos sanguíneos, o relaxamento de músculos lisos vasculares leva a vasodilatação e fluxo sanguíneo aumentado.

A família da enzima fosfodiesterase (PDE) hidrolisa GMPc e AMPc. A enzima PDE9 foi identificada como um novo membro da família da enzima PDE que hidrolisa selectivamente a GMPc em detrimento da AMPc. Veja-se Fisher et al., J. Bio/. Chem., 273(25), 15559-15564 (1998).

Descobriu-se que a PDE9 está presente numa variedade de tecidos humanos, a saber, nos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo e baço, bem como em células de músculo liso dentro da vasculatura humana de uma variedade de tecidos.

Estudos recentes têm implicado directamente a disfunção de sinalização de NO/GMPc/cGK em doença de Alzheimer. Por exemplo, a disrupção de Potenciação a Longo Prazo (PLP), uma correlação fisiológica de aprendizagem e memória, por péptido amiloide- β mostrou-se resultar de um mau funcionamento da sinalização de NO/GMPc. Puzzo *et al.*, J. Neurosci., 25(29):6887-6897 (2005). Além disso, em ratos que mostram défices em tarefas de memória devido a depleção em acetilcolinesterase do cérebro anterior (que está associada a doença de Alzheimer), administração de um mimético de óxido nítrico aumentou a actividade de GC e reverteu os défices cognitivos em tarefas de memória. Bennett *et al.*, Neuropsychopharmacology, 32:505-513 (2007). Acredita-se, portanto, que agentes terapêuticos capazes de acentuar a cascata de sinalização de GC/NO/GMPc/cGK podem ser úteis como uma nova abordagem ao tratamento de doença de Alzheimer e outros distúrbios neurodegenerativos.

Por meio da redução ou prevenção da hidrólise de GMPc por PDE9, os inibidores de PDE9 elevam o nível intracelular de GMPc, assim acentuando ou prolongando os seus efeitos. Descobriu-se que um aumento na concentração de GMPc em ratos leva à uma melhoria em aprendizagem e memória em testes de reconhecimento de objecto e social. Veja-se, por exemplo, Boess *et al.*, Neuropharmacology, 47:1081-1092 (2004). Observou-se que a inibição de PDE9 aumenta a LTP. Hendrix, BMC Pharmacol., 5(Sup 1):55 (2005).

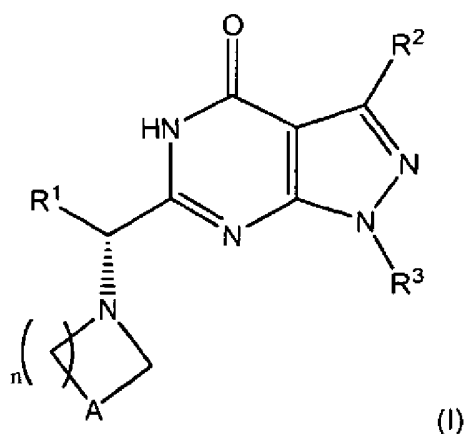
Pirazolopirimidinonas 1,6-disubstituídas, pirazol[3,4-d]pirimidin-4-onas e pirazol[3,4-d]pirimidin-7-onas são reveladas como inibidores de PDE9 no documento WO 2009/121919, documento WO 2008/139293 e documento WO

03/037432 respectivamente. Finalmente, 1,5-dihidro- 1-metil-6-(1-piperidinilmetil)-4H-pirazol(o3,4-d]pirimidin-4-ona é conhecida do Zhurnal Orgnichnoi Ta farmate- sevtichnoi Khimii, Zofkam, vol. 4, N° 4, 2006, páginas 57-61.

Consequentemente, existe uma necessidade de inibidores de PDE9 que sejam eficazes no tratamento de condições que podem ser reguladas ou normalizadas pela inibição de PDE9.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direccionada a compostos de Fórmula (I),



e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^1 , R^2 , R^3 , A e n são como foram definidos no presente documento.

A presente invenção é também direccionada a composições farmacêuticas que contêm um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente, portador ou veículo farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente que compreende ainda um segundo agente farmacêutico.

A presente invenção é direccionada adicionalmente à inibição de PDE9 num mamífero pela utilização de a) um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; ou b) uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A presente invenção é direccionada adicionalmente a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa.

A presente invenção é direccionada adicionalmente a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização na promoção da neurorestauração num mamífero.

A presente invenção é direccionada ainda adicionalmente a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização na promoção da recuperação funcional num mamífero que sofre de uma lesão do cérebro.

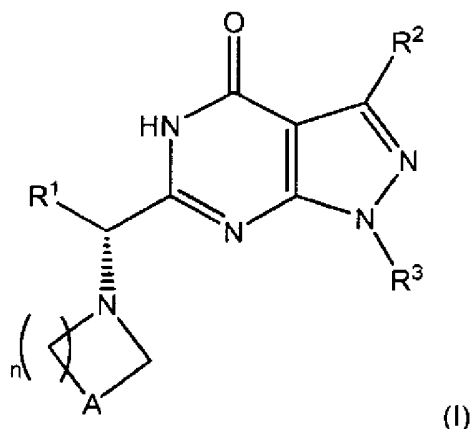
A presente invenção é direccionada ainda adicionalmente a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização na melhora de défices cognitivos e tratamento de deficiência cognitiva num mamífero.

A presente invenção é direccionada ainda adicionalmente a um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para utilização na acentuação da cognição num mamífero.

Com as anteriores e outras vantagens e características da invenção que se tornarão a seguir no presente documento aparentes, a natureza da invenção pode ser mais claramente entendida por referência à seguinte descrição pormenorizada da invenção e as reivindicações anexas.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção compreende novos inibidores selectivos de PDE9 de Fórmula (I),



e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, em que:

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em (i) (C_1-C_4) alquilo, (ii) (C_2-C_4) alcenilo, (iii) (C_2-C_4) alcinilo, (iv) (C_1-C_4) alcoxi, (v) (C_1-C_4) haloalquilo, (vi) (C_3-C_6) cicloalquilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo, (vii) heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo, (viii) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo, e (ix) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo;

R^2 é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) haloalquilo, ciano, e (C_3-C_6) cicloalquilo;

R^3 é seleccionado a partir do grupo que consiste em (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alcenilo, (C_2-C_6) alcinilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, e heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, e (C_1-C_4) haloalquilo;

n é 1 ou 2;

A é $-CR^4R^5-$ ou $-CHR^a-CHR^b-$;

R^a é seleccionado a partir do grupo que consiste em (i) hidrogénio, (ii) (C_1-C_7) alquilo, (iii) (C_3-C_8) cicloalquilo, (iv) heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, (v) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, (vi) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, e (vii) LR^6 , em que: L é seleccionado a partir do grupo que consiste em $-CH_2-$, $-NR^7-$, e $-O-$;

R^6 é arilo, heteroarilo, (C_1-C_8) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, ou (C_1-C_8) alcoxi, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, $(C_1-$

C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo; e

R⁷ é hidrogénio, metilo ou etilo;

R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxilo, (C₁-C₄)alcoxi, halogénio, e (C₁-C₆)alquilo; ou R⁴ e R⁵, juntamente com o carbono ao qual são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo;

R^a é (C₁-C₄)alcoxi ou R⁸-O-C(O)-, em que R⁸ é (C₁-C₄)alquilo; e

R^b é arilo, heteroarilo, ou heterocicloalquilo, opcionalmente substituído com halo, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo; ou R^a e R^b, juntamente com os carbonos aos quais são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo.

Numa forma de realização dos compostos de fórmula I, R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₁-C₄)haloalquilo, opcionalmente substituído heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, opcionalmente substituído arilo, e opcionalmente substituído heteroarilo.

Em outra forma de realização, R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)haloalquilo, ciano, e ciclopropilo.

Em outra forma de realização, R⁴ é seleccionado a partir do grupo que consiste em (i) hidrogénio, (ii) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-

C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, (iii) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, e (iv) LR⁶, em que L é seleccionado a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -NR⁷-, e -O-; e R⁶ é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆) cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo.

Em outra forma de realização, R⁴ é como foi descrito acima, e R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, e (C₁-C₆)alquilo; ou R⁴ e R⁵, juntamente com o carbono ao qual são unidos, formam uma cetona cíclica.

Em outra forma de realização R^a é como foi descrito acima, e R^b é arilo ou heteroarilo, opcionalmente substituído com halo, (C₁-C₃)alquilo, ou (C₁-C₃)haloalquilo; ou R^a e R^b, juntamente com os carbonos aos quais são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo.

Outra forma de realização dos compostos de fórmula I inclui aqueles compostos em que R¹ é (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, ou fenilo; R² é hidrogénio; R³ é seleccionado a partir do grupo que consiste em isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahidrofuranilo, e tetrahidropiranilo; A é -CR⁴R⁵-; e L é -CH₂- ou -O-.

Em outras formas de realização específicas, a invenção também se refere aos compostos descritos como Exemplos 1-175 na secção de Exemplos do assunto do pedido, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Descobriu-se surpreendentemente que os compostos da invenção mostram actividade farmacológica, incluindo inibição selectiva de PDE9, que os tornam adequados para o tratamento, prevenção e/ou controlo de condições que podem ser reguladas ou normalizadas pela inibição de PDE9.

Os compostos e intermediários da presente invenção podem ser nomeados de acordo com os sistemas de nomenclatura IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) ou CAS (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH).

Definições

Certos termos usados no presente documento são geralmente definidos como se segue:

O conteúdo de átomo de carbono das várias fracções que contêm hidrocarboneto no presente documento pode ser indicado por um prefixo que designa o número mínimo e máximo de átomos de carbono na fracção. Assim, por exemplo, (C₁-C₆)alquilo refere-se a um grupo alquilo de um a seis átomos de carbono inclusive.

O termo "alcoxi" refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado, monovalente de cadeia linear ou ramificada ligado a um átomo de oxigénio que é unido a uma estrutura de núcleo. Exemplos de grupos alcoxi incluem metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, e similares.

O termo "alquilo" significa um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de grupos alquilo incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, e similares.

O termo "alcenilo" significa um radical de hidrocarboneto alifático parcialmente insaturado de cadeia linear ou ramificada que tem uma ou mais ligações duplas. Exemplos de grupos alcenilo incluem etenilo (também conhecido como "vinilo"), alilo, 1-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, n-pentenilo, e similares. O termo "alcenilo" abrange radicais que têm orientações "cis" e "trans", ou alternativamente, orientações "Z" e "E".

O termo "alcinilo" significa um radical de hidrocarboneto alifático parcialmente insaturado de cadeia linear ou ramificada que tem uma ou mais ligações triplas. Exemplos de grupos alcinilo incluem 1-propinilo, 2-propinilo (também conhecido como "propargilo"), 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, e similares.

O termo "arilo" denota um sistema de anel aromático monocíclico ou policíclico, por exemplo, antracenilo, benzilo, fluorenilo, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo e similares. O termo "arilo" é também destinado a incluir os derivados parcialmente hidrogenados de tais sistemas de anel, por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

O termo "ariloxi" denota um radical arilo ligado a um átomo de oxigénio que é unido a uma estrutura de núcleo, tal como benziloxi.

Os termos "carbamoilo" e "carbamilo" denotam um grupo amina ($--NR'R''$) ligado a um grupo carbonilo ($C=O$) que é unido a uma estrutura de núcleo.

O termo "cicloalquilo" denota um grupo cicloalquilo saturado monocíclico ou bicíclico. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, e similares.

Os termos "halogénio" e "halo" representam átomos de cloro, bromo, flúor e iodo e radicais.

O termo "haloalquilo" refere-se a um alquilo substituinte em que pelo menos um radical de hidrogénio é

substituído com um radical halogénio. Onde mais de um hidrogénio é substituído com halogénio, os halogénios podem ser os mesmos ou diferentes. Exemplos de radicais haloalquilo incluem trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-bromoetilo, e similares.

O termo "haloalcoxi" refere-se a um radical alcoxi em que pelo menos um radical de hidrogénio é substituído com um radical halogénio. Onde mais de um hidrogénio é substituído com halogénio, os halogénios podem ser os mesmos ou diferentes. Exemplos de haloalcoxi radicais incluem difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, clorometoxi, bromometoxi, e similares.

O termo "heteroarilo" como usado no presente documento inclui sistemas de anel heterocíclico insaturado que contêm um ou mais heteroátomos tal como azoto, oxigénio, e enxofre. Se o grupo heteroarilo contém mais de um heteroátomo, os heteroátomos podem ser os mesmos ou diferentes. Os radicais heteroarilo podem ser ligados via um átomo de carbono ou um heteroátomo. O termo "heteroarilo" é também destinado a incluir os derivados parcialmente hidrogenados de tais sistemas de anel. Exemplos de grupos heteroarilo incluem furanilo (também conhecido como "furilo"), imidazolinilo, imidazolilo (também conhecido como "1,3-diazolilo"), indolilo, oxadiazolilo, oxazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo (também conhecido como "1,4-diazinilo"), pirazolilo (também conhecido como "1,2-diazolilo"), pirazolinilo, pirazilo, piridazinilo (também conhecido como "1,2-diazinilo"), piridilo (também conhecido como piridinil), pirimidinilo (também conhecido como "1,3-diazinilo" e "pirimidilo"), pirrolilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienilo, tiofuranilo (também conhecido como "tiofenilo"), tiopiranilo, triazinilo, triazolilo, e similares.

O termo "heteroarilo" também abrange radicais em que 2 ou 3 anéis são fusionados juntos, em que pelo menos um tal anel contém um heteroátomo como um átomo do anel, incluindo radicais em que (a) um anel heterocicloalquilo (ou cetona heterocíclica) é fusionado com um anel arilo ou heteroarilo, ou (b) um anel cicloalquilo (ou cetona cíclica) é fusionado com um anel heteroarilo. Exemplos de heteroarilos do anel 2-fusionados incluem benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, tetrahidrobenzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo (também conhecido como "benzotiofenilo," "tionaftenilo," e "benzotiofuranilo"), benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, cromenilo, cinolinilo (também conhecido como "1,2-benzodiazinilo"), imidazopiridinilo (por exemplo, imidazo[1,2-a] piridinilo ou imidazo[4,5-c]piridinil), indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizininilo, indolilo, isoindolilo, naftiridinilo, oxanti- olopirrolilo, pteridinilo, pthalazinilo, purinilo (também conhecido como "imidazo[4,5-d]pirimidinilo"), piranopirrolilo, pirazoloazepinilo, tetrahidropirazoloazepinilo (por exemplo, tetrahidropirazol[1, 5-a]azepinil), pirazolopiridinilo, tetrahidropirazolopiridinilo (por exemplo, tetrahidropirazol[1,5-a]piridinil), pirazolopirimidinilo (por exemplo, pirazol[3,4-d]pirimidinil), piridopirazinilo (por exemplo, pirido [2,3-b]pirazinil), piridopiridinilo, pirrolopirazolilo, dihidropirrolopirazolilo (por exemplo, dihidropirrolo[1,2-b]pirazolil), quina- zolinilo (também conhecido como "1,3-benzodiazinilo"), quinolinilo (também conhecido como "1-benzazinilo"), isoquinolinilo (também conhecido como "2- benzazinilo"), quinolizininilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, ditianaftalenilo, tienofuranilo (por exemplo, tieno[3,2-b]furanil), e similares.

Exemplos de heteroarilos do anel 3-fusionados incluem acridinilo, diazaantrilo, triazafenantreno, carbazolilo, carbolinilo, furocinolinilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxantiinilo, fenoxazinilo, tiantrenilo, xantenilo, e similares.

O termo "heterocicloalquilo" denota um grupo cicloalquilo saturado monocíclico ou policíclico, em que pelo menos um dos átomos de carbono é substituído com um heteroátomo tal como azoto, oxigénio ou enxofre. Se o heterociclo contiver mais de um heteroátomo, os heteroátomos podem ser os mesmos ou diferentes. Os radicais heterocicloalquilo podem ser ligados via um átomo de carbono ou um heteroátomo. Preferentemente, o radical heterocicloalquilo tem 4 a 10 membros. Exemplos de grupos heterocicloalquilo incluem azetidínilo, dioxaciclohexilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidínilo, morpholinilo, piperazinilo, piperidínilo, pirazolidínilo, pirrolidínilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tiazanilo, e similares.

Um grupo cíclico pode ser ligado a outro grupo em mais de uma maneira. Se nenhum arranjo de ligação particular for especificado, então todos os possíveis arranjos são pretendidos. Por exemplo, o termo "piridilo" inclui 2-, 3- ou 4-piridilo (2-, 3-, ou 4-piridinil).

O termo "mamífero" significa animais incluindo, por exemplo, cães, gatos, vacas, ovelha, cabras, cavalos e seres humanos. Mamíferos preferidos incluem seres humanos.

O termo "oxo" significa um grupo carbonilo ($C=O$) formado pela combinação de um átomo de carbono e um átomo de oxigénio.

O termo "paciente" inclui ambos pacientes humanos e não humanos.

A frase "farmaceuticamente aceitável" indica que o portador, veículo, diluente, e/ou sal designado é geralmente quimicamente e/ou fisicamente compatível com os

outros ingredientes que compreendem a formulação, e fisiologicamente compatíveis com o destinatário dos mesmos.

O termo "sais" refere-se a ambos os sais orgânicos e inorgânicos de um composto de Fórmula (I). Tais sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação de um composto, ou por meio da reacção separadamente de um composto, pró-fármaco ou estereoisómero de Fórmula (I) com uma base ou orgânico ou inorgânico adequado e isolamento o sal assim formado. Sais aniónicos representativos incluem sais brometo, cloreto, iodeto, sulfato, bissulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluoro- fosfato, sulfonato de benzeno, tosilato, formato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftoato, naftalato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato e laurilsulfonato e similares. Sais catiónicos representativos incluem sais de sódio, potássio, cálcio, e magnésio e similares. Veja-se geralmente, por exemplo, Berge, *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Um sal de um composto de Fórmula (I) pode ser prontamente preparado por meio da mistura de soluções de um composto de Fórmula (I) e o ácido ou base desejada, conforme for apropriado. O sal pode precipitar da solução e ser colhido por meio de filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente.

O termo "radical" denota um grupo de átomos que se comporta como um reagente único numa reacção química, por exemplo, um radical orgânico é um grupo de átomos que transmite propriedades particulares a um composto que o contém, ou que permanece inalterado durante uma série de reacções ou transformações.

A frase "solvente inerte em reacção" ou "solvente inerte" refere-se a um solvente, ou mistura de solventes, que não interage com materiais de partida, reagentes,

intermediários ou produtos de uma maneira que afecta adversamente as suas propriedades desejadas.

Os termos "tratar", "tratando", "tratado" ou "tratamento" como são usados no presente documento incluem resultados ou utilizações preventivas (por exemplo, profilácticas), paliativas ou curativas.

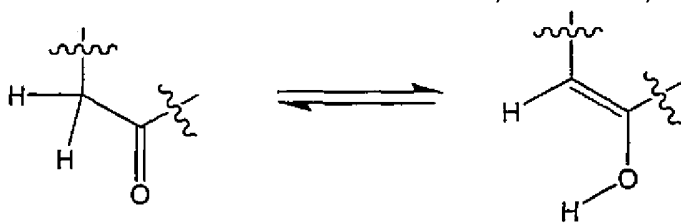
Os compostos de Fórmula (I) podem conter centros assimétricos ou quirais e, portanto, existem em formas estereoisoméricas diferentes. Os peritos na especialidade apreciarão que, a não ser que de outro modo especificado, todos os estereoisómeros (por exemplo, enantiómeros e diastereoisómeros, e misturas racémicas dos mesmos) dos novos compostos e intermediários descritos, ilustrados e/ou discutidos no presente documento estão dentro do âmbito da invenção reivindicada. Além disso, a não ser que de outro modo especificado, a presente invenção abrange todos os isómeros geométricos e posicionais.

Misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas por meio de métodos bem conhecidos aos peritos ordinários na especialidade, tais como por meio de cromatografia e/ou cristalização fraccionada. Enantiómeros podem ser separados por meio da conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica por reacção com um composto opticamente activo apropriado (por exemplo, álcool), separação dos diastereómeros e conversão (por exemplo, hidrólise) dos diastereómeros individuais aos correspondentes enantiómeros puros. Métodos adicionais incluem resolução de misturas racémicas usando sais quirais, bem como cromatografia quiral.

Os peritos na especialidade reconhecerão ainda que os compostos de Fórmula (I) podem existir em forma cristalina como hidratos em que as moléculas de água são incorporadas dentro da estrutura de cristal dos mesmos e como solvatos em que as moléculas de um solvente são incorporadas nos

mesmos. Todas tais formas de hidrato e solvato são consideradas parte desta invenção.

Os praticantes apreciarão que certos compostos de Fórmula (I) podem existir como isómeros tautoméricos, isto é, que existe equilíbrio entre dois isómeros que estão em equilíbrio rápido um com o outro. Um exemplo comum de tautomerismo é tautomerismo ceto-enol, isto é,



O grau ao qual um tautómero está presente sobre o outro depende de vários factores, incluindo padrão de substituição e tipo de solvente. Outros exemplos de acordo com a presente invenção serão reconhecidos pelos peritos na especialidade. Todas as formas tautoméricas de Fórmula (I) estão incluídas dentro do âmbito da invenção a não ser que de outro modo especificado.

A presente invenção também abrange compostos isotopicamente marcados de Fórmula (I) que são idênticos a aqueles recitados no presente documento, mas para o facto de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos de Fórmula (I) incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, enxofre, fósforo, flúor, e cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente. Os compostos de Fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que contêm os isótopos mencionados anteriormente e/ou outros isótopos dos outros átomos estão dentro do âmbito da presente invenção.

Certos compostos isotopicamente marcados de Fórmula (I), por exemplo, aqueles em que isótopos radioactivos tais

como ^3H e ^{14}C são incorporados, são úteis em ensaios de distribuição de tecido, substrato e/ou fármaco. Isótopos tritiados, isto é, ^3H , e ^{14}C são particularmente preferidos por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode propiciar certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica, por exemplo, semivida aumentada *in vivo*, ou requisitos reduzidos de dosagem e, por isso, pode ser preferido em algumas circunstâncias. Os compostos isotopicamente marcados de Fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser geralmente preparados ao levar a cabo procedimentos análogos a aqueles revelados nos Esquemas e/ou nos Exemplos a seguir, por meio da substituição de um reagente isotopicamente marcado prontamente disponível para um reagente não isotopicamente marcado.

A invenção também inclui composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, e opcionalmente um diluente, portador ou veículo farmaceuticamente aceitável. Numa forma de realização preferida, a composição farmacêutica é de uma quantidade eficaz na inibição da enzima PDE9 num mamífero. Em outra forma de realização preferida, o mamífero é um ser humano.

A presente invenção inclui a utilização de uma combinação de um composto inibidor de PDE9 conforme foi proporcionado na Fórmula (I) e um ou mais agentes farmaceuticamente activos adicionais. Se uma combinação de agentes activos for administrada, então podem ser administrados sequencialmente ou simultaneamente, em formas farmacêuticas separadas ou combinadas numa forma farmacêutica única. Consequentemente, a presente invenção também inclui composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade de: (a) um primeiro agente que compreende um

composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto; (b) um segundo farmacêuticamente activo agente; e (c) um farmacêuticamente aceitável portador, veículo ou diluente.

Vários agentes farmacêuticamente activos podem ser seleccionados para utilização em conjunto com os compostos de Fórmula (I), dependendo da doença, distúrbio, ou condição a ser tratada. Agentes farmacêuticamente activos que podem ser usados em combinação com as composições da presente invenção incluem, sem limitação:

- (i) inibidores de acetilcolinesterase, tais como cloridrato de donepezilo (ARICEPT, MEMAC), salicilato de fisostigmina (ANTILIRIUM), sulfato de fisostigmina (ESERINE), metrifonato, neostigmina, ganstigmina, piridostigmina (MESTI- NON), ambenónio (MYTELASE), demarcário, Debio 9902 (também conhecido como ZT-1; Debiopharm), rivastigmina (EXELON), ladostigil, NP-0361, bromidrato de galantamina (RAZADYNE, RIMINILO, NIVALIN), tacrina (COGNEX), tolserina, maleato de velnacrina, memoquina, huperzina A (HUP-A; NeuroHitech), fenserina, e edrofónio (EN- LON, TENSILON);
- (ii) amiloide- β (ou fragmentos do mesmo), tal como A β ₁₋₁₅ conjugado com epítipo de ligação a pan HLA DR (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyet), ACI-01, ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106, e.V-950;
- (iii) anticorpos a amiloide- β (ou fragmentos do mesmo), tais como bapineuzumab (também conhecido como AAB-001), AAB-002 (Wyet/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, Ig intravenosa (GAMMAGARD), LY2062430 (m266 humanizado; Lilly), PF-04360365 (também conhecido como RN-1219; Pfizer), RN-6G (Pfizer), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, e aqueles revelados nas Publicações de Patente Internacionais N° WO04/032868 WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, nas Publicações de Patente US N° US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049,

US2005/0019328, nas Publicações de Patente Europeia N° EP0994728 e 1257584, e na Patente US N° 5.750.349;

(iv) agentes de inibição ou redução de amiloide (incluindo aqueles que reduzem acumulação, fibrilização e produção de amiloide) tal como colostrina, bisnorcinsérina (também conhecida como BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), pioglitazona, clioquinol (também conhecido como PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), flurbiprofeno (ANSAID, FROBEN) e o seu enantiómero R tarenflurbil (FLURIZAN), nitroflurbiprofeno, fenoprofeno (FENOPRON, NALFON), ibuprofeno (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), lisinato de ibuprofeno, ácido meclofenámico, meclofenamato de sódio (MECLOMEN), indometacina (INDOCIN), diclofenac de sódio (VOLTAREN), diclofenac de potássio, sulindac (CLINORIL), sulfeto de sulindac, diflunisal (DOLOBID), naproxen (NAPROSYN), naproxen de sódio (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), enzima de degradação de insulina (também conhecido como insulisa), o extracto de ginkgo biloba EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), tramiprosato (CEREBRIL, ALZHEMED), eprodisato (FIBRILLEX, KIACTA), composto W (ácido 3,5-bis(4-nitrofenoxi)benzoico), NGX-96992, neprilisina (também conhecido como endopeptidase neutra (NEP)), escilo- inositol (também conhecido como scillitol), atorvastatina (LIPITOR), simvastatina (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, mesilato de ibutamoren, e inibidores de RAGE (receptor para produtos finais de glicação avançada), tais como TTP488 (também conhecido como PF-4494700; Transtech) e TTP4000 (Transtech), e aqueles revelados na Patente US N° 7.285.293, incluindo PTI-777;

(v) agonistas de receptor alfa-adrenérgico, tais como clonidina (CATAPRES), metaraminol (ARAMINA), metildopa (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), tizanidina (ZANAFLEX), fenilefrina (também conhecida como neosinefrina),

metoxamina, cirazolina, guanfacina (INTUNIV), lofexidina, xilazina, modafinil (PROVIGIL), adrafinil, e armodafinil (NUVIGIL);

(vi) agentes de bloqueio de receptor beta-adrenérgico (bloqueadores beta), tal como carteolol, esmolol (BREVIBLOC), labetalol (NORMODYNE, TRANDATE), oxprenolol (LARACOR, TRASACOR), pindolol (VISKEN), propranolol (INDERAL), sotalol (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), timolol (BLOCADREN, TIMOPTIC), acebutolol (SECTRAL, PRENT), nadolol (CORCARD), metoprolol tartrate (LOPRESSOR), succinato de metoprolol (TOPROL-XL), atenolol (TENORMIN), butoxamina, e SR 59230A (Sanofi);

(vii) anticolinérgicos, tais como amitriptilina (ELAVIL, ENDEP), butriptilina, mesilato de benztropina (COGENTIN), trihexifenidilo (ARTANE), difenidramina (BENADRIL), orfenadrina (NORFLEX), hiosciamina, atropina (ATROPEN), escopolamina (TRANSDERM-SCOP), escopolamina metilbrometo (PARMINE), diciclooverina (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE, tolterodina (DETROL), oxibutinina (DITROPAN, LYRINEL XL, OXITROL), brometo de pentienato, propantelina (PRO-BANTHINE), ciclizina, cloridrato de imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepin (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (SURMONTIL), e glicopirrolato (ROBINUL);

(viii) anticonvulsivos, tais como carbamazepina (TEGRETOL, CARBATROL), oxcarbazepina (TRILEPTAL), fenitoína de sódio (FENYTEK), fosfenitoína (CEREBYX, PRODILANTIN), divalproex de sódio (DEPAKOTE), gabapentina (NEURONTIN), pregabalina (LYRICA), topirimato (TOPAMAX), ácido valproico (DEPAKENE), valproato de sódio (DEPAKON), 1-benzil-5-bromouracil, progabida, beclamida, zonisamida (TREXIEF, EXCEGRAN), CP-465022, retigabina, talampanel, e primidona (MYSOLINE);

(ix) antipsicóticos, tais como lurasidona (também conhecido como SM-13496; Dainippon Sumitomo), aripiprazol (ABILIFY), clorpromazina (THORAZINA), haloperidol (HALDOL), iloperidona (FANAPTA), decanoato de flupentixol (DEPIXOL, FLUANXOL), reserpina (SERPLAN), pimozida (ORAP), decanoato de flufenazina, cloridrato de flufenazina, proclorperazina (COMPRO), asenapina (SAPHRIS), abaperidona, loxapina (LOXITANE), mesoridazina, molindona (MOBAN), perfenazina, tioridazina, tiotixina, trifluoperazina (STELAZINA), clozapina (CLOZARIL), norclozapina (ACP-104), risperidona (RISPERDAL), paliperidona (INVEGA), melperona, olanzapina (ZYPREXA), quetiapina (SEROQUEL), sertindol, sulpirida (MERESA, DOGMATILO, SULPITIL), talnetant, amisulprida, ziprasidona (GEODON), blonanserina (LONASEN), ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals), e bifeprunox;

(x) bloqueadores de canal de cálcio tais como nilvadipina (ESCOR, NIVADIL), diperdipina, amlodipina (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), felodipina (PLENDIL), nicardipina (CARDENE), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 e o seu composto parental nimodipina (NIMOTOP), nisoldipina (SULAR), nitrendipina, lacidipina (LACIPIL, MOTENS), lercanidipina (ZANIDIP), lifarizina, diltiazem (CARDIZEM), verapamil (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (Astra-Zeneca), e enecadina;

(xi) inibidores de catecol O-metiltransferase (COMT), tais como tolcapona (TASMAR), entacapona (COMTAN), e tropolona;

(xii) estimulantes do sistema nervoso central, tais como cafeína, fenmetrazina, fendimetrazina, pemolina, fencamfamina (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), fenetilina (CAPTAGON), pipradol (MERETRAN), deanol (também conhecido como dimetilaminoetanol), metilfenidato (DAYTRANA), cloridrato de metilfenidato (RITALIN), dexmetilfenidato (FOCALIN), anfetamina (em separado ou em combinação com

outros estimulantes do SNC, por exemplo, ADDERALL (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina, e sulfato de dextroanfetamina), sulfato de dextroanfetamina (DEXEDRINA, DEXTROSTAT), metanfetamina (DESOXIN), lisdexamfetamina (VYVANSE), e benzfetamina (DIDREX);

(xiii) corticosteróides, tais como prednisona (STERAPRED, DELTASONE), prednisolona (PRELONE), acetato de prednisolona (OMNIPRED, PRED SUAVE, PRED FORTE), fosfato de prednisolona de sódio (ORAPRED ODT), metilprednisolona (MEDROL); acetato de metilprednisolona (DEPO-MEDROL), e succinato de metilprednisolona de sódio (A-METAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) agonistas de receptor da dopamina, tais como apomorfina (APOKYN), bromocriptina (PARLODEL), cabergolina (DOSTINEX), dihidrexidina, dihidroergocriptina, fenoldopam (CORLOPAM), lisurida (DOPERGIN), pergolida (PERMAX), piribedil (TRIVASTAL, TRASTAL), pramipexol (MIRAPEX), quinpirol, ropinirol (REQUIP), rotigotina (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), e sarizotano;

(xv) antagonistas de receptor da dopamina, tais como tetrabenazina (NITOMAN, XENAZINA), 7-hidroxiamoxapina, droperidol (INAPSINA, DRIDOL, DROPLETAN), domperidona (MOTILIMUM), L-741742, L-745870, raclopride, SB-277011A, SCH-23390, ecopipam, SKF-83566, e metoclopramida (REGLAN);

(xvi) inibidores de reabsorção da dopamina tais como maleato de nomifensina (MERITAL), vanoxerina (também conhecida como GBR-12909) e o seu éster decanoato DBL-583, e aminaptina;

(xvii) agonistas de receptor do ácido gama-amino-butírico (GABA), tais como baclofen (LIORESAL, KEMSTRO), siclofen, pentobarbital (NEMBUTAL), progabida (GABRENE), e clometiazol;

(xviii) antagonistas da histamina 3 (H3) tais como ciproxifan e aqueles revelados nas Publicações de Patente US N° US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175, e US2008-0176925; Publicações de Patente Internacionais N° WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431, e WO2007/088462; e Patente US N° 7.115.600;

(xix) imunomoduladores tais como acetato de glatiramer (também conhecido como copolímero-1; COPAXONE), MBP-8298 (péptido de proteína básica da mielina sintética), fumarato de dimetilo, fingolimod (também conhecido como FTY720), roquinimex (LINOMIDE), laquinimod (também conhecido como ABR-215062 e SAIK-MS), ABT-874 (human anticorpo anti-IL-12; Abbott), rituximab (RITUXAN), alemtuzumab (CAMPATH), daclizumab (ZENAPAX), e natalizumab (TYSABRI);

(xx) imunossupressores tais como metotrexato (TREXALL, RHEUMATREX), mitoxantrona (NOVANTRONE), micofenolato de mofetilo (CELLCEPT), micofenolato de sódio (MYFORTIC), azatioprina (AZASAN, IMURAN), mercaptopurina (PURINETOL), ciclofosfamida (NEOSAR, CYTOXAN), clorambucil (LEUKERAN), cladribina (LEUSTATINA, MILINAX), alfa-fetoproteína, etanercept (ENBREL), e 4-benziloxi-5-((5-undecil-2H-pirrol-2-ilideno)metil)-2,2'-bi-1H-pirrol (também conhecido como PNU-156804);

(xxi) interferões, incluindo interferão beta-1a (AVONEX, REBIF) e interferão beta-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) levodopa (ou o seu éster metílico ou etílico), em separado ou em combinação com um inibidor de DOPA decarboxilase (por exemplo, carbidopa (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), benserazida (MADOPAR), α -metildopa, monofluorometildopa, difluorometildopa, brocresina, ou m-hidroxibenzilhidrazina);

(xxiii) antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como memantina (NAMENDA, AXURA, EBIXA), amantadina (SYMMETREL), acamprosato (CAMPRAL), besonprodil, cetamina (KETALAR), delucemina, dexanabinol, dexefaroxan, dextrometorfano, dextroorfano, traxoprodil, CP-283097, himantano, idantadol, ipenoxazona, L- 701252 (Merck), lancicemina, levorfanool (DROMORAN), LY-233536 e LY-235959 (ambos Lilly), metadona, (DOLOPHINE), neramexano, perzinfotel, fenciclidina, tianeptina (STABLON), dizocilpina (também conhecida como MK- 801), EAB-318 (Wyet), ibogaina, voacangina, tiletamina, riluzol (RILUTEK), aptiganel (CERESOTAT), gavestinel, e remacimida;

(xxiv) inibidores de monoamina oxidase (MAO), tais como selegilina (EMSAM), cloridrato de selegilina (I-deprenilo, ELDEPRYL, ZELAPAR), dimetilselegileno, brofaromina, fenelzina (NARDIL), tranilcipromina (PARNATE), moclobemida (AURORIX, MANERIX), befloxatona, safinamida, isocarboxazid (MARPLAN), nialamida (NIAMID), rasagilina (AZILECT), iproniazida (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), iproclozida, toloxatona (HUMORILO, PERENUM), bifemelano, desoxipeganina, harmina (também conhecido como telepatina ou banasterina), harmalina, linezolid (ZYVOX, ZYVOXID), e pargilina (EUDATIN, SUPIRDIL);

(xxv) agonistas de receptor muscarínico (particularmente subtipo M1), tais como cloreto de betanecol (DUVOID, URECHO- LINE), itamelina, pilocarpina (SALAGEN), NGX267, arecolina, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), iodeto de furtretónio (FURAMON, FURANOL), benzensulfonato de furtretónio, furtretónio p-toluenosulfonato, McN-A-343, oxotremorina, sabcomelina, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals), e carbacol (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) fármacos neuroprotectores tais como 2,3,4,9-oxima de tetrahydro-1H-carbazol-3-ona, desmoteplase, anatibant, astaxantina, neuropéptido NAP (por exemplo, AL-108 e AL-208; ambos Allon Therapeutics), neurostrol, perampenel, isproniclina, bis(4- β -D-glucopiranosiloxibenzil)-2- β -D-glucopiranosil-2-isobutiltartrato (também conhecido como dactilorina B ou DHB), formobactina, xaliproden (XAPRILA), lactacistina, cloridrato de dimebolina (DIMEBON), disufenton (CEROVIVE), ácido arúndico (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), citicolina (também conhecido como citidina 5'-difosfocolina), edaravona (RADICUT), AEOL-10113 e AEOL-10150 (ambos Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (também conhecido como SA-450 e Msc-1), factor de estimulação de colónia de granulócitos (também conhecido como AX-200), BAY-38-7271 (também conhecido como KN-387271; Bayer AG), ancrod (VIPRINEX ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17- β -hidroxiepiandrosterona; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (também conhecido como oligotropina), piridoxal 5'-fosfato (também conhecido como MC-1), microplasmina, S-18986, piclozotan, NP031112, tacrolimus, L-seril-L-metionil-L-alanil-L-lisil-L-glutamil-glicil-L-valina, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (Institutos Nacionais de Saúde), nitrona de estilbazulenilo, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research), e zonampanel;

(xxvii) agonistas de receptor nicotínico, tais como epibatidina, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (também conhecido como MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (também conhecido como MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 e TC-5619 (ambos Targacept), e RJR-2403;

(xxviii) inibidores de reabsorção de norepinefrina (noradrenalina), tais como atomoxetina (STRATTERA), doxepina (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), nortriptilina

(AVENTILO, PAMELOR, NORTRILEN), amoxapina (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), reboxetine (EDRONAX, VESTRA), viloxazina (VIVALAN), maprotilina (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), bupropion (WELLBUTRIN), e radaxafina;

(xxix) outros inibidores de PDE9, tais como BAY 73-6691 (Bayer AG) e aqueles revelados nas Publicações de Patente US N° US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035, e USSN 12/118.062 (depositado em 9 de Maio de 2008);

(xxx) outros inibidores de fosfodiesterase (PDE), incluindo (a) inibidores de PDE1 (por exemplo, vinpocetina (CAVINTON, CER- ACTIN, INTELECTOL) e aqueles revelados na Patente US N° 6.235.742, (b) inibidores de PDE2 (por exemplo, eritro-9-(2- hidroxí-3-nonil)adenina (EHNA), BAY 60-7550, e aqueles descritos na Patente US N°. 6.174.884), (c) inibidores de PDE4 (por exemplo, rolipram, Ro 20-1724, ibudilast (KETAS), piclamilast (também conhecido como RP73401), CDP840, cilomilast (ARIFLO), roflumilast, tofomilast, oglemilast (também conhecido como GRC 3886), tetomilast (também conhecido como OPC-6535), lirimifast, theofilina (UNIPHYL, THEOLAIR), arofilina (também conhecida como LAS-31025), doxofilina, RPR-122818, ou mesembrina), e (d) inibidores de PDE5 (por exemplo, sildenafil (VIAGRA, REVATIO), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA, VIVANZA), udenafil, avanafil, dipiridamol (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, zaprinast, PF-489791 (Pfizer), UK-357903 (Pfizer), DA-8159, e aqueles revelados nos Pedidos de Patente Internacional WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083, e WO2007/122466);

(xxxi) quinolinas, tais como quinina (incluindo os seus sais cloridrato, dicloridrato, sulfato, bissulfato e gluconato), cloroquina, sontoquina, hidroxiclороquina

(PLAQUENIL), mefloquina (LARIAM), e amodiaquina (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxii) inibidores de β -secretase, tais como WY-25105, tartrato de (+)-fenserina (POSIFEN), LSN-2434074 (também conhecido como LY-2434074), PNU-33312, KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N^2 -acetil-D-arginil-L-arginina), loxistatina (também conhecido como E64d), e CA074Me;

(xxxiii) inibidores de γ -secretase, tais como LY-411575 (Lilly), LY-685458 (Lilly), ELAN-G, ELAN-Z, 4-cloro-N-[2-etil-1 (S)-(hidroximetil)butil]benzenosulfonamida;

(xxxiv) antagonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) $1A$ ($5-HT_{1A}$), tais como espiperona, levo-pindolol, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, WAY 100635, lecozotan (também conhecido como SRA-333; Wyet);

(xxxv) agonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 4 ($5-HT_4$), tais como PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) antagonistas de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina) 6 ($5-HT_6$), tais como mianserina (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), metiotepina (também conhecido como metitepina), ritanserina, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (também conhecido como SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), e PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) inibidores de reabsorção de serotonina (5-HT) tais como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL), escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT,

LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicifadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), brasofensina, e tesofensina; (xxxviii) factores tróficos, tais como factor de crescimento dos nervos (NGF), factor de crescimento de fibroblasto básico (bFGF; ERSOFERMIN), neurotrofina-3 (NT-3), cardiotrofina-1, factor neurotrófico derivado de cérebro (BDNF), neublastina, meteorina, e factor neurotrófico derivado de glial (GDNF), e agentes que estimulam a produção de factores tróficos, tais como propentofilina, idebenona, PYM50028 (COGANE; Fitopharm), e AIT-082 (NEOTROFIN); e similares.

A invenção também inclui (a) um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; ou (b) uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em separado ou em combinação com um segundo agente como descrito acima, para utilização na inibição de PDE9 num mamífero.

A invenção também inclui (a) um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; ou (b) uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em separado ou em combinação com um segundo agente descrito acima, para utilização no tratamento de condições mediadas por inibição de PDE9 num mamífero.

Condições que podem ser tratadas, controladas ou prevenidas pela utilização dos compostos da presente invenção incluem doenças e distúrbios associados a neurodegeneração tal como: doença de Alexander, doença de Alper, doença de Alzheimer, esclerose amiotrófica lateral (EAL; também conhecida como doença de Lou Gehrig ou doença neuronal motora), ataxia-telangiectasia, doença de Batten (também conhecida como doença de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), demência de Binswanger (encefalopatia

arteriosclerótica subcortical), distúrbios bipolares, encefalopatia espongiforme bovina (EEB), doença de Canavan, demência induzida por quimioterapia, síndrome de Cockayne, degeneração corticobasal, doença de Creutzfeldt-Jakob, depressão, síndrome de Down, degeneração frontotemporal lobar (incluindo demência frontotemporal, demência semântica, e afasia não fluente progressiva), doença de Gerstmann-Straüssler-Scheinker, glaucoma, doença de Huntington (coreia), demência associada a VIH, hipercinesias, doença de Kennedy, síndrome de Korsakoff (síndrome amnésica-confabulatória), doença de Krabbe, demência dos corpos de Lewy, afasia progressiva logopénica, doença de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelar do tipo 3), esclerose múltipla, atrofia de sistema múltiplo (atrofia olivopontocerebelar), miastenia grave, doença de Parkinson, doença de Pelizaeus-Merzbacher, doença de Pick, demência pré-senil (deficiência cognitiva leve), esclerose lateral primária, afasia progressiva primária, demência induzida por radiação, doença de Refsum (doença de armazenamento de ácido fitânico), doença de Sandhoff, doença de Schilder, esquizofrenia, demência semântica, demência senil, síndrome de Shy-Drager, ataxias espinocerebelares, atrofias musculares espinhais, doença de Steele-Richardson-Olszewski (paralisia supranuclear progressiva), tabes dorsalis, discinesia tardia, amiloidose vascular, e demência vascular (demência multienfarte).

Preferentemente a doença neurodegenerativa ou distúrbio é doença de Alzheimer.

Outras condições e distúrbios associados a PDE9 que podem ser tratados ou controlados pela utilização dos compostos da presente invenção incluem distúrbios do sistema urogenital tal como disfunção sexual, distúrbio de défice de atenção (DDA), distúrbio de hiperactividade e défice de atenção (DHDA), diabetes, distúrbios cardiovasculares ou doenças tais como hipertensão

sistêmica, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, doença de artéria coronária, aterosclerose, acidente vascular cerebral, trombose, condições de potência de vaso sanguíneo reduzida (por exemplo, angioplastia coronária transluminal pós-percutânea), doença vascular periférica, doença renal, angina (incluindo angina estável, instável, e variante (Prinzmetal)), e qualquer condição onde fluxo sanguíneo melhorado leva a função de órgão final melhorada.

A presente invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I) para promover a neurorestauração e recuperação funcional em pacientes que sofrem de lesão traumática ou não traumática ao cérebro, medula espinhal ou nervos periféricos. Lesões cerebrais traumáticas incluem ambos lesões fechadas da cabeça (em que o crânio não está quebrado) e lesões abertas, ou penetrantes, da cabeça (em que um objecto perfura o crânio e abre uma brecha na dura mater), em que o trauma repentino (por exemplo, acidentes, quedas, assaltos) causa um dano ao tecido cerebral por ruptura, esticamento, esmagamento, ou inchamento. Causas de lesões cerebrais não traumáticas incluem aneurisma, acidente vascular cerebral, meningite, privação de oxigénio devido a anoxia, hipoxia, ou isquemia, tumor cerebral, infecção (por exemplo, encefalite), envenenamento, abuso de substâncias, e similares. Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de deficiência cognitiva e disfunção cognitiva que resultam de lesões cerebrais bem como de distúrbios e doenças neurodegenerativas.

A presente invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I) para prevenir as condições descritas acima num mamífero, incluindo o ser humano.

A presente invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula (I) para acentuar cognição e para melhorar défices cognitivos, incluindo défices em

percepção, concentração, aprendizagem, memória, comunicação, raciocínio, e resolução de problemas.

O regime de dosagem apropriado, a quantidade de cada dose administrado e os intervalos entre doses do composto dependerão de, entre outras considerações, o composto de Fórmula (I) desta invenção a ser usado, o tipo de composição farmacêutica a ser usada, as características do indivíduo a ser tratado e o tipo e gravidade das condições a serem tratadas. Em geral, uma dose eficaz para os compostos de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, está no intervalo de cerca de 0,1 mg a cerca de 3.500 mg por dia. Para um ser humano adulto normal que tem uma massa corporal de cerca de 70 kg, uma dosagem no intervalo de cerca de 0,01 mg a cerca de 50 mg por kg de massa corporal é tipicamente suficiente, e preferentemente cerca de 0,2 a 2,5 mg por kg, em doses únicas ou divididas diariamente. A administração pode ser em doses únicas (por exemplo, uma vez ao dia) ou múltiplas ou via infusão constante.

Alguma variabilidade no intervalo de dosagem geral pode ser requerida dependendo da idade e massa do indivíduo a ser tratado, a via destinada de administração, o composto particular a ser administrado, e similares. A determinação de intervalos de dosagem e dosagens óptimas para um indivíduo mamífero particular está dentro da capacidade de um perito que tem o benefício da presente descrição.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados por uma variedade de vias convencionais de administração, incluindo formas farmacêuticas oral, bucal, sublingual, ocular, tópica (por exemplo, transdérmica), parentérica (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), rectal, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por exemplo, pó, pomada, ou gota), nasal e/ou inalação ou usando uma formulação "flash", isto é, que permite que a medicação se dissolva na boca sem a

necessidade de utilizar água. Como será reconhecido por um perito na especialidade, o regime de dosagem apropriado, a quantidade de cada dose administrada e os intervalos entre doses do composto dependerão do composto de Fórmula (I), ou o pró-fármaco do mesmo, a ser usado, o tipo de composições farmacêuticas a serem usadas, as características do indivíduo a ser tratado, e/ou a gravidade das condições a ser tratado.

Métodos de preparação de várias composições farmacêuticas com quantidades de ingredientes activos são conhecidos, ou serão aparentes à luz desta descrição, a aqueles peritos nesta especialidade. Veja-se, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19^a Ed. (1995).

Veículos, veículos e diluentes farmacêuticos adequados para tais composições incluem diluentes ou cargas sólidas inertes, soluções aquosas estéreis e vários solventes orgânicos. As composições farmacêuticas formadas por meio da combinação de um composto desta invenção e veículos, veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis são prontamente administradas numa variedade de formas farmacêuticas tais como comprimidos, pós, pastilhas, xaropes, soluções injectáveis e similares.

Formas farmacêuticas sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pós, e grânulos. Em tais formas farmacêuticas sólidas, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente farmacêutico inerte convencional (ou portador) tal como citrato de sódio, carbonato de cálcio, ou fosfato de dicálcio, ou (a) cargas ou agentes de extensão, tais como, por exemplo, amidos, lactose, sucrose, manitol e ácido silícico; (b) ligantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sucrose e acácia; (c) humectantes, tais como, por exemplo, glicerol; (d) agentes de desintegração, tais como, por exemplo, agar-agar,

carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos, e carbonato de sódio; (e) retardantes de solução, tais como, por exemplo, parafina; (f) aceleradores de absorção, tais como, por exemplo, compostos de amônio quaternário; (g) agentes molhantes, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (h) adsorventes, tais como, por exemplo, caulim e bentonita; e/ou (i) lubrificantes, tais como, por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio ou misturas dos mesmos. No caso de cápsulas e comprimidos, as formas farmacêuticas podem compreender ainda agentes de tamponamento.

Formas farmacêuticas sólidas podem ser formuladas como formas farmacêuticas de libertação modificada e pulsátil que contêm excipientes tais como aqueles pormenorizados acima para formas farmacêuticas de libertação imediata juntamente com excipientes adicionais que agem como modificadores de taxa de libertação, estes sendo revestidos em e/ou incluídos no corpo do dispositivo. Modificadores de taxa de libertação incluem, mas não são limitados a, hidroxipropilmetil celulose, metil celulose, carboximetilcelulose de sódio, etil celulose, acetato de celulose, óxido de polietileno, goma xantana, copolímero de amóniometacrilato, óleo de rícino hidrogenado, cera de carnaúba, cera de parafina, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, copolímero de ácido metacrílico e misturas dos mesmos. Formas farmacêuticas de libertação modificada e pulsátil podem conter um ou uma combinação de excipientes de modificação de taxa de libertação.

As composições farmacêuticas da invenção podem compreender ainda formulações de dosagem de dissolução ou dispersão rápida (FDDR). Os termos dissolução ou dispersão como são usados no presente documento para descrever FDDR

são dependentes da solubilidade da substância de fármaco usada, isto é, onde a substância de fármaco for insolúvel, uma forma farmacêutica de dispersão rápida pode ser preparada, e onde a substância de fármaco for solúvel, uma forma farmacêutica de dissolução rápida pode ser preparada.

Composições sólidas de um tipo similar podem também ser utilizadas como cargas em cápsulas de gelatina de carga dura ou mole usando tais excipientes como lactose ou açúcar do leite, bem como polietileno glicóis de peso molecular alto e similares.

Formas farmacêuticas sólidas tais como comprimidos, drageias, cápsulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e carcaças, tais como revestimentos entéricos e outros bem conhecidos a um perito ordinário na especialidade. Podem também compreender agentes de opacificação, e podem também ser de tal composição que libertam o(s) composto(s) activo(s) de uma maneira retardada, sustentada ou controlada. Exemplos de composições de embutidura que podem ser utilizadas são substâncias e ceras poliméricas. O(s) composto(s) activo(s) pode(m) também ser em forma microencapsulada, se for apropriado, com um ou mais dos excipientes mencionados acima.

Formas farmacêuticas líquidas para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, soluções, suspensões, xaropes, e elixires. Além dos compostos activos, a forma farmacêutica líquida pode conter diluentes inertes comumente usados na especialidade, tal como água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes, como, por exemplo, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, benzoato de benzilo, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, azeite de oliva, óleo de rícino, e óleo de semente de sésamo), glicerol, álcool tetrahidrofurfurílico,

polietileno glicóis e ésteres de ácido gordo de sorbitano, ou misturas destas substâncias, e similares.

Além do(s) composto(s) activo(s), a composição farmacêutica pode incluir ainda agentes de suspensão, tais como, por exemplo, álcoois isostearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar, e tragacanto, ou misturas destas substâncias, e similares. Agentes adoçantes, aromatizantes, e de perfume podem também ser incluídos.

As composições farmacêuticas da invenção podem compreender ainda adjuvantes, tais como agentes conservantes, molhantes, emulsificantes e de dispersão. Prevenção de contaminação por microorganismos das presentes composições pode ser conseguida com vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e similares. Pode também ser desejável incluir agentes isotónicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e similares. Absorção prolongada de composições farmacêuticas injectáveis pode ser afectada pela utilização de agentes capazes de retardar a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Para administração parentérica, soluções em óleo de sésamo ou amendoim, propileno glicol aquoso, ou em soluções aquosas estéreis podem ser utilizadas. Tais soluções aquosas deveriam ser adequadamente tamponadas se for necessário e o diluente líquido primeiro tornado isotónico com suficiente solução salina ou glucose. Estas soluções aquosas são especialmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste sentido, os meios aquosos estéreis utilizados estão todos prontamente disponíveis por meio de técnicas padrão conhecidas aos peritos na especialidade.

Para administração intranasal ou administração por inalação, os compostos de Fórmula (I) são convenientemente

administrados na forma de uma solução ou suspensão de um recipiente de spray de bomba que é apertado ou bombeado pelo paciente ou como uma apresentação de spray aerossol de um recipiente pressurizado ou um nebulizador, com a utilização de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano de dióxido de carbono, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a dosagem unitária pode ser determinada por meio da provisão de uma válvula para administrar uma quantidade dosificada. O recipiente pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão de um composto desta invenção. Cápsulas e cartuchos (feitos, por exemplo, a partir de gelatina) para utilização num inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura de pós de um composto ou compostos da invenção e uma base de pó adequada tal como lactose ou amido.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem também ser configuradas para tratamentos em utilização veterinária, onde um composto da presente invenção, ou um sal veterinariamente aceitável do mesmo, ou solvato ou pro-fármaco veterinariamente aceitável do mesmo, é administrado como uma formulação adequadamente aceitável de acordo com prática veterinária normal e o médico veterinário determinará o regime de dosagem e via de administração que será mais apropriada para um animal particular.

Em geral, os compostos de Fórmula (I), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser preparados de acordo com as vias exemplares revelados nos Esquemas e Exemplos a seguir, bem como por outros procedimentos preparativos convencionais conhecidos, ou aparentes à luz da presente descrição, a um perito ordinário na especialidade. Estes processos formam aspectos adicionais da invenção.

Alguns dos compostos de partida para as reacções descritas nos Esquemas e Exemplos são preparados como é ilustrado no presente documento. Todos os outros compostos de partida podem ser obtidos a partir de fontes comerciais gerais, tais como Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO.

A não ser que indicado de outro modo, as seguintes abreviações experimentais têm os significados indicados no Quadro 1:

ml - microlitro	m - multiplete
d l - dobleto largo	MHz - megahertz
m l - multiplete largo	min(s) - minuto(s)
BOC - t-butoxicarbonilo	MeOH - metanol
s l - singleto largo	mg - miligrama
CDCl ₃ - clorofórmio deuterado	ml - mililitro
CD ₃ OD - deuterado metanol	mmol - milimol
dd - dobleto de dobletos	MS - espectroscopia de massa
DMF - dimetilformamida	pm - peso molecular
DMSO - sulfóxido de dimetilo	RMN - ressonância magnética nuclear
dt - dobleto de tripletos	PMSF - fluoreto de fenilmetanosulfonilo
EtOAc - acetato de etilo	ppm - partes por milhão
EtOH - etanol	psi - libras por polegada quadrada
h (por exemplo, 1 h, 2 h) - hora(s)	s - singleto
H (por exemplo, 1 H, 2H) - hidrogénio(s)	PCF - ensaio de proximidade de cintilação
Hz - hertz	t - triplete
IPA - álcool isopropílico	temp - temperatura
J - constante de acoplamento spin-spin	THF - tetrahidrofurano
LC- cromatografia líquida	Tris - tris(hidroximetil)aminometano

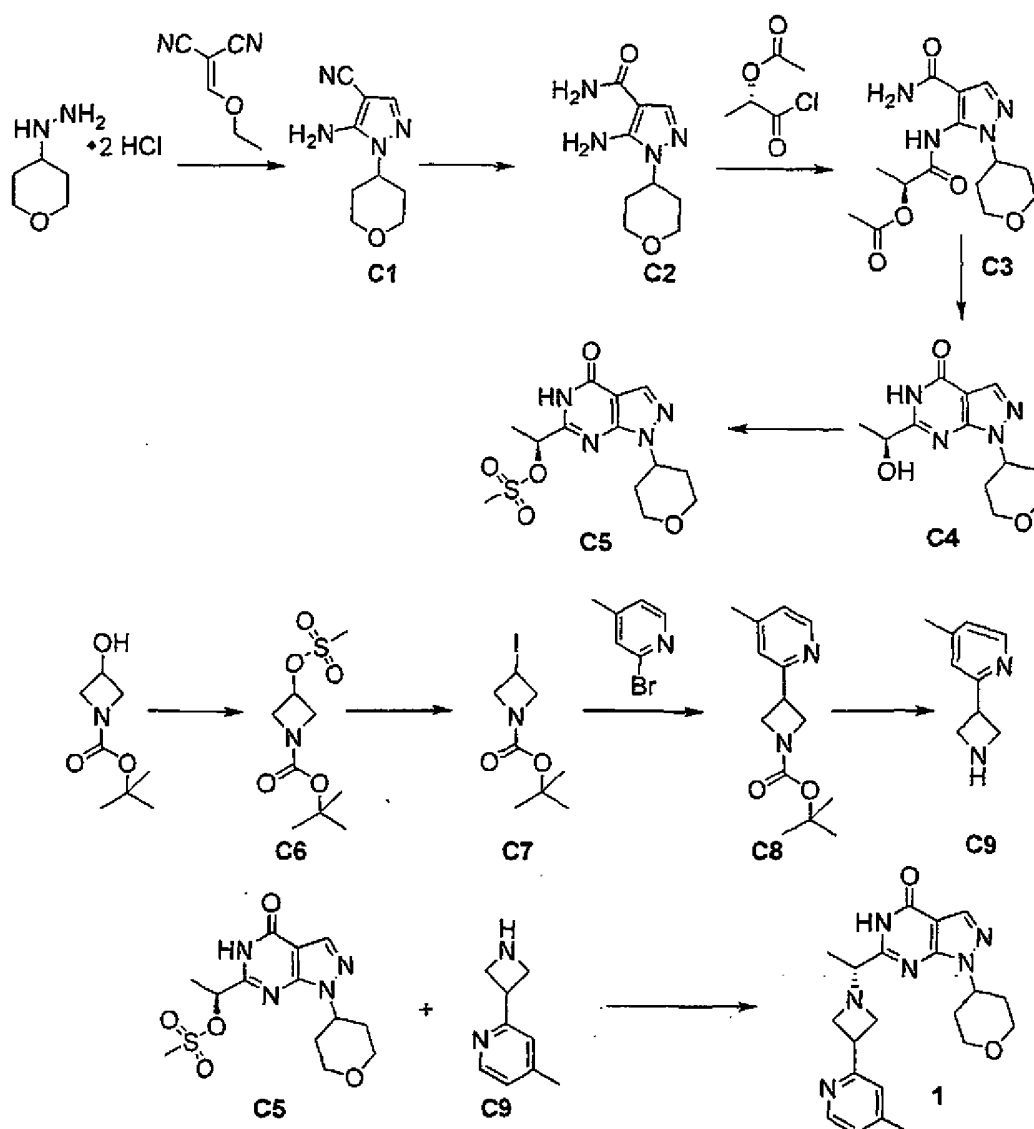
Os métodos revelados nos presentes Esquemas e Exemplos são destinados aos propósitos de exemplificação da presente invenção somente e não são para serem interpretados como limitações sobre a mesma.

Procedimentos Experimentais

As experiências foram geralmente levadas a cabo sob atmosfera inerte (azoto ou árgon), particularmente em casos onde reagentes ou intermediários sensíveis a oxigénio ou humidade foram utilizados. Solventes e reagentes comerciais foram geralmente usados sem purificação adicional, incluindo solventes anidros onde for apropriado (geralmente produtos Sure-Seal™ da Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). Os dados de espectrometria de massa são relatados a partir de instrumentação de líquido cromatografia - espectrometria de massa (LCMS) ou ionização química de pressão atmosférica (APCI). Deslocamentos químicos para dados de ressonância magnética nuclear (RMN) são expressos em partes por milhão (ppm, δ) referenciados a picos residuais a partir dos solventes deuterados utilizado, ou ao padrão tetrametilsilano.

Exemplo 1

6-{(1R)-1-[3-(4-Metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de metanosulfonato de (1S)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etilo (C5).

A. Preparação de 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (C1). A uma solução de dicloridrato de tetrahydro-2H-piran-4-ilhidrazina (Veja-se R.R. Ranatunge *et al.*, J. Med. Chem. 2004, 47, 2180-2193) (43 g, 228 mmol) em EtOH (300 ml) foi lentamente adicionado etóxido de sódio (32,6 g, 479 mmol), e a mistura resultante foi agitada a temp ambiente durante 1 h. A mistura de reacção foi então transferida numa solução de

(etoximetileno) malononitrilo (27,8 g, 228 mmol) em EtOH (300 ml). Após ser agitada a temp ambiente durante 30 min, a reacção foi aquecida a refluxo durante 2 h. Foi então arrefecida até a temp ambiente e concentrada a vácuo para propiciar C1 como um sólido laranja, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

B. Preparação de 5-amino-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (C2). Uma solução de C1 ($\leq$ 228 mmol) em EtOH (300 ml) foi tratada com peróxido de hidrogénio aquoso a 35 % (100 ml) seguido por solução de amónia aquosa concentrada (300 ml). A mistura de reacção foi agitada durante 48 h a temp ambiente, então extinta com solução de tiosulfato de sódio aquoso saturado (800 ml). A remoção da maior parte do EtOH a vácuo proporcionou um sólido que foi isolado por meio de filtração e lavado com água (2 x 200 ml) e dietil éter (2 x 150 ml) para proporcionar C2 como um sólido. Rendimento: 31 g, 147 mmol, 64 % para 2 etapas. MS (APCI) m/z 211,2 (M+1). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 11,1, 3,2 Hz, 2H), 4,26 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 6,67 (s 1, 1H), 7,20 (s 1, 1H), 7,66 (s, 1H).

C. Preparação de acetato de (1S)-2-[[4-carbamoil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il]amino]-1-metil-2-oxoetilo (C3). Acetato de (1S)-2-Cloro-1-metil-2-oxoetilo (30 g, 199 mmol) foi adicionado a um suspensão de C2 (38,1 g, 181 mmol) em dioxano seco (1000 ml). A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 h, então concentrada a vácuo para proporcionar C3, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

D. Preparação de 6-[(1S)-1-hidroxietil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C4). Uma suspensão de C3 ($\leq$ 181 mmol) em água (700 ml) foi tratada com carbonato de potássio anidro (100 g). A mistura foi aquecida a 45 °C durante cerca de 18 h, então neutralizada com ácido acético e extraída com clorofórmio

(4 x 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado e secas em sulfato de sódio. Filtração e remoção de solventes a vácuo proporcionou C4 como um sólido branco pérola. Rendimento: 43,1 g, 163 mmol, 90 % ao longo de 2 etapas. LCMS m/z 265,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,92 (d 1, $J = 13$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,62 (dd 1, t 1 aparente, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 4,15 (dd 1, $J = 11,7$, 4 Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,6$, 4,3 Hz, 1H), 4,90 (q, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1H), 10,65 (s 1, 1H).

E. Preparação do composto C5. Uma solução de C4 (20,0 g, 75,7 mmol) em diclorometano (400 ml) foi tratada com trietilamina (15,8 ml, 113 mmol), arrefecida até 0 °C e agitada durante 30 min. Cloreto de metanosulfonilo (99 %, 5,92 ml, 75,7 mmol) foi adicionado gota a gota à reacção fria, que foi deixada que aquecesse até a temp ambiente ao longo das próximas 18 h. Solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0 % a 5 % MeOH em diclorometano). Recromatografia de fracções misturadas proporcionou produto adicional, para propiciar C5 como um sólido. Rendimento total: 10,6 g, 31,0 mmol, 41 %. LCMS m/z 341,1 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,86 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,93 (d 1, $J = 12$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,61 (ddd, aparentes td, $J = 12, 12, 2,1$ Hz, 2H), 4,16 (dd 1, $J = 11,4$, 3,5 Hz, 2H), 4,86 (tt, $J = 11,7$, 4,2 Hz, 1 H), 5,70 (q, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1H).

Etapa 2. Preparação de 2-azetidin-3-il-4-metilpiridina (C9).

A. Preparação de 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo. (C6). Uma solução de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (97 %, 5,0 g, 28 mmol) em diclorometano (50 ml) foi tratada com trietilamina (7,8 ml, 56 mmol) e arrefecida até 0 °C. Uma solução de cloreto de metanosulfonilo (2,28 ml, 29,3 mmol)

em diclorometano foi adicionada gota a gota à reacção fria, que foi mantida a 0 °C durante 2 h, então deixada que aquecesse até a temp ambiente ao longo das próximas 18 h. Os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi absorvido em éter e filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo, e o resíduo purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 5:1 heptano: EtOAc, então 2:1 heptano: EtOAc) para proporcionar C6 como um sólido. Rendimento: 6,5 g, 26,0 mmol, 93 %. LCMS m/z 503,1 (2M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 4,09 (ddd, J = 10,4, 4,2, 1,2, 2H), 4,27 (ddd, J = 10,4, 6,6, 1,2 Hz, 2H), 5,19 (tt, J = 6,6, 4,2 Hz, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28,23, 38,33, 56,45 (1), 67,25, 80,29, 155,80.

B. Preparação de 3-iodoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C7). Iodeto de potássio (12,9 g, 77,7 mmol) e C6 (6,5 g, 26,0 mmol) foram combinados em DMF (40 ml). A mistura de reacção foi agitada a 110 °C durante 16 h, então concentrada a vácuo, diluída com água, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, então lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado e secas em sulfato de magnésio. Filtração e remoção de solvente a vácuo deu um resíduo, que foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 4:1 heptano: EtOAc) para propiciar C7 como um sólido. Rendimento: 6,2 g, 21,9 mmol, 84 %. LCMS m/z 284,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 4,28 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,64 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 2,57, 28,27, 61,49, 80,09, 155,52.

C. Preparação de 3-(4-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C8). 1,2-Dibromoetano (98 %, 0,031 ml, 0,35 mmol) foi adicionado a uma suspensão de poeira de zinco (98 %, 354 mg, 5,3 mmol) em THF (15 ml), e a mistura de reacção foi aquecida até refluxo durante 1 h. Após o arrefecimento até temp ambiente, a mistura de reacção foi tratada com cloreto de trimetilsililo (99 %,

0,045 ml, 0,35 mmol) e agitada durante 1 h. Neste ponto, uma solução de C7 (1,0 g, 3,53 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota. A reacção foi agitada durante 1 h a 60 °C e arrefecida até temp ambiente. 2-Bromo-4-metilpiridina (97 %, 0,486 ml, 4,2 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (99 %, 82,9 mg, 0,071 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a refluxo durante 1 h, então agitada a temp ambiente durante cerca de 18 h. A reacção foi filtrada através de Celite (terra diatomácea), e o filtrado foi concentrado, então tratado com EtOAc e solução de carbonato de sódio aquoso saturado. O precipitado resultante foi removido por meio de filtração e o bolo de filtro foi lavado com EtOAc. Os filtrados combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 1: 4 a 1:1 EtOAc: heptano) proporcionou C8 como um sólido. Rendimento: 245 mg, 0,987 mmol, 28 %. LCMS m/z 249,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 3,82 (tt, $J = 8,9, 6,0$ Hz, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,28 (dd, t aparente, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 20,96, 28,36, 34,90, 54,6 (v l), 79,30, 122,46, 122,88, 147,67, 149,30, 156,38, 160,64.

D. Preparação do composto C9. O composto C8 (124 mg, 0,50 mmol)) foi misturado com diclorometano (2 ml) e tratado com ácido trifluoroacético (1 ml). A mistura de reacção foi agitada a temp ambiente durante cerca de 18 h, então concentrada a vácuo para propiciar o composto C9, que foi usado na próxima etapa sem purificação, assumindo versão de cor quantitativa. LCMS m/z 149,1 (M+1).

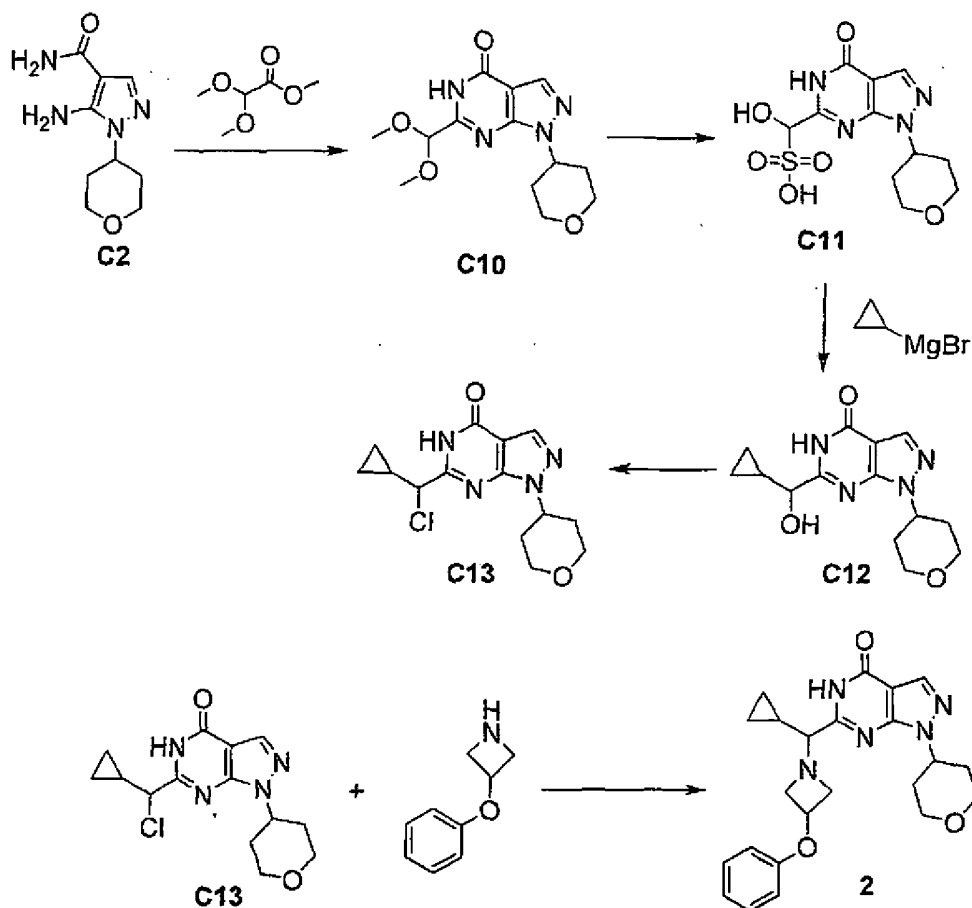
Etapa 3. Síntese do composto do título 1. O composto C5 (114 mg, 0,333 mmol) e composto C9 (74,1 mg, 0,50 mmol)

foram combinados em acetonitrilo (2 ml) e tolueno (2 ml), e tratado com trietilamina (0,116 ml, 0,83 mmol).

A mistura de reacção foi aquecida até 90 °C durante 5 h, então arrefecida e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 100:1 clorofórmio: MeOH) para proporcionar o composto 1 como um sólido. Rendimento: 9 mg, 0,23 mmol, 69 %. LCMS m/z 395,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,44 (dd, t aparente, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 4,14 (d 1, $J = 11,6$ Hz, 2H), 4,8 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

Exemplo 2

6-[Ciclopropil(3-fenoxiazetidin-1-il)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 6-[cloro(ciclopropil)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C13).

A. Preparação de 6-(dimetoximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C10). Dimetoxiacetato de metilo (19,9 g, 148 mmol) e composto C2 (15,6 g, 74,2 mmol) foram combinados com crivos moleculares (16 g), e a mistura foi tratada com uma solução de potássio t-butóxido em THF (1,0M, 150 ml, 150 mmol). A mistura de reacção foi aquecida até refluxo durante cerca de 18 h; foi então filtrada, e o sólido colhido foi enxaguado com THF adicional. Os filtrados combinados foram neutralizados com ácido acético e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 5 % MeOH em clorofórmio) para propiciar C10 como um sólido branco. Rendimento: 9,8 g, 33 mmol, 44 %. MS

(APCI) m/z 295,2 (M+1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (d 1, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,60 (dd, $J = 11, 12$, 2H), 4,14 (d 1, $J = 11$ Hz, 2H), 4,90 (m, 1 H), 5,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,52 (s 1, 1H).

B. Preparação de ácido hidroxil[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]metanosulfônico (C11). O composto C10 (1,0 g, 3,4 mmol) foi combinado com ácido clorídrico aquoso (1N, 10 ml) e THF (10 ml), e tratado com monohidrato de ácido para-toluenosulfônico (646 mg, 3,40 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 67 °C durante 16 h, durante cujo tempo se tornou uma solução amarela clara. Esta foi arrefecida até temperatura ambiente e ajustada até pH 7 com hidróxido de sódio aquoso a 1 N. Bisulfito de sódio (707 mg, 6,79 mmol) foi adicionado, e a reação foi deixada a agitar durante 1 h a temp ambiente. A remoção de solventes a vácuo foi seguida por três azeótropos com EtOH, para proporcionar C11 bruto como um sólido branco pérola, que ainda continha bisulfito de sódio em excesso e um equivalente de ácido para-toluenosulfônico, sal de sódio. Este material bruto foi usado na próxima reação. Recuperação: 2,9 g, quantitativa assumida. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), picos de produto somente: δ 1,84 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,54 (dd 1, t aparente, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 3,98 (dd 1, $J = 11, 3, 4$ Hz, 2H), 4,38 (s 1, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 4,93 (s 1, 1H), 6,78 (s 1, 1 H), 8,08 (s, 1 H).

C. Preparação de 6-[ciclopropil(hidroxil)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C12). C11 bruto (1,45 g, $\leq 1,7$ mmol) da etapa anterior foi tornada suspensão em THF (10 ml) e tratada porção a porção com uma solução de brometo de ciclopropilmagnésio em THF (0,50 M, 33,9 ml, 17 mmol). Uma ligeira exoterma foi observada, e a reação tornou-se amarela; aqueceu-se até refluxo durante 16 h, então arrefecida até temperatura ambiente e extinta com uma

solução aquosa de cloreto de amônio (3M, 20 ml) {Cuidado: exotérmica e evolução de gás}. A mistura foi deixada a agitar durante 1 h a temp ambiente, então extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi purificado via cromatografia de sílica gel (Gradiente: diclorometano a 2,5 % de MeOH em diclorometano) para proporcionar C12 como uma goma/sólido amarelo claro, contaminado com material de ciclopropilo extrâneo, conforme foi avaliado por ^1H RMN. Este material foi tomado na próxima etapa. Rendimento: 252 mg, <0,87 mmol, <51 %. LCMS m/z 289,3 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), picos de produto somente: δ 0,56 (m, 4H), 1,24 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,36 (dddd, $J = 12, 12, 12, 4,6$ Hz, 2H), 3,58 (dd, $J = 12, 12$ Hz, 2H), 4,12 (dd 1, $J = 11,7, 4$ Hz, 2H), 4,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,81 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H).

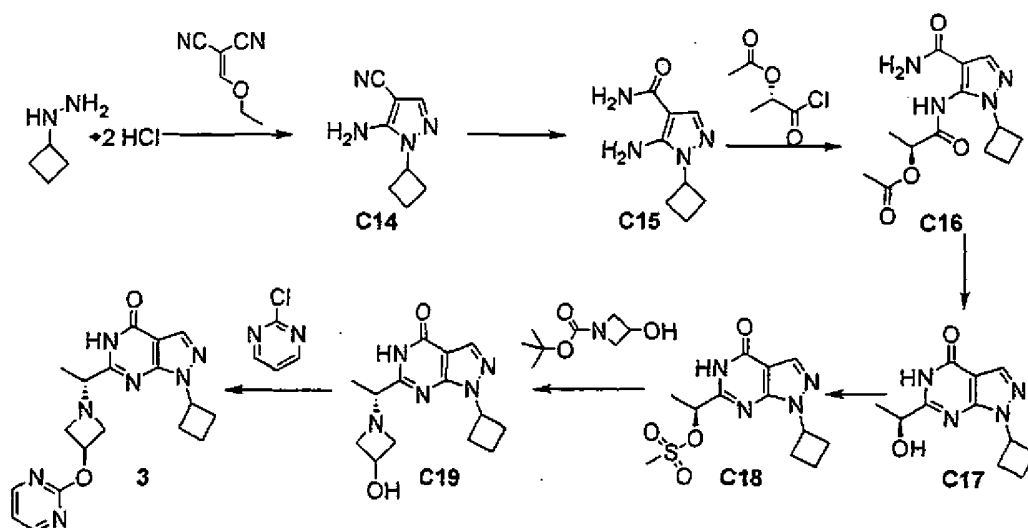
D. Preparação do composto C13. Uma solução de C12 (252 mg, <0,87 mmol) em diclorometano (5 ml) foi tratada com trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) e cloreto de metanosulfonilo (0,08 ml, 1,0 mmol) e deixada a agitar a temperatura ambiente durante 16 h. A reacção foi então vertida em água e a mistura foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, uma vez com ácido clorídrico aquoso a 1 N e uma vez com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado, então secas em sulfato de magnésio. Filtração e remoção de solvente sob pressão reduzida proporcionou um resíduo que foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: diclorometano a 1,5 % MeOH em diclorometano), para proporcionar C13 como uma goma amarela clara. Rendimento: 100 mg, 0,32 mmol, 19 % ao longo de três etapas. LCMS m/z 309,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,68 (m, 2H), 0,79 (m, 1 H), 0,93 (m, 1 H), 1,74 (m, 1 H), 1,95 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,62 (dd 1, $J = 12, 12$ Hz, 2H),

4,16 (d 1, $J = 12$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,86 (tt, $J = 11,7$, 4,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1 H), 11,00 (s 1, 1H).

Etapa 2. Síntese do composto do título 2. O composto C13 (100 mg, 0,32 mmol), 3-fenoxiazetidina (75,6 mg, 0,407 mmol) e trietilamina (0,102 ml, 0,732 mmol) foram combinados em acetonitrilo (3 ml) e aquecidos até refluxo durante 16 h. A mistura de reacção foi arrefecida até temperatura ambiente e vertida em água. A mistura resultante foi extraída duas vezes com diclorometano, e as camadas orgânicas foram lavadas com água, então com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. As camadas orgânicas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo; purificação via cromatografia de sílica gel (Eluente 2,5 % MeOH em diclorometano) propiciou o composto 2. Rendimento: 27 mg, 0,064 mmol, 20 %. LCMS m/z 422,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,46 (m, 2H), 0,58 (m, 1 H), 0,77 (m, 1 H), 0,86 (m, 1 H), 1,93 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 7,6$, 6,1 Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 7,9$, 6,0 Hz, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,83 (dd 1, $J = 7$, 7 Hz, 1H), 4,01 (dd 1, $J = 7$, 7 Hz, 1 H), 4,15 (dd 1, $J = 11,4$, 4 Hz, 2H), 4,82 (tt, $J = 11,8$, 4,2 Hz, 1H), 4,85 (m, 1 H), 6,78 (d 1, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,98 (t 1, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 8,8$, 7,4 Hz, 2H), 8,07 (s, 1 H), 9,74 (s 1, 1H).

Exemplo 3

1-Ciclobutil-6-((1R)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (C14). Uma suspensão de dicloridrato de ciclobutilhidrazina (11,63 g, 73,12 mmol) em EtOH (110 ml) foi arrefecida num banho de gelo e tratada porção a porção com etóxido de sódio sólido (9,95 g, 146 mmol) ao longo de 45 min, ao mesmo tempo em que se mantinha a temp interna da mistura de reacção a aproximadamente 0 °C. A mistura foi agitada no banho de gelo durante uma hora adicional, e então uma solução de (etoximetileno) malononitrilo (8,93 g, 73,1 mmol) em EtOH (70 ml) foi adicionada gota a gota ao longo de cerca de 1,5 h, a uma taxa que mantinha a temperatura interna da mistura de reacção entre 0 °C e 5 °C. A reacção foi então deixada que aquecesse até a temp ambiente ao longo de cerca de 18 h, após o qual foi aquecida a refluxo durante 1,5 h. Após o arrefecimento até temp ambiente, solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi dividido em partições entre EtOAc e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc adicional, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secas em sulfato de sódio, e filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar C14 bruto, que foi usado na próxima etapa sem purificação. Rendimento: 14,1 g, >100 % de recuperação de massa. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ

1,9 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 4,25 (s 1, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,5 (s, 1H).

Etapa 2. Preparação de 5-amino-1-ciclobutil-1H-pirazol-4-carboxamida (C15). C14 bruto (14,1 g, $\leq$ 73,12 mmol) foi arrefecido num banho de gelo e tratado com ácido sulfúrico concentrado (55 ml) pré-arrefecido (banho de gelo). O banho de arrefecimento foi removido, e a mistura de reacção agitada até uma solução ser obtida. Após a agitação a temp ambiente durante cerca de 18 h, a mistura de reacção foi vertida em gelo, que foi por si só arrefecida num banho de gelo, e subsequentemente ajustado a um pH de cerca de 11-12 por meio da adição de hidróxido de amónio aquoso concentrado. O precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e lavado três vezes com água, então três vezes com dietil éter, para proporcionar C15 como um sólido amarelo. Rendimento: 6,0 g, 33 mmol, 45 % ao longo de duas etapas. MS (APCI) m/z 181,2 (M+1). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,73 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,68 (m, 1 H), 6,15 (m, 2H), 6,6 (s 1, 1 H), 7,2 (s 1, 1 H), 7,68 (s, 1 H).

Etapa 3. Preparação de acetato de (1S)-2-[(4-carbamoyl-1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)amino]-1-metil-2-oxoetilo (C16). Acetato de (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetilo (3,86 ml, 30,5 mmol) foi lentamente adicionado a uma suspensão arrefecida por gelo de C15 (5,00 g, 27,7 mmol) em dioxano seco (120 ml). A mistura foi aquecida a 111 °C durante 8 h, então arrefecida e agitada a temp ambiente durante cerca de 18 h. A reacção foi concentrada a vácuo para proporcionar C16, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

Etapa 4. Preparação de 1-ciclobutil-6-[(1S)-1-hidroxietil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C17). O composto C17 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C4 no Exemplo 1, excepto que C16 foi usado no lugar de C3. Adicionalmente,

neste caso o produto bruto foi purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 50:1 clorofórmio: MeOH), para propiciar C17 como um sólido. Rendimento 5,70 g, 24,3 mmol, 87 %. LCMS m/z 235,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,26 (s 1, 1 H), 4,89 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 8,06 (s, 1H), 11,07 (s 1, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 14,93, 22,42, 29,84, 50,92, 67,67, 104,42, 134,66, 151,71, 159,25, 161,48.

Etapa 5. Preparação de metanosulfonato de (1S)-1-(1-ciclobutil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (C18). O composto C18 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C5 no Exemplo 1, excepto que C17 foi usado no lugar de C4, e a purificação cromatográfica foi levada a cabo com 0,5 % a 1 % MeOH em clorofórmio, ao invés de 0 % a 5 % MeOH em diclorometano, para proporcionar C18 como um sólido. Rendimento: 6,0 g, 19,2 mmol, 79 %. LCMS m/z 311,4 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,29 (m, 1 H), 5,69 (q, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 11,65 (s 1, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 14,93, 20,39, 29,84, 38,75, 51,07, 74,91, 104,98, 134,71, 151,07, 155,61, 159,27.

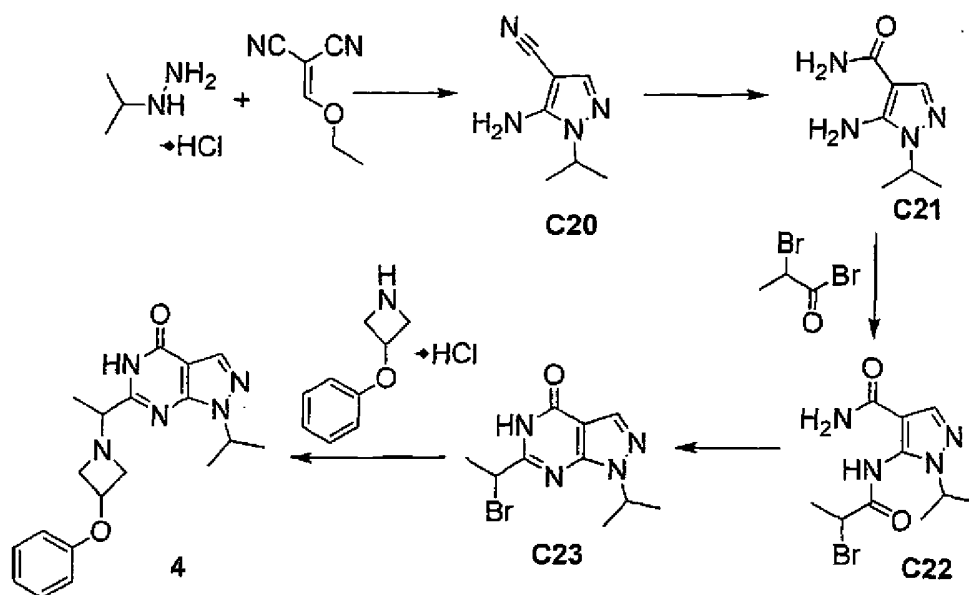
Etapa 6. Preparação de 1-ciclobutil-6-[(1R)-1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidín-4-ona (C19). 3-Hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 14,4 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e tratado com ácido trifluoroacético (3,7 ml, 48 mmol); a reacção foi deixada a agitar a temp ambiente durante cerca de 18 h. Os solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi misturado com acetonitrilo (20 ml) e tolueno (20 ml). Carbonato de potássio finamente moído (13,3 g, 96 mmol) foi então adicionado, seguido por composto C18 (3,0 g, 9,6 mmol), e a mistura foi aquecida até 90 °C durante 5 h. Após o

arrefecimento até temp ambiente, a reacção foi concentrada a vácuo, diluída com água e extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 2 % MeOH em clorofórmio) para proporcionar C19 como um sólido. Rendimento: 1,95 g, 6,74 mmol, 70 %. MS (APCI) m/z 287,9 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,17 (dd 1, $J = 7, 4$ Hz, 1 H), 3,28 (dd 1, $J = 7, 4$ Hz, 1 H), 3,58 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 8,12 (s, 1 H).

Etapa 7. Síntese do composto do título 3. 2-Cloropirimidina (79,2 mg, 0,691 mmol), terc-butóxido de potássio (163 mg, 1,45 mmol) e composto C19 (200 mg, 0,691 mmol) foram combinados em THF (5 ml), e a mistura foi aquecida a 70 °C durante 8 h. A reacção foi arrefecida até a temp ambiente e concentrada a vácuo; o resíduo foi dividido em partições entre água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação via cromatografia de sílica gel (Eluente: 0,5 % a 1 % MeOH em clorofórmio) proporcionou 3 como um sólido. Rendimento: 109 mg, 0,297 mmol, 43 %. LCMS m/z 368,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (v s 1, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,32 (v s 1, 1 H), 3,53 (v m 1, 2H), 3,97 (v s 1, 2H), 5,28 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H)

Exemplo 4

1-Isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etin-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-oH]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (C20). (Etoximetileno)malononitrilo (12,83 g, 105 mmol) e cloridrato de isopropilhidrazina (11,06 g, 100 mmol) foram combinados em EtOH (250 ml). Diisopropiletilamina (36,6 ml, 210 mmol) foi adicionado gota a gota, resultando em algum aquecimento da mistura de reação. A reação foi deixada a agitar durante cerca de 18 h a temp ambiente. Os voláteis foram então removidos a vácuo, e o óleo amarelo viscoso resultante foi dissolvido em diclorometano e carregado numa coluna curta de sílica gel. A coluna foi eluída com diclorometano (cerca de 300 ml), seguido por uma mistura 1:1 de EtOAc e hexanos (cerca de 750 ml), e o eluente EtOAc: hexanos foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar C20 como um sólido amarelo pálido. Rendimento: 12,1 g, 80,6 mmol, 81 %. LCMS m/z 151,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 4,41 (septeto, J = 6,5 Hz, 1 H), 6,52 (s 1, 2H), 7,53 (s, 1H).

Etapa 2. Preparação de 5-amino-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida (C21). O composto C20 (4,0 g, 27 mmol) foi combinado com ácido sulfúrico concentrado (cerca de 10 ml) e agitado a temp ambiente durante 2 h. A reação foi então

vertida em gelo, ajustada até pH 9 com hidróxido de amónio aquoso concentrado, e extraída com uma mistura de diclorometano e THF. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo para proporcionar C21. Rendimento: 3,02 g, 18,0 mmol, 67 %. LCMS m/z 169,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 4,39 (septeto, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,69 (s, 1H).

Etapa 3. Preparação de 5-[(2-bromopropanoil)amino]-1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxamida (C22). O composto C21 (16,8 g, 100 mmol) foi dissolvido numa mistura de DMF anidro (400 ml) e trietilamina (30,8 ml, 221 mmol) e arrefecida até 0 °C num banho de gelo. Brometo de 2-bromopropanoilo (43,2 g, 200 mmol) foi adicionado gota a gota, e a reacção foi deixada a agitar a 0 °C durante 30 min, então a temp ambiente durante 2 h. A mistura de reacção foi então concentrada a cerca de um quinto o volume original, e dividido em partições entre EtOAc (800 ml) e ácido clorídrico aquoso a 2 N (800 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (800 ml), solução de cloreto de sódio aquoso saturado (800 ml), e seca em sulfato de sódio. Filtração e remoção de solvente sob pressão reduzida proporcionou C22 como um resíduo laranja, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

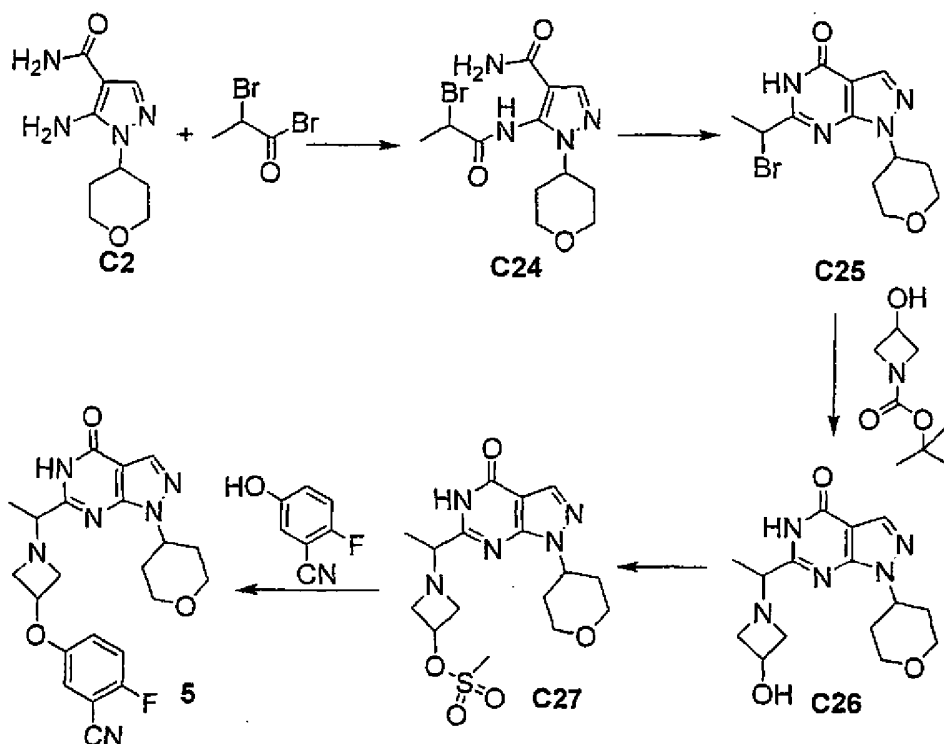
Etapa 4. Preparação de 6-(1-bromoetil)-1-isopropil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C23). Monohidrato de ácido para-toluenosulfónico (9,5 g, 50 mmol) foi adicionado a uma suspensão de C22 bruto (da etapa anterior, ≤ 100 mmol) em tolueno anidro (800 ml), o balão foi equipado com um trap de Dean-Stark, e a mistura foi aquecida a refluxo durante 16 h. A reacção foi então arrefecida até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A mistura resultante foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso e então com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de sódio, filtrada e

concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 100:1 clorofórmio: MeOH) para propiciar C23 (contaminado com um segundo componente) como um sólido bege. Rendimento: 11,2 g, <39,3 mmol, <39 % ao longo de duas etapas. LCMS m/z 285,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) (componente maior somente): δ 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,46 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 4,96 (septeto, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 5,13 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1 H), 12,36 (s 1, 1H).

Etapla 5. Síntese do composto do título 4. Cloridrato de 3-fenoxiazetidina (260 mg, 1,40 mmol), C23 (200 mg, 0,701 mmol) e carbonato de potássio (290 mg, 2,1 mmol) foram combinados em acetonitrilo (10 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h, então a refluxo durante 3 h. A reacção foi concentrada a vácuo, diluída com água, e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo resultante foi submetido a cromatografia em sílica gel (Eluente: 200:1 clorofórmio: MeOH) para proporcionar 4. Rendimento: 149 mg, 0,42 mmol, 60 %. MS (APCI) m/z 354,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 3,22 (dd 1; $J = 6, 7$ Hz, 1H), 3,39 (dd 1, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,55 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 5,02 (septeto, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,5, 7,5$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1 H), 9,85 (s 1, 1H).

Exemplo 5

2-Fluoro-5-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo



Etapa 1. Preparação de 5-[(2-bromopropanoil)amino]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (C24). Uma solução de C2 (5,0 g, 23,8 mmol) e trietilamina (3,65 ml, 26,2 mmol) em DMF anidro (50 ml) foi arrefecida num banho de gelo e tratada gota a gota com brometo de 2-bromopropanoilo (5,4 g, 25 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min, aquecida até temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente durante umas 2 h adicionais. A reacção foi dividida em partições entre EtOAc (200 ml) e ácido clorídrico a 2 N aquoso (500 ml); a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (400 ml), solução de cloreto de sódio saturado aquoso (200 ml) e seca em sulfato de sódio. Filtração e concentração do filtrado proporcionaram C24 bruto como um resíduo laranja, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

Etapa 2. Preparação de 6-(1-bromoetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C25). Uma suspensão de C24 da etapa anterior ($\leq 23,8$ mmol) em tolueno (100 ml) foi tratada com ácido para-

toluenosulfônico (2,3 g, 11,9 mmol) e aquecida até refluxo durante 6 h usando um trap de Dean-Stark. A mistura foi então arrefecida até a temp ambiente, diluída com EtOAc e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso seguido por solução de cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo para proporcionar um resíduo que foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 100:1 clorofórmio: MeOH). O sólido laranja-amarelo resultante foi submetido a uma segunda coluna de sílica gel (Eluente 100:1 clorofórmio): MeOH para proporcionar C25 como um sólido amarelo. Rendimento: 1,1 g, 3,36 mmol, 14 % ao longo de duas etapas. Pureza : 85 % por LCMS. LCMS m/z 327,0, 329,1 para os dois isótopos de bromo (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,92 (m, 2H), 2,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,94 (m, 1 H), 5,09 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

Etapa 3. Preparação de 6-[1-(3-hidroxiazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-píran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazo- lo[3,4-d]pirimidín-4-ona (C26). Uma solução de 3-hidroxiazetidína-1-carboxilato de *t*-butilo (519 mg, 3,00 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (0,77 ml, 10 mmol), e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante cerca de 18 h. Ácido trifluoroacético adicional (0,5 ml) foi adicionado, e a reacção foi agitada durante umas 3 h adicionais. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida, e acetonitrilo (40 ml) foi adicionado ao resíduo, seguido por carbonato de potássio sólido (2,76 g, 20 mmol), e C25 (654 mg, 2,00 mmol). A mistura foi agitada a temp ambiente durante 2 h, então aquecida até 90 °C durante 3 h. A reacção foi arrefecida até temp ambiente, diluída com diclorometano e filtrado; o sólido restante foi lavado com diclorometano adicional. Os filtrados combinados foram concentrados a vácuo, então submetidos a cromatografia de

sílica gel (Eluente: 40:1 a 20:1 clorofórmio: MeOH) para proporcionar C26. Rendimento: 368 mg, 1,15 mmol, 58 %. MS (APCI) m/z 320,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,38 (dddd, aparentes qd, $J = 12, 12, 12, 4,6$ Hz, 2H), 3,17 (s 1, 1 H), 3,28 (s 1, 1 H), 3,52-3,68 (m, 5H), 4,14 (dd, $J = 11,3, 3,6$ Hz, 2H), 4,46 (m, 1 H), 4,85 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

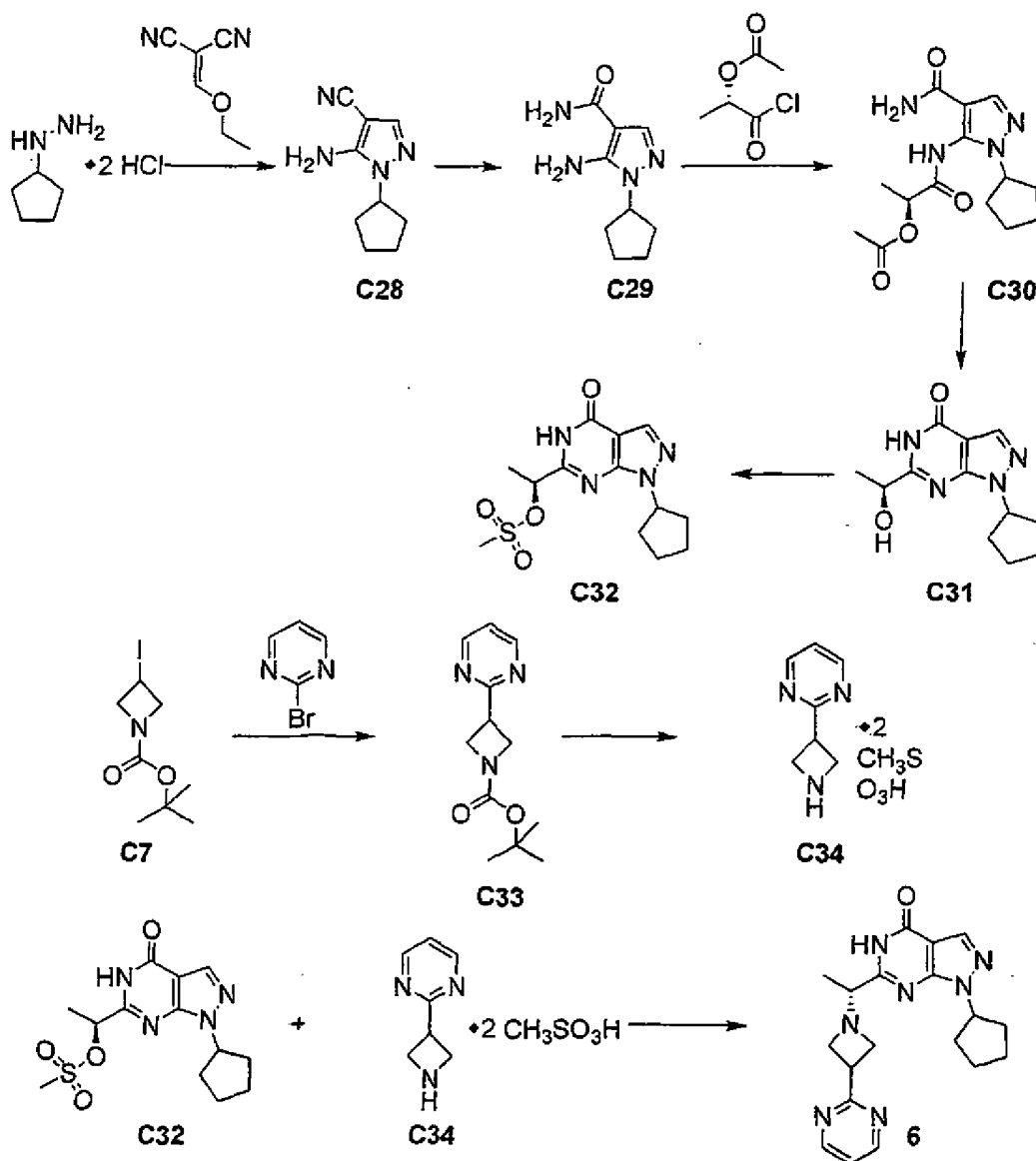
Etapa 4. Preparação de metanosulfonato de 1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il] etil}azetidin-3-ilo (C27). Uma solução de C26 (1,34 g, 4,20 mmol) em diclorometano (30 ml) foi tratada com trietilamina (1,17 ml, 8,41 mmol) e então gota a gota com cloreto de metanosulfonilo (0,49 ml, 6,3 mmol). A reacção foi deixada a agitar a temperatura ambiente durante cerca de 18 h, então solução de carbonato de sódio aquoso saturado foi adicionada, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado duas vezes por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0 % a 4 % MeOH em diclorometano), para propiciar C27 como um sólido. Rendimento: 1,12 g, 2,82 mmol, 67 %. LCMS m/z 398,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,39 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 1 H), 3,62 (m, 3H), 3,76 (dd 1, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1 H), 3,84 (dd 1, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 4,10 (d 1, $J = 11,6$ Hz, 2H), 4,97 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Etapa 5. Síntese do composto do título 5. O composto C27 (50 mg, 0,13 mmol), 2-fluoro-5-hidroxibenzonitrilo (34,5 mg, 0,25 mmol) e carbonato de potássio (52,2 mg, 0,38 mmol) foram combinados em acetonitrilo (5 ml), e a mistura foi aquecida a refluxo durante cerca de 18 h. A remoção de solventes a vácuo proporcionou um resíduo que foi

purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 1 % a 3 % MeOH em diclorometano) para proporcionar 5 como um sólido. Rendimento: 19 mg, 0,043 mmol, 33 %. LCMS m/z 439,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (dddd, $J = 12, 12, 12, 5$ Hz, 2H), 3,28 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Hz, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,61 (m, 3H), 3,86 (dd 1, $J = 7, 7$ Hz, 1 H), 3,92 (dd 1, $J = 7, 7$ Hz, 1 H), 4,09 (dd 1, $J = 11,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,90 (m, obscurecido por pico de água, 1 H assumido), 4,98 (tt, $J = 11,6, 4,3$ Hz, 1 H), 7,19 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 8,03 (s, 1 H).

Exemplo 6

1-Ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de (1S)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo metanosulfonato (C32).

A. Preparação de 5-amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (C28). Uma solução de dihidrocloreto de ciclopentilhidrazina (50,9 g, 0,294 mol) em EtOH anidro (640 ml) foi arrefecida até 0 °C e tratada com etóxido de sódio (40,0 g, 0,588 mol) em porções ao longo de 2 h. A mistura foi agitada a 0 °C durante 45 min, então tratada

gota a gota com uma solução de (etoximetileno)malononitrilo (35,9 g, 0,294 mol) em EtOH ao longo de 1 h. Em seguida à adição, a reacção foi agitada a 0 °C durante 30 min, então aquecida até temperatura ambiente ao longo de 1 h. A mistura foi aquecida a refluxo durante 2 h, arrefecida até temperatura ambiente e concentrada a vácuo, após o qual o resíduo foi misturado com água, e a suspensão resultante foi filtrada. Os sólidos colhidos foram lavados três vezes com água, então três vezes com uma mistura 1:1 de dietil éter e hexanos, proporcionando C28 como um sólido bege. Rendimento: 44,0 g, 0,250 mol, 85 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,69 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 4,34 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H).

B. Preparação de 5-amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxamida (C29). O composto C28 (44,0 g, 0,250 mol) foi adicionado porção a porção ao ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a 0 °C. Após a adição ter sido completada, a mistura de reacção foi deixada que aquecesse de 0 °C até a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 18 h. A mistura de reacção foi vertida em gelo, e então levada a pH 9-10 por meio da adição de solução de hidróxido de amónio aquoso concentrado. Os sólidos resultantes foram colhidos por meio de filtração, lavados três vezes com água, então lavados três vezes com uma mistura 1:1 de dietil éter e hexanos para proporcionar C29 como um sólido branco pérola. Rendimento: 39,8 g, 0,205 mol, 82 %. LCMS m/z 195,4 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,57 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 4,52 (m, 1 H), 6,15 (s, 2H), 6,61 (s l, 1 H), 7,15 (s l, 1H), 7,62 (s, 1H).

C. Preparação de acetato de (1S)-2-[(4-carbamoil-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)amino]-1-metil-2-oxoetilo (C30). Acetato de (1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetilo (12 ml, 95 mmol) foi lentamente adicionado gota a gota a uma suspensão arrefecida por gelo de C29 (16,4 g, 84,4 mmol) em anidro 1,4-dioxano (200 ml). Após ser agitada a 0 °C

durante 40 min, a mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 2 h. Foi então arrefecida até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo, para propiciar C30, que foi usado directamente na próxima etapa.

D. Preparação de 1-ciclopentil-6-[(1S)-1-hidroxietil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-aGpirimidin-4-ona (C31). O composto C30 da etapa anterior (assumido 84,4 mmol) foi dissolvido numa mistura de água (200 ml) e THF (20 ml). A esta solução foi adicionado carbonato de potássio (60 g, 0,43 mol), e a mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 2 dias. A mistura de reacção foi arrefecida até a temp ambiente e extraída com EtOAc (2 x 200 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para proporcionar C31 como um sólido ocre. Rendimento: 17,5 g, 70,5 mmol, 84 % ao longo de 2 etapas. LCMS m/z 249,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 4,61 (q, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,13 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

E. Preparação de C32. Uma solução de C31 (93 % pureza em peso, 87,74 g, 328,6 mmol) em 2-metiltetrahydrofurano (408 ml) foi tratada com 4-metilmorfolina (54,4 ml, 495 mmol), seguido, após 5 min, por cloreto metanosulfonilo (26,7 ml, 345 mmol). A temperatura da reacção foi mantida entre 25 e 40 °C durante 3 h. Após o arrefecimento até temp ambiente, a mistura de reacção foi filtrada através de Celite para remover sais de morfolina, e o bolo de filtro foi lavado com 5-10 volumes de 2-metiltetrahydrofurano. O filtrado foi concentrado a vácuo, então purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 9:1 EtOAc: hexanos). Fracções puras foram combinadas e concentradas para propiciar C32 como um sólido ligeiramente amarelo. Rendimento: 48,6 g, 149 mmol, 45 %. Fracções misturadas foram combinadas e concentradas para proporcionar 40 gramas

de um resíduo que foi purificado por meio de trituração com terc-butil éter de metilo (100 ml) para proporcionar C32 adicional como um sólido branco. Rendimento combinado: 79,5 g, 244 mmol, 74 %. LCMS m/z 325,1 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,75 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,99 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 5,18 (m, 1 H), 5,70 (q, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 8,07 (s, 1H), 11,04 (s l, 1 H).

Etapa 2. Preparação de 2-azetidin-3-ilpirimidina dimetanosulfonato (C34).

A. Preparação de 3-pirimidin-2-ilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C33). Pó de zinco (150,1 g, 2,30 mol) e crivos moleculares (50 g) foram combinados num balão de reacção e secos por chama sob vácuo durante 10 min. Uma vez que o balão tenha retornado até a temperatura ambiente, foi carregado com THF (4 L), e 1,2-dibromoetano (24,4 ml, 0,28 mol) foi adicionado. A mistura de reacção foi aquecida até 50 °C durante 10 min, então deixada que chegasse até temperatura ambiente, em cujo momento cloreto de trimetilsililo (33,5 ml, 0,264 mol) foi adicionado {Cuidado: ligeiramente exotérmica}. A mistura foi deixada a agitar a temperatura ambiente durante cerca de 18 h. Adição lenta de C7 (500 g, 1,77 mol) ao longo de 1,5 h foi seguida por agitação durante umas 18 h adicionais. Num balão separado, 2-bromopirimidina (253 g, 1,59 mol) foi combinada com crivos moleculares (85 g) em THF (1,3 L), e a mistura foi desgaseificada. Esta mistura foi tratada com tetrakis (trifenilfosfina)paládio(0) (32,7 g, 0,0283 mol), então adicionada ao balão que contém a mistura de reacção de C7. A reacção foi agitada durante 25 h, e então filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, então dividido em partições entre solução de carbonato de sódio aquoso saturado (2 L) e EtOAc (2 L). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 2 L), e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo líquido amarelo

resultante foi triturado com terc-butil éter de metilo (500 ml), e o precipitado foi removido por meio de filtração. Concentração parcial do filtrado resultou em precipitação de um sólido; a mistura neste ponto foi arrefecida num banho de gelo-água. A filtração então proporcionou um sólido, que foi lavado com uma quantidade mínima de terc-butil éter de metilo frio para propiciar C33 como um sólido branco, que foi tomado directamente na próxima etapa. Rendimento: 131 g, 0,557 mol, 31 %. GCMS m/z 180 ($[M - \text{terc-butil}] + 1$); 136 ($[M - \text{BOC}] + 1$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 4,0 (m, 1 H), 4,3 (m, 4H), 7,2 (t, 1 H), 8,75 (d, 2H).

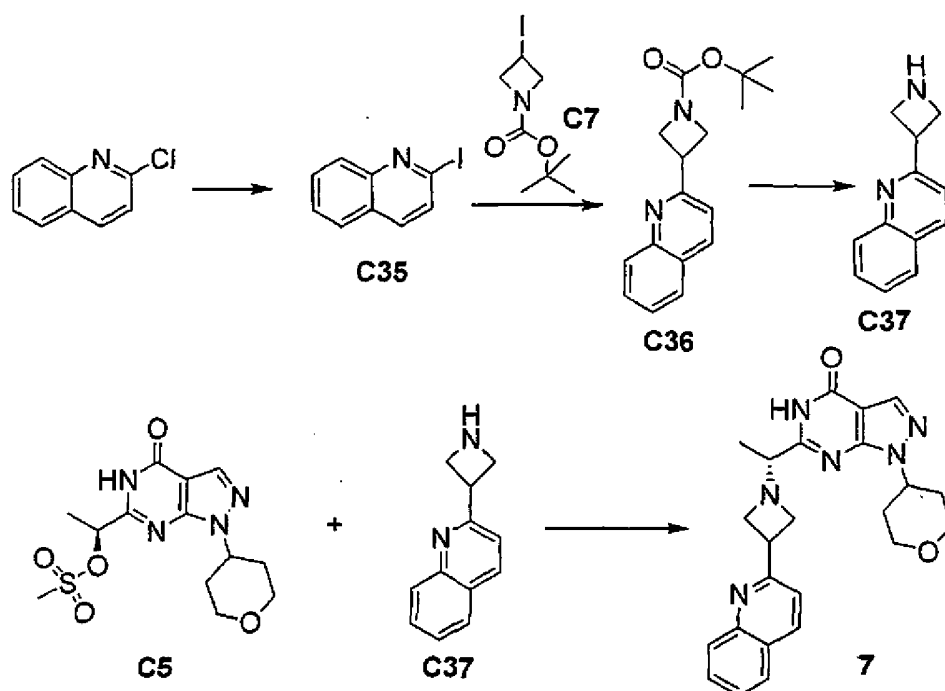
B. Preparação do composto C34. Ácido metanosulfónico (108,3 ml, 1,67 mol) foi adicionado a uma solução fria em gelo de C33 (131 g, 0,557 mol, da etapa anterior) em diclorometano:dioxano (9:1 ratio, 1 L). A mistura foi deixada que aquecesse até a temperatura ambiente ao longo de cerca de 18 h, com agitação. O precipitado foi filtrado e lavado com terc-butil éter de metilo para proporcionar C34 como um sólido branco. Rendimento: 180 g, 0,550 mol, 99 %. LCMS m/z 136,2 ($M+1$). ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 2,55 (s, 6H), 4,33 (m, 5H), 7,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ 36,47, 38,53, 49,98, 121,63, 158,08, 164,37.

Etapa 3. Síntese do composto do título 6. Os compostos C32 (35 g, 107 mmol) e C34 (38,62 g, 118 mmol) foram misturados com acetonitrilo (700 ml), e a mistura de reacção heterogénea foi tratada com trietilamina (134 ml, 961 mmol) e aquecida até 80 °C durante 3,5 h. A reacção tornou-se homogénea e amarela clara. O produto foi concentrado por destilação a uma temperatura quente de 80-90 °C, até 350-500 ml de acetonitrilo permaneceu. Foi então deixado para cristalizar uma vez que tenha arrefecido até temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante cerca de 18 h e então filtrada para obter 6 como um sólido.

Rendimento: 21 g, 57,5 mmol, 54 %. Para as amostras de 6 preparadas sob condições similares, mas submetidas a cromatografia ao invés de cristalizadas, o enantiômero menor do produto foi removido por meio de cromatografia quiral usando uma coluna Chiralpak AD-H (5 mm; 2,1 x 25 cm; fase móvel: 70:30 dióxido de carbono: MeOH; taxa de fluxo 65 g/min). O composto 6 foi o segundo enantiômero de eluição, tempo de retenção aproximadamente 3,35 min. LCMS m/z 366,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,71 (dd, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 1H), 3,79 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 5,16 (m, 1 H), 7,19 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1 H), 8,72 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 9,86 (s 1, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 18,07, 24,73, 32,38, 32,45, 37,61, 56,69, 57,69, 57,78, 65,09, 105,09, 119,00, 134,54, 157,11, 157,93, 160,39, 169,82 (um sinal aromático não observado).

Exemplo 7

6-[(1R)-1-(3-Quinolin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 2-azetidín-3-ilquinolína (C37).

A. Preparação de 2-iodoquinolína (C35). 2-Cloroquinolína (8,18 g, 50,0 mmol), cloreto de trimetilsililo (98 %, 6,48 ml, 50,0 mmol) e iodeto de sódio (98 %, 15,3 g, 100 mmol) foram misturados com propionitrilo (50 ml) e aquecidos a refluxo durante cerca de 18 h. A reacção foi então arrefecida até a temperatura ambiente e extinta com solução de hidróxido de sódio aquoso (1N, 25 ml). Após extracção com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0-100 % de acetato de etilo em heptano) propiciou C35. Rendimento: 5,33 g, 20,9 mmol, 42 %. LCMS m/z 255,9 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,05 (d 1, $J = 8,5$ Hz, 1 H).

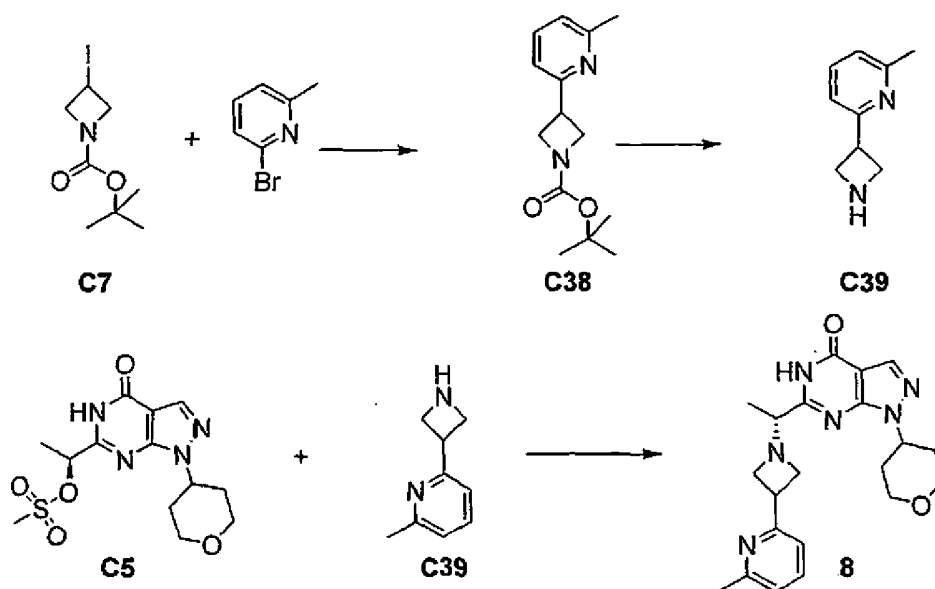
B. Preparação de 3-quinolín-2-ilazetidína-1-carboxilato de terc-butilo (C36). O composto C36 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que C35 foi usado no lugar de 2-bromo-4-metilpiridina, e a reacção foi agitada a 50 °C durante 18 h

após adição do catalisador de paládio e C35. A purificação foi levada a cabo via cromatografia de sílica gel (Gradiente 0-100 % de EtOAc em heptano) para proporcionar C36. Rendimento: 1,05 g, 3,69 mmol, 47 %. LCMS m/z 285,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 4,07 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 8,6, 5,9$ Hz, 2H), 4,41 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,53 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,81 (d 1, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,07 (d 1, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H). C. Preparação de C37. Uma solução de C36 (1,0 g, 3,5 mmol) em ácido clorídrico metanólico (1,25M, 50 ml, 62 mmol) foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reacção foi concentrada a vácuo, e extraída com diclorometano após a conversão de produto à base livre com solução de hidróxido de sódio aquoso a 6 N. A remoção de solvente a vácuo proporcionou C37. Rendimento: 310 mg, 1,68 mmol, 48 %. LCMS m/z 185,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,80 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H), 3,91 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,1$ Hz, 1 H), 7,74 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,6$ Hz, 1 H), 7,96 (m, 2H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Etapla 2. Síntese do composto do título 7. O composto 7 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C37 foi usado no lugar de C9, e a cromatografia foi levada a cabo com um gradiente de 0-10 % de EtOAc em EtOH, para propiciar 7 como um vidro. Rendimento: 480 mg, 1,11 mmol, 79 %. LCMS m/z 431,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,93 (d 1, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,79 (m, 1 H), 3,87 (m, 2H), 4,06 (m, 1 H), 4,15 (m, 2H), 4,86 (tt, $J = 11,7, 4$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,54 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 1 H), 7,73 (ddd, $J = 8,4, 6,9, 1,4$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,2, 1,1$ Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Exemplo 8

6-{(1R)-1-[3-(6-Metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 2-azetidin-3-il-6-metilpiridina (C39).

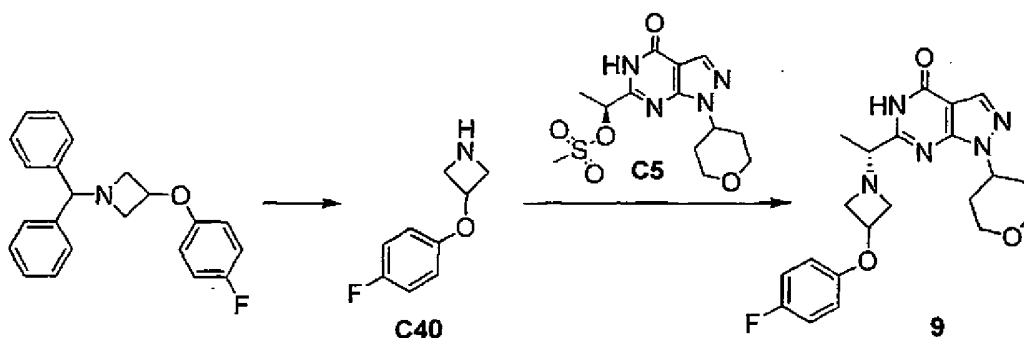
A. Preparação de 3-(6-metilpiridin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C38). O composto C38 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que 2-bromo-6-metilpiridina foi usada no lugar de 2-bromo-4-metil piridina. Rendimento: 397 mg, 1,60 mmol, 45 %. LCMS m/z 249,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 3,85 (tt, $J = 8,8, 6,1$ Hz, 1 H), 4,13 (dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,55 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 24,72, 28,65, 35,42, 55,2 (v broad), 79,61, 118,32, 121,61, 137,05, 156,75, 158,39, 160,60.

B. Preparação do composto C39. O composto C39 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C9 no Exemplo 1, excepto que C38 foi usado ao invés de C8. Rendimento: 74,1 mg, 0,50 mmol, 100 %. LCMS m/z 149,1 (M+1).

Etapa 2. Síntese de composto 8. O composto 8 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C39 foi usado ao invés de C9. O composto 8 foi isolado como um sólido branco pérola. Rendimento: 41 mg, 0,104 mmol, 31 %. LCMS m/z 395,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,91 (d 1, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,45 (dd, $J = 6,5, 6,5$ Hz, 1 H), 3,55-3,65 (m, 4H), 3,72-3,85 (m, 3H), 4,14 (dd, $J = 11,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1 H). 8,06 (s, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 18,19, 24,54, 32,17, 36,64, 53,69, 57,53, 58,65, 65,16, 67,01, 105,31, 118,39, 121,25, 134,72, 136,64, 151,89, 157,86, 158,08, 159,73, 160,80.

Exemplo 9

6-{(1R)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-r]pirimidín-4-ona



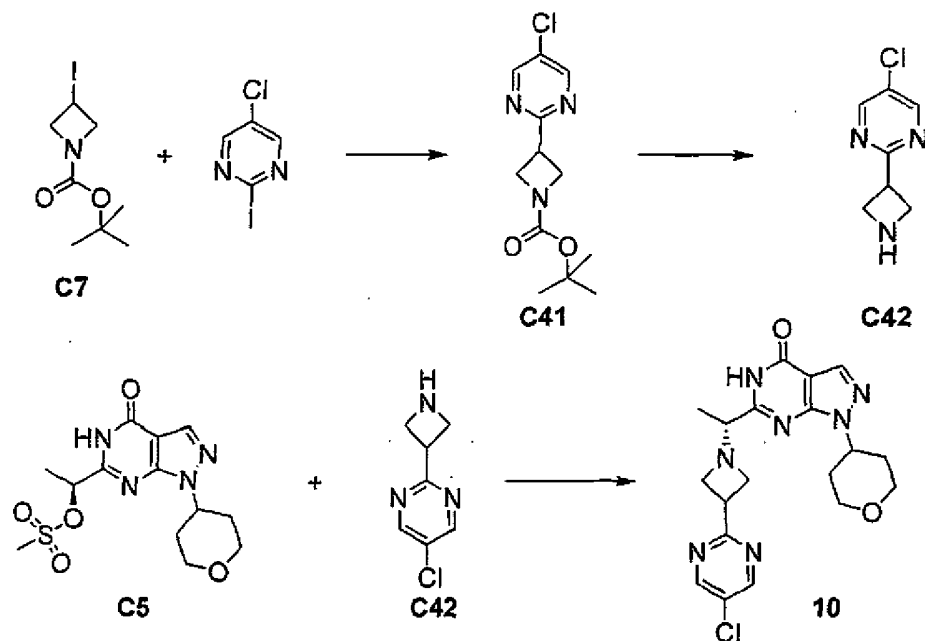
Etapa 1. Preparação de 3-(4-fluorofenoxi)azetidina (C40). Hidróxido de paládio (500 mg) e 1-(difenílmétíl)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina (500 mg, 1,50 mmol) foram combinados em etanol (50 ml) e hidrogenados a 50 psi durante 18 h. A mistura de reacção foi então filtrada através de Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de sílica gel (Eluente: 00:5:2 clorofórmio: MeOH: hidróxido de amónio aquoso concentrado) para proporcionar C40. Rendimento: 188 mg, 1,12 mmol, 75 %.

LCMS m/z 168,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,44 (s 1, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,93 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 54,55, 70,81, 115,43, 115,51, 115,76, 115,99, 152,96, 156,15, 158,53.

Etapa 2. Síntese do composto do título 9. O composto 9 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C40 foi usado no lugar de C9. Rendimento: 258 mg, 0,624 mmol, 85 %. LCMS m/z 414,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,91 (d 1, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 3,23 (s 1, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,61 (m, 3H), 3,88 (s 1, 2H), 4,14 (dd, $J = 11,5, 4,0$ Hz, 2H), 4,75-4,88 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 8,06 (s, 1H). Este material (80 % ee) foi submetido a cromatografia usando uma coluna Chiralpak AS-H (Eluente: 85:15 dióxido de carbono: MeOH), seguido por purificação cromatográfica em sílica gel (Eluente: 100:1 clorofórmio: MeOH) para proporcionar o enantiómero puro 9. Rendimento: 102 mg. Excesso enantiomérico: 100 %; LCMS e ^1H RMN essencialmente inalterado.

Exemplo 10

6-{(1R)-1-[3-(5-Cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-dl
pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 2-azetidin-3-il-5-cloropirimidina (C42).

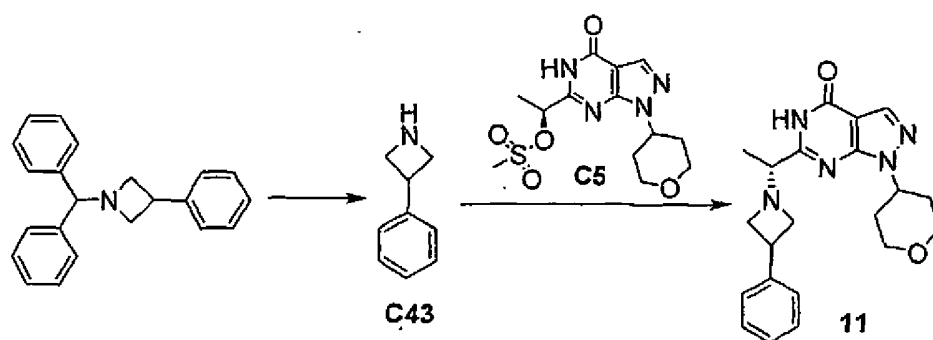
A. Preparação de 3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C41). O composto C41 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que 5-cloro-2-iodopirimidina foi usada no lugar de 2-bromo-4-metil piridina, a reacção foi levada a cabo a temperatura ambiente, e a purificação cromatográfica foi levada a cabo usando 1:4 EtOAc: heptano. Rendimento: 1,13 g, 4,19 mmol, 42 %. LCMS m/z 270,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 4,00 (tt, $J = 8,8, 6,0$ Hz, 1 H), 4,21 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 2H), 4,31 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 8,66 (s, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28,32, 35,59, 54,0 (1), 79,48, 129,47, 155,69, 156,32, 168,01.

B. Síntese do composto C42. O composto C42 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C9 no Exemplo 1, excepto que C41 foi usado ao invés de C8. Rendimento: 170 mg, 1,00 mmol, 100 %. LCMS m/z 170,1 (M+1).

Etapa 2. Síntese do composto do título 10. O composto 10 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C42 foi usado no lugar de C9. Rendimento: 240 mg, 0,577 mmol, 86 %. LCMS m/z 416,0 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,91 (d 1, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 4H), 3,68 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 1 H), 3,78 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 11,3, 4,0$ Hz, 2H), 4,83 (tt, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,9 (s 1, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 18,02, 32,18, 37,06, 53,76, 56,80, 57,83, 65,02, 67,03, 105,32, 129,44, 134,74, 151,88, 155,60, 157,81, 160,52, 167,62.

Exemplo 11

6-[(1R)-1-(3-Fenilazetidin-1-il)etil]-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



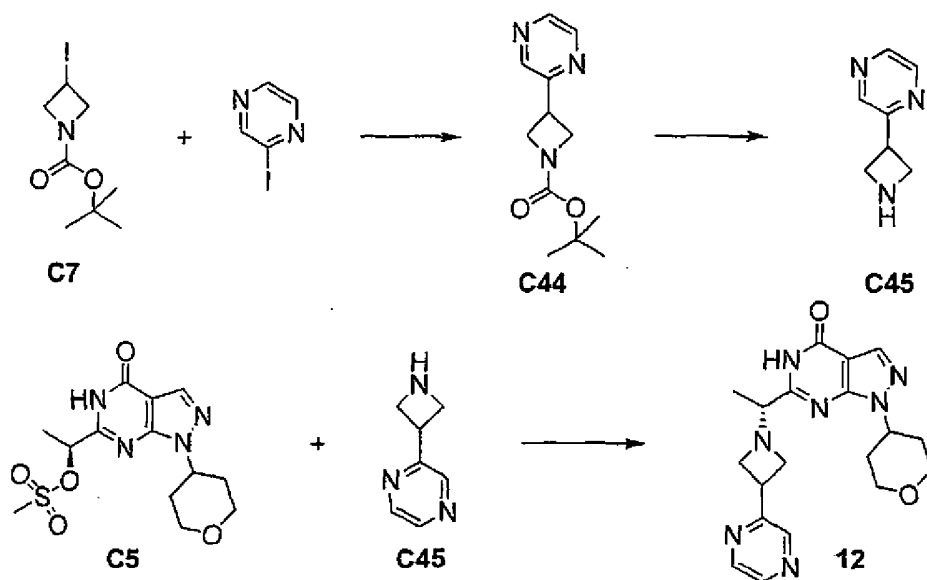
Etapa 1. Preparação de 3-fenilazetidina (C43). O composto C43 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C40 no Exemplo 9, excepto que 1-(difenilmetil)-3-fenilazetidina (Veja-se M.C. Hillier & C-y. Chen, J. Organic Chem. 2006, 71, 7885-7887) foi usado ao invés de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluorofenoxi)azetidina, e a cromatografia de sílica gel foi levada a cabo com 100:5:1 clorofórmio: MeOH: hidróxido de amónio aquoso concentrado como eluente. Rendimento: 427 mg (contém algumas impurezas), <3,21 mmol, <19 %. LCMS m/z 134,0 (M+1). ^1H RMN

(400 MHz, CD₃OD), picos de produto somente: δ 4,02 (m, 2H), 4,11 (m, 3H), 7,29 (m, 5H).

Etapa 2. Síntese do composto do título 11. O composto 11 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C43 foi usado no lugar de C9, e a purificação cromatográfica foi levada a cabo com 200:1 clorofórmio: MeOH como eluente. Rendimento: 485 mg, 1,28 mmol, 67 %. Excesso enantiomérico: 89,5 %. LCMS m/z 380,2 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (d 1, J = 12,6 Hz, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1 H), 3,51 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 4,15 (dd 1, J = 11,5, 3,4 Hz, 2H), 4,84 (tt, J = 11,6, 4,2 Hz, 1 H), 7,23-7,37 (m, 5H), 8,07 (s, 1H), 9,87 (s 1, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 18,23, 32,17, 34,96, 53,72, 59,03, 60,24, 65,43, 67,01, 105,31, 126,80, 128,56, 134,74, 141,41, 151,83, 157,78, 160,56 (um sinal aromático não observado). Este material foi submetido a cromatografia quiral (coluna: Chiralpak AD-H, 2,1 x 25 cm; Fase móvel: 85:15 dióxido de carbono: MeOH; taxa de fluxo 65 g/min) para proporcionar o enantiômero puro 11. Rendimento: 333 mg. Excesso enantiomérico: 100 %; LCMS e ¹H RMN essencialmente inalterado.

Exemplo 12

6-[(1R)-1-(3-Pirazin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d1pirimidin- 4-ona



Etapa 1. Preparação de 2-azetidin-3-ilpirazina (C45).

A. Preparação de 3-pirazin-2-ilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C44). O composto C44 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que 2-iodopirazina foi usada no lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimento: 360 mg, 1,53 mmol, 43 %. LCMS m/z 236,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 3,91 (tt, $J = 8,7, 5,9$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 2H), 4,32 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 2,5, 1,5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28,35, 32,59, 54,55 (1), 79,63, 143,17, 143,70, 144,52, 156,30 (um sinal de campo baixo não observado).

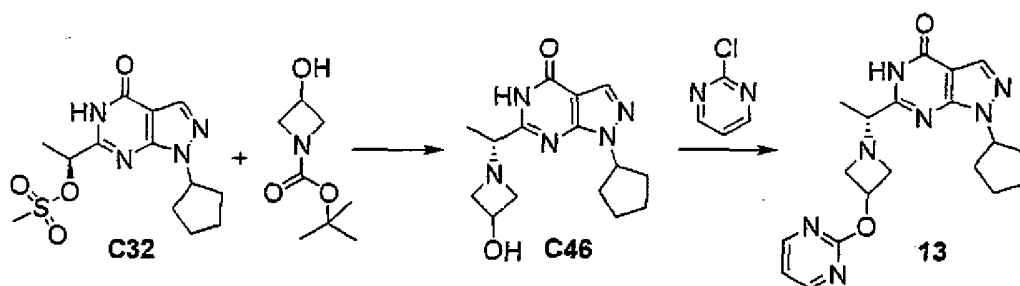
B. Preparação de C45. O composto C45 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C9 no Exemplo 1, excepto que C44 foi usado ao invés de C8. Rendimento: 67,6 mg, 0.500 mmol, 100 %. LCMS m/z 136,1 (M+1).

Etapa 2. Síntese do composto do título 12. O composto 12 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de 1 no Exemplo 1, excepto que C45 foi usado no lugar de C9, e a purificação cromatográfica foi levada a

cabo com 200:1, então 100:1 clorofórmio: MeOH como eluente. MS (APCI) m/z 382,2 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,90 (d 1, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,50 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,56-3,67 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (dd 1, $J = 11,5, 3,6$ Hz, 2H), 4,84 (tt, $J = 11,7, 4,2$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,57 (dd, $J = 2,5, 1,7$ Hz, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 17,92, 32,15, 34,10, 53,73, 56,95, 58,35, 64,93, 66,98, 105,25, 134,69, 143,10, 143,93, 144,23, 151,79, 155,54, 157,98, 160,19.

Exemplo 13

1-Ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Etapa 1. Preparação de 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (C46). O composto C46 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de C19 no Exemplo 3, excepto que C32 foi usado no lugar de C18. Rendimento: 2,0 g, 6,6 mmol, 69 %. MS (APCI) m/z 302,0 (M-1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,28 (m, 1 H), 3,51-3,65 (m, 3H), 4,44 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 8,09 (s, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 18,25, 24,69, 32,41, 57,75, 61,87, 62,15, 62,57, 64,63, 104,92, 134,62, 152,11, 159,04, 160,41.

Etapa 2. Síntese do composto do título 13. O composto 13 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a

síntese de 3 no Exemplo 3, excepto que C46 foi usado ao invés de C19. Rendimento: 130 mg, 0,34 mmol, 21 %. LCMS m/z 382,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 3,25 (s 1, 1 H), 3,42 (s 1, 1 H), 3,56 (s 1, 1H), 3,92 (s 1, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 9,89 (s 1, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 18,02, 24,68, 32,36, 57,71, 58,44, 60,22, 65,14 (1), 65,31, 105,02, 115,58, 134,51, 151,93, 157,89, 159,38, 163,99 (um sinal aromático não observado).

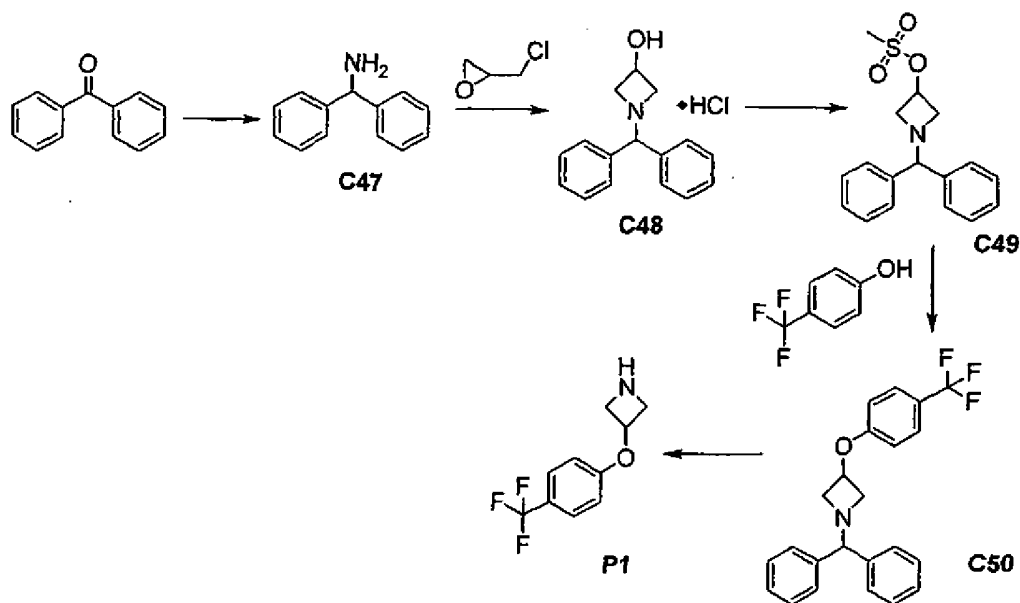
Este material (85 % ee) foi submetido a cromatografia usando uma coluna Chiralpak AS-H (Eluente: 90:10 dióxido de carbono: MeOH), seguido por purificação cromatográfica em sílica gel (Eluente: 100:1 clorofórmio: MeOH) para proporcionar o enantiómero puro 13. Rendimento: 68 mg. LCMS m/z 382,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (s 1, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,30 (s 1, 1 H), 3,47 (s 1, 1H), 3,60 (s 1, 1 H), 3,96 (s 1, 2H), 5,16 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 6,98 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 9,87 (s 1, 1H).

Exemplos Adicionais

Cadeias laterais usadas na síntese dos compostos dos Exemplos 14-87 (como mostrado no Quadro 2 a seguir) que não estavam comercialmente disponíveis foram preparados de acordo com os seguintes métodos:

Preparação 1

Preparação de 3-(4-trifluorometilfenoxi)azetidina



A. Preparação de 1,1-difenilmetanamina (C47). Uma mistura de benzofenona (250 g, 1,37 mol), formamida (250 ml) e ácido fórmico a 85 % (31,5 ml) foi aquecida até 190 °C durante 3 h. A mistura de reacção foi arrefecida até 140 °C e vertida em água fria (1,2 L). O precipitado resultante foi colhido por meio de filtração, ao qual foi adicionado ácido clorídrico aquoso concentrado (600 ml), e a mistura de reacção foi aquecida a refluxo sob agitação vigorosa. O sal cloridrato foi colhido por meio de filtração e lavado com água, então com dietil éter. Os cristais brancos foram tratados com uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 2,5 N e extraída com dietil éter. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro, filtradas, e concentradas a vácuo. O produto bruto foi destilado sob pressão reduzida para propiciar C47 como um óleo incolor. Rendimento: 227,5 g, 1,24 mol, 90 %.

B. Preparação de cloridrato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ol (C48). Uma solução de 2-(clorometil)oxirano (260 g, 2,81 mol) e C47 (500 g, 2,73 mol) em MeOH (1 L) foi aquecida a refluxo durante 4 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar um precipitado branco, que foi colhido por meio de filtração. O sólido foi

lavado com acetona e seco para proporcionar C48, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

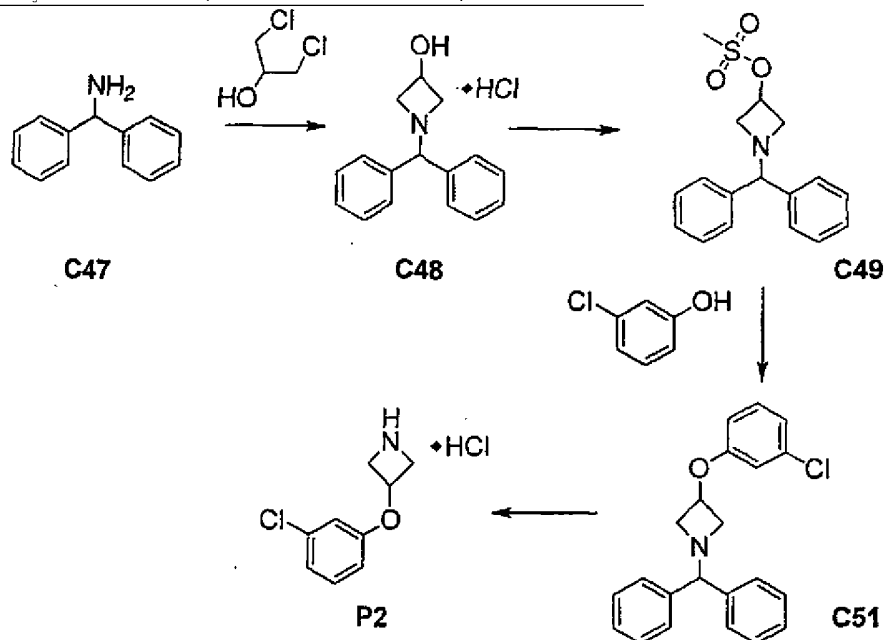
C. Preparação de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ilo (C49). Cloreto de metanosulfonilo (180 g, 1,57 mol) foi adicionado a uma solução de C48 (360 g, 1,31 mol) e trietilamina (330 g, 3,26 mol) em diclorometano (3 L) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 3 h, extinta com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado, então extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a vácuo para propiciar C49. Rendimento: 360 g, 1,14 mol, 87 %.

D. Preparação de 1-(difenilmetil)-3-[4-(trifluorometil)fenoxil]azetidina (C50). A uma solução de C49 (317 g, 1,0 mol) em acetonitrilo (1,5 L) foram adicionados 4-(trifluorometil)fenol (194,4 g, 1,2 mol) e carbonato de potássio (165,6 g, 1,2 mol). A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante cerca de 20 h, então a mistura foi filtrada e concentrada a vácuo. Diclorometano (800 ml) foi adicionado, a fase orgânica foi lavada com água, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 5:1 hexano: dietil éter) para proporcionar C50. Rendimento: 373 g, 0,97 mol, 97 %.

E. Preparação de composto P1. A uma solução de C50 (191 g, 0,50 mol) em MeOH (2 L) foi adicionado 10 % de hidróxido de paládio em carbono (9,6 g), e a suspensão foi hidrogenada a 45 psi a 60 °C durante cerca de 18 h. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado para propiciar P1, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 86,6 g, 0,40 mol, 80 %. LCMS m/z 218,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,99 (m, 1 H), 6,77 (d, 2H), 7,50 (m, 2H).

Preparação 2

Preparação de 3-(3-clorofenoxi)azetidina



A. Preparação de cloridrato de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ol (C48). O composto C48 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na Preparação 1, excepto que 1,3-dicloropropan-2-ol foi usado no lugar de 2-(clorometil)oxirano. Rendimento: 4321 g, 15,7 mol, 48 %.

B. Preparação de metanosulfonato de 1-(difenilmetil)azetidina-3-ilo (C49). O composto C49 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na Preparação 1 para propiciar C49 como um sólido amarelo. Rendimento: 303 g, 0,96 mol, 91 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,91 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,31 (m, 4H).

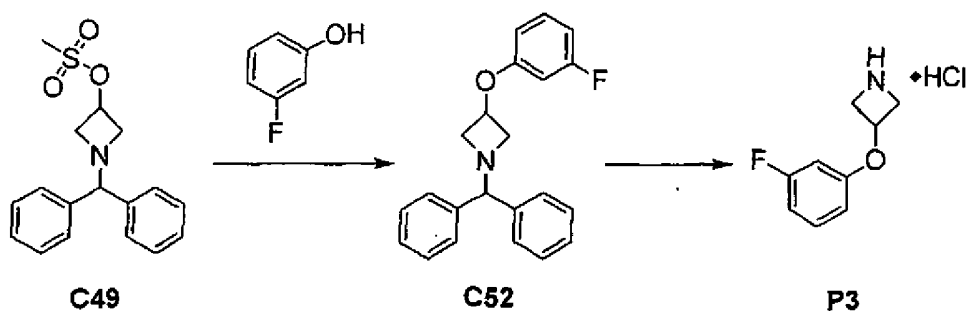
C. Preparação de 3-(3-clorofenoxi)-1-(difenilmetil)azetidina (C51). A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (60 %, disperso em óleo, 25,2 g, 0,63 mol) em DMF (1,5 L) foi adicionado 3-clorofenol (70,88 g, 0,63 mol) a 0 °C. Após a adição ter sido completada, a mistura de reacção foi agitada durante 1 h, então C49 (200 g, 0,63 mol) foi adicionado numa porção. A reacção foi aquecida a

refluxo durante 3 h, diluída com água e extraída com EtOAc (3 x 1 L). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: éter de petróleo) para propiciar C51 como um sólido amarelo claro. Rendimento: 123 g, 0,35 mol, 51 %.

D. Preparação de composto P2. A uma solução de C51 (200 g, 0,569 mol) em diclorometano (2 L) foi adicionado gota a gota cloroformato de 2-cloroetilo (75 ml, 0,726 mol) a temperatura ambiente. Após a adição ter sido completada, a mistura de reacção foi agitada durante 4 h, e concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em MeOH (2 L) e a mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 3 h. A mistura foi concentrada a vácuo e dietil éter (500 ml) foi adicionado; o precipitado resultante foi filtrado para dar P2 como um sólido branco. Rendimento: 60 g, 0,27 mol, 44,5 %. LCMS m/z 184,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,95 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,15 (m, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 9,58 (s 1, 2H).

Preparação 3

Preparação de 3-(3-fluorofenoxi)azetidina



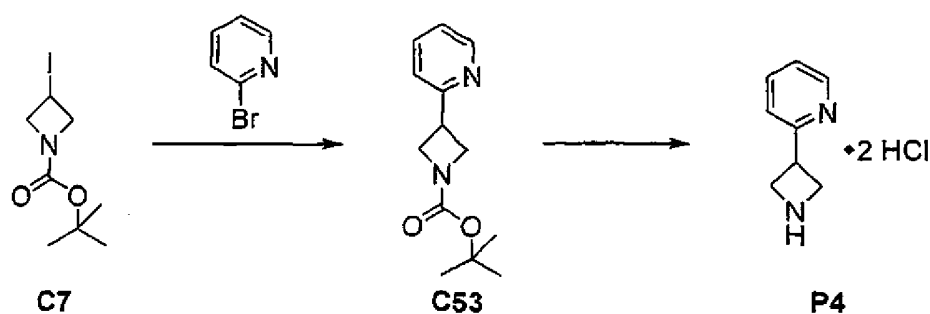
A. Preparação de 3-(3-fluorofenoxi)-1-(difenilmetil)azetidina (C52). O composto C52 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese de C51 na Preparação 2, excepto que 3-fluorofenol foi usado no lugar de 3-clorofenol. Rendimento: 9,5 g, 28,5 mmol, 85 %.

Este material foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

B. Preparação de composto P3. A uma solução agitada de C52 (5 g, 15 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado formato de amónio (4,2 g, 75 mmol) seguido por adição de 10 % paládio em carbono (1 g) e a suspensão resultante foi aquecida a refluxo durante 6 h. O catalisador foi então removido por meio de filtração através de Celite e os sólidos foram lavados com EtOH. Os filtrados combinados foram concentrados a vácuo para proporcionar um resíduo, que foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: EtOAc: hexano) para propiciar P3 como a sua base livre. Esta foi convertida ao sal cloridrato pela agitação em ácido clorídrico etanólico a 0 °C. Após 1 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi agitado e lavado com dietil éter para propiciar P3 como um sólido branco pérola. Rendimento: 1,5 g, 9,0 mmol, 50 %. M.P. 104-106 °C. MS m/z 168 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,94 (s 1, 2H), 4,42 (s 1, 2H), 5,05-5,11 (m, 1 H), 6,71-6,74 (dd, $J = 2,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,76-6,80 (m, 1 H), 6,82-6,87 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 9,61 (s 1, 2H).

Preparação 4

Preparação de dicloridrato de 2-azetidina-3-ilpiridina



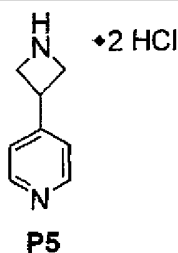
A. Preparação de 3-piridin-2-ilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C53). O composto C53 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a preparação de C8 no Exemplo 1, excepto que 2-bromopiridina foi usada no lugar

de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimento: 15,7 g , 67 mmol, 67 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,40 (s, 9H), 3,87-4,04 (m, 3H), 4,15-4,19 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 6, 6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4 Hz, 1H).

B. Preparação de composto P4. Uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4M, 67 ml, 0,27 mol) foi adicionada a uma solução de C53 (15,7 g, 67 mmol) em MeOH (600 ml). A mistura de reacção foi agitada durante 1 h a 40-50 °C e então concentrada a vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de MeOH para propiciar P4. Rendimento: 11,2 g, 54,1 mmol, 80 %. MS (APCI) m/z 135,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,26-4,31 (m, 4H), 4,48-4,57 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 8,36 (dd, 1H, J = 7, 7,1 Hz), 8,76 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,89 (s, 1H).

Preparação 5

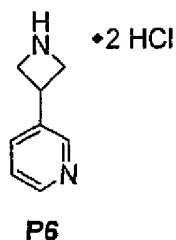
Preparação de dicloridrato de 4-azetidín-3-ilpiridina



O composto P5 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito para a síntese de P4 na Preparação 4. O precipitado resultante foi retirado por filtração e recristalizado a partir de uma mistura de MeOH/THF para proporcionar o dicloridrato P5. Rendimento: 6,6 g, 31,9 mmol, 68 %. MS (APCI) m/z 135,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,1-4,2 (m, 2H), 4,27-4,45 (m, 3H), 8,1 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,91 (d, J = 6 Hz, 2H), 9,66 (s 1, 1H), 9,82 (s 1, 1 H).

Preparação 6

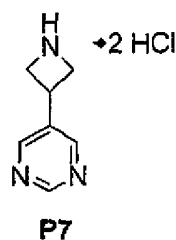
Preparação de dicloridrato de 3-azetidín-3-ilpiridina



O composto P6 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos para a síntese de P4 na Preparação 4, para proporcionar o dicloridrato P6. Rendimento: 8 g, 38,6 mmol, 53 %. MS (APCI) m/z 135,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,13-4,22 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 8,00 (dd, $J = 6,1, 6,1$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,52 (s 1, 1H), 9,74 (s 1, 1H).

Preparação 7

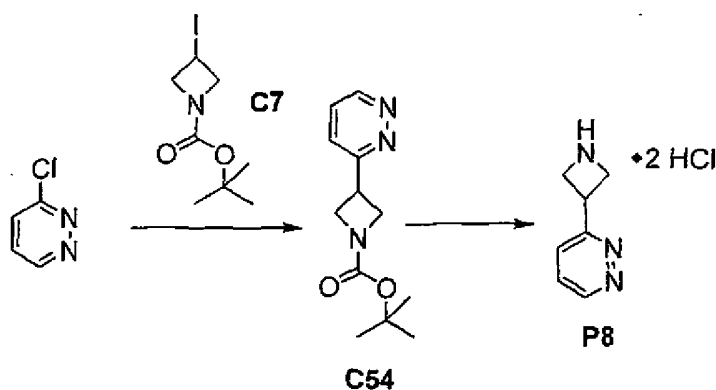
Preparação de dicloridrato de 5-azetidin-3-ilpirimidina



O composto P7 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos para a síntese de P4 na Preparação 4, para proporcionar o dicloridrato P7. Rendimento: 5,2 g, 25 mmol, 39 %. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15-4,22 (m, 3H), 4,24-4,30 (m, 2H), 9,02 (s, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,41-9,57 (s, 1H), 9,59-9,75 (s, 1H).

Preparação 8

Preparação de dicloridrato de 3-azetidin-3-ilpiridazina

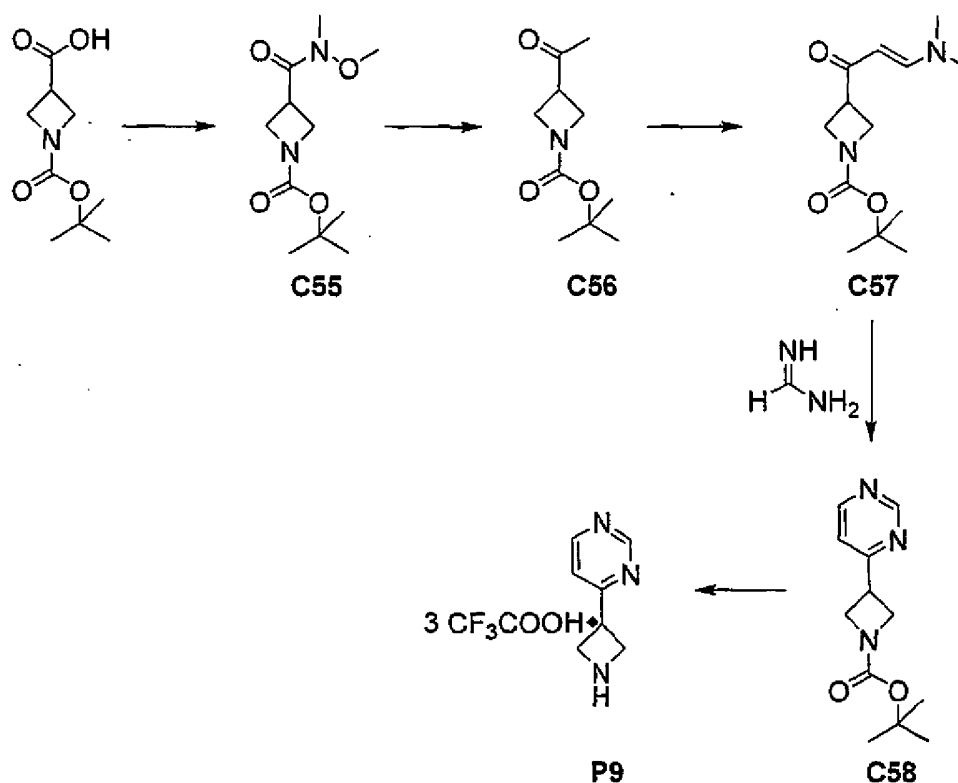


A. Preparação de 3-piridazina-3-ilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C54). O composto C54 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que 3-cloropiridazina foi usada no lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimento: 5 g, 18,5 mmol, 10 %.

B. Preparação de composto P8. O composto P8 foi preparado de acordo com o procedimento descrito em the preparação de P4, excepto que C54 foi usado ao invés de C53. Rendimento: 3,7 g, 15,3 mmol, 54 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,13-4,22 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 3H), 8,00 (dd, $J = 6, 6$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 9,52 (s l, 1 H), 9,74 (s l, 1H).

Preparação 9

Preparação de tris(trifluoroacetato) de 4-azetidin-3-ilpirimidina



A. Preparação de 3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C55). A uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (22,3 g, 0,111 mol) em THF (250 ml), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (24,4 g, 0,150 mol) foi adicionada porção a porção. A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 h antes da adição de uma suspensão de cloridrato de N,0-dimetilhidroxilamina (15,0 g, 0,154 mol) numa mistura de acetonitrilo (300 ml) e trietilamina (22,6 ml, 0,162 mol). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 24 h, e então a reacção foi concentrada a vácuo. O resíduo foi absorvido em água (300 ml) e EtOAc (800 ml), a camada orgânica foi separada, lavada com uma solução de ácido cítrico aquoso a 5 % (2 x 200 ml), água (2 x 150 ml), e solução de cloreto de sódio aquoso saturado (2 x 150 ml), e então seca em sulfato de magnésio. Filtração e remoção de solvente deu C55 como um óleo amarelo claro. Rendimento: 28,15 g, 0,12 mol, 100 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12-

4,09 (m, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

B. Preparação de 3-acetilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C56). Uma solução de C55 (27,1 g, 0,111 mol) em THF (200 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução a 1,4 M de brometo de metilmagnésio numa mistura de THF e tolueno (25:75) (99,0 ml, 0,139 mol) ao longo de 40 min, enquanto a temp de reacção foi mantida a cerca de 0 °C. Após a adição ter sido completada, a mistura foi agitada a 10-15 °C durante 2 horas, seguido por 1 h a temp ambiente. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e extinta com uma solução de ácido cítrico aquoso a 10 % (150 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquoso saturado (2 x 250 ml), e secas em sulfato de sódio. Filtração e remoção de solvente deu um resíduo, que foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: clorofórmio) para propiciar C56. Rendimento: 20,6 g, 0,10 mol, 93 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,04-4,02 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

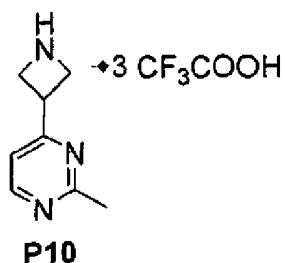
C. Preparação de 3-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]azetidina-1-carboxilato de t-butilo (C57). Uma solução de C56 (20,6 g, 0,103 mol) em dimetil acetal DMF foi aquecida a refluxo durante 45 h. A mistura de reacção foi evaporada e tornada azeotrópica com tolueno (2 x 200 ml) para propiciar C57, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 28,0 g, 0,11 mol, >100 %.

D. Preparação de 3-pirimidin-4-ilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C58). Cloridrato de formamidina (4,96 g, 0,062 mol) e uma solução de C57 em MeOH (75 ml) foram adicionados em sequência a uma solução de metóxido de sódio (3,33 g, 0,062 mol) em MeOH (75 ml). A mistura de reacção foi aquecida a refluxo durante 50 h, o solvente foi

permutado por dioxano e a mistura foi aquecida a refluxo durante outras 40 h. Neste ponto, o solvente foi removido a vácuo, e o resíduo tratado com água (150 ml) e EtOAc (250 ml). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: EtOAc) para propiciar C58. Rendimento: 2,0 g, 8,5 mmol, 21 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,96-3,88 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). E. Preparação de composto P9. Ácido trifluoroacético (9,9 ml, 14,7 g, 0,13 mol) foi adicionado a um 0-5 °C solução de C58 (1,9 g, 8 mmol) em diclorometano (10 ml). A mistura de reacção foi agitada sob arrefecimento durante 30 min seguido por 1 h a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi tornada azeotrópico com diclorometano (5 x 50 ml), e MeOH (5 x 50 ml) para propiciar P9 como um xarope castanho. Rendimento: 2,42 g, 7,9 mmol, 99 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (s 1, 1H), 9,00 (s 1, 1H), 9,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 4,33-4,19 (m, 5H).

Preparação 10

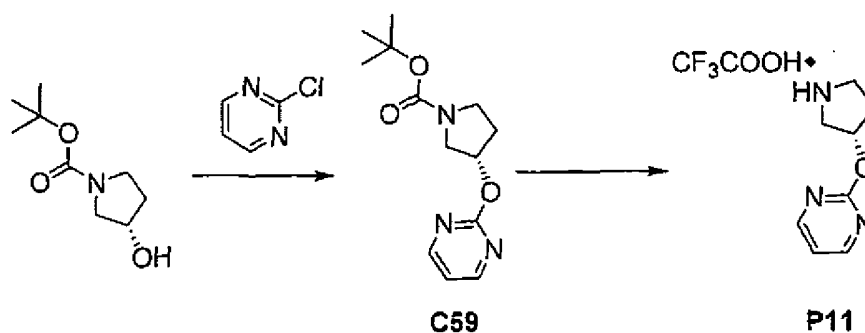
Preparação de 4-azetidin-3-il-2-metilpirimidina tris(trifluoroacetato)



O composto P10 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos na Preparação 9, para proporcionar P10 como um sólido branco. Rendimento: 20,8 g, 42,2 mmol, 96 %. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 15,29 (s 1, 2H), 9,15 (s 1, 1 H), 8,83 (s 1, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 4,29-4,15 (m, 5H), 2,65 (s, 3H).

Preparação 11

Preparação de trifluoroacetato de 2-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]pirimidina



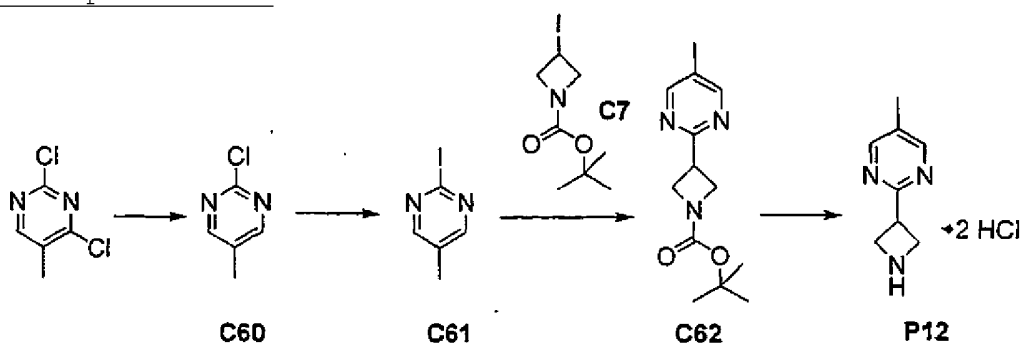
A. Preparação de (3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (C59). A uma solução de (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (990 mg, 5,29 mmol) em THF (10 ml) foi lentamente adicionado terc-butóxido de potássio (593 mg, 5,29 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 30 min, e então 2-cloropirimidina (606 mg, 5,29 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada a temperatura ambiente e monitorizada por meio de cromatografia de camada fina. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi tratada com EtOAc e uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de EtOAc em hexano) para propiciar C59. Rendimento: 1,29 g, 4,9 mmol, 92 %.

LCMS m/z 266,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 2,10-2,25 (m, 2H), 3,50-3,64 (m, 4H), 5,51 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

B. Preparação de composto P11. Uma mistura de C59 (1,29 g, 4,85 mmol) e ácido trifluoroacético (5 ml) em dicloroetano (15 ml) foi agitada a temp ambiente durante 4 horas. O solvente foi removido a vácuo e o produto foi seco em alto vácuo para dar o sal trifluoroacetato P11, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. LCMS m/z 166,2 (M+1). O (R)-enantiômero de P11 pode ser preparado da mesma maneira, usando (3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como material de partida.

Preparação 12

Preparação de dicloridrato de 2-azetidin-3-il-5-metilpirimidina



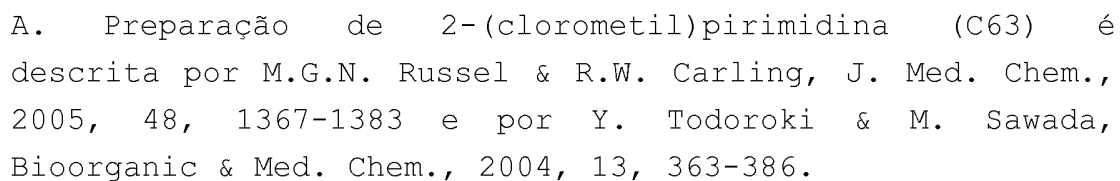
A. Preparação de 2-cloro-5-metilpirimidina (C60). Uma mistura de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (50 g, 0,31 mol), água (500 ml) e poeira de zinco (50 g, 0,94 mol) foi aquecida a refluxo durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 500 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de éter de petróleo para propiciar o composto C60 como um sólido branco. Rendimento: 27,9 g, 0,22 mol, 75 %. LCMS m/z 129,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (s, 3H), 8,40 (s, 2H).

B. Preparação de 2-iodo-5-metilpirimidina (C61). Ácido iodídrico (13 ml), arrefecido até 0 °C, foi adicionado a C60 (2,0 g, 15,6 mmol) e a mistura de reacção foi agitada a 0 °C durante 1 h. A mistura foi neutralizada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio e tratada com tiosulfato de sódio. A camada aquosa foi extraída com EtOAc, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Gradiente: 0 % a 100 % de EtOAc em heptano) para propiciar C61 como um pó branco. Rendimento: 1,54 g, 6,99 mmol, 45 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (s, 3H), 8,29 (s, 2H).

C. Preparação de 3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C62). O composto C62 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese de C8 no Exemplo 1, excepto que 2-iodo-5-metilpirimidina C61 foi usada no lugar de 2-bromo-4-metilpiridina. Rendimento: 1,01 g, 4,05 mmol, 81 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 2,37 (s, 3H), 4,25 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 8,78 (s, 2H).

D. Preparação de composto P12. A uma solução de C62 (469 mg, 1,88 mmol) em propan-2-ol foi adicionada uma solução de ácido clorídrico em propan-2-ol (1N, 0,376 ml, 3,76 mmol) e a mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. A mistura foi concentrada, o resíduo foi diluído com diclorometano e tratado com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (6N, 0,625 ml, 3,76 mmol). A camada orgânica foi decantada, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a vácuo. O sólido resultante foi triturado com uma mistura de diclorometano (1 ml) e dietil éter (10 ml), filtrado e lavado com dietil éter para propiciar P12. Rendimento: 203 mg, 1,36 mmol, 72 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (s, 3H), 4,18-4,23 (m, 5H), 8,66 (s, 2H).

Preparação 13



B. Preparação de cloreto de trifetil(pirimidin-2-ilmetil)fosfônio (C64). A uma solução de C63 (8 g, 48,5 mol) em benzeno (80 ml) foi adicionada trifetilfosfina (12,7 g, 48,5 mol) e a mistura foi aquecida a refluxo durante cerca de 24 h. Após a mistura de reacção arrefecida até temperatura ambiente, o sólido resultante foi filtrado e lavado com benzeno (80 ml). O filtrado foi concentrado a vácuo para propiciar C64. Rendimento: 17,1 g, 48,2 mol, 99 %. LCMS (ES+) m/z 355,2 (M^+).

C. Preparação de 3-(pirimidin-2-ilmetileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C65). Uma mistura de C64 (900 mg, 2,3 mmol) e t-butóxido de sódio (221 mg, 2,3 mmol) em sulfóxido de dimetilo (20 ml) foi agitado a temperatura ambiente durante 1 h antes de 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (473 mg, 2,76 mmol) foi adicionado. A

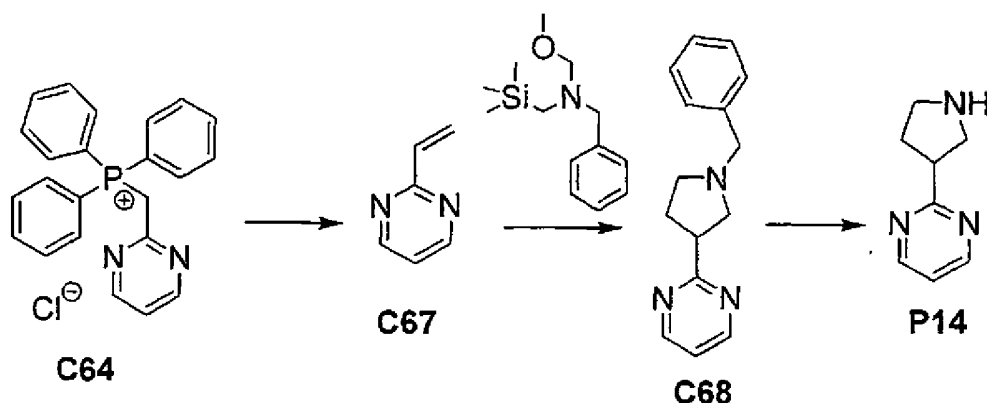
mistura de reacção foi agitada durante cerca de 18 h, diluída com diclorometano (50 ml) e tratada com água (25 ml). A mistura foi agitada durante 10 min, e a camada orgânica foi decantada, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi pré-adsorvido em sílica gel e purificado por meio de cromatografia para propiciar C65. Rendimento: 460 mg, 1,86 mmol, 80 %. LCMS (ES+) m/z 248,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 4,67 (s, 2H), 4,94 (m, 2H), 6,44 (s 1, 1H), 7,03 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H).

D Preparação de 3-(pirimidin-2-ilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C66). A uma mistura de piperidina (1,27 g, 14,9 mmol) e ácido fórmico (1,59 ml, 14,9 mmol) em EtOH (50 ml) foi adicionado C65 (3,5 g, 14,2 mmol) e paládio (10 % em peso em carbono, 350 mg). A mistura de reacção foi aquecida até 78 °C durante 5 h, filtrado através de uma almofada de Celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi pré-adsorvido em sílica gel e purificado por meio de cromatografia (Gradiente: heptano: EtOAc) para propiciar C66. Rendimento: 3,23 g, 13,0 mmol, 92 %. LCMS (ES+) m/z 250,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 3,09 (m, 1 H), 3,24 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 5 Hz, 2H).

E. Preparação de composto P13. P13 foi preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese de P11 na Preparação 11, excepto que C66 foi usado no lugar de C59. O composto P13 foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Preparação 14

Preparação de 2-pirrolidin-3-il-pirimidina



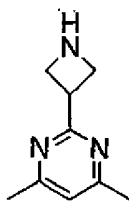
A. Preparação de 2-vinilpirimidina (C67). Terc-butóxido de sódio (1,22 g, 12,7 mmol) foi adicionado a uma solução de C64 (4,5 g, 12,7 mmol) em THF (13 ml), e a mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Uma solução de formaldeído em água (37 %, 2,8 ml, 38 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante umas 18 h adicionais. A mistura de reacção foi pré-adsorvida em sílica gel e purificada duas vezes por meio de cromatografia (Eluente: dietil éter) para propiciar C67. Rendimento: 950 mg, 8,96 mmol, 71 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,72 (dd, $J = 10,6, 2,1$ Hz, 1 H), 6,60 (dd, $J = 17,4, 2,1$ Hz, 1 H), 6,86 (dd, $J = 17,4, 10,6$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H).

B. Preparação de 2-(1-benzilpirrolidin-3-il)pirimidina (C68). A uma solução de C67 (888 mg, 8,37 mmol) em diclorometano (8 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,19 ml, 2,51 mmol), seguido por gota a gota adição de uma solução de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)benzilamina (2,58 g, 10,9 mmol) em diclorometano (8 ml). A mistura de reacção foi agitada a temperatura ambiente durante cerca de 18 h. A mistura de reacção foi pré-adsorvida em sílica gel e purificada por meio de cromatografia (Gradiente: diclorometano: MeOH) para propiciar C68. Rendimento: 1,37 g, 5,73 mmol, 68 %. LCMS (ES+) m/z 240,4 ($M+1$).

C. Preparação de 2-pirrolidin-3-il-pirimidina (P14). A uma mistura de formato de amónio (166 mg, 2,51 mmol) em MeOH (8 ml) foi adicionada uma solução de C68 (600 mg, 2,51 mmol) em EtOH (2 ml) e paládio em carbono (10 %, 60 mg). A reacção foi aquecida até 60 °C durante 46 h e então deixada durante 24 h a temperatura ambiente. A mistura de reacção foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi pré-adsorvido em sílica gel. Purificação via cromatografia de sílica gel (Gradiente: heptano: EtOAc) deu P14. Rendimento: 120 mg, 0,80 mmol, 32 %. Este material não estava puro, conforme foi avaliado por ^1H RMN, mas foi usado sem purificação adicional.

Preparação 15

Preparação de 2-azetidin-3-il-4,6-dimetilpirimidina

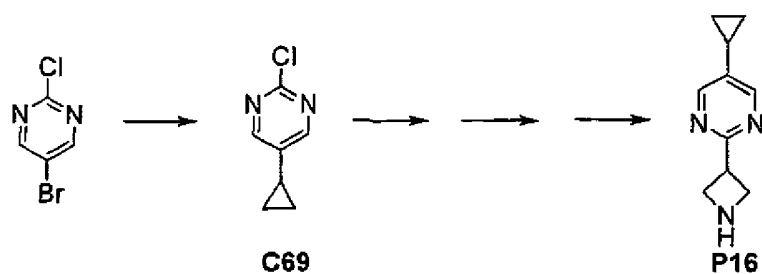


P15

O composto P15 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito para a síntese de P12 na Preparação 12, excepto que 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (a síntese de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina é descrito por G. Vlad & I.T. Horvath, J. Organic Chem., 2002, 67, 6550-6552) foi usado ao invés de 2-cloro-5-metilpirimidina, para proporcionar P15. Rendimento: 345 mg, 2,11 mmol, 43 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 2,44 (s, 6H), 4,00 (m, 2H), 4,14 (m, 3H), 7,12 (s, 1 H).

Preparação 16

Preparação de 2-azetidin-3-il-5-ciclopropilpirimidina

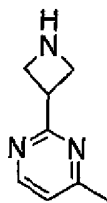


A. Preparação de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina (C69). O composto C69 foi preparado de 5-bromo-2-cloropirimidina de acordo com o procedimento descrito por D. J. Wallace & C-y. Chen; Tetrahedron Letters, 2002, 43, 6987-6990. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,79 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 8,36 (s, 2H).

B. Preparação de 2-azetidin-3-il-5-ciclopropilpirimidina (P16). O composto P16 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos para a síntese de P12 na Preparação 12, excepto que 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina C69 foi usado no lugar de 2-cloro-5-metilpirimidina. Rendimento: 303 mg, 1,73 mmol, 59 %. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 0,82 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 4,2-4,3 (m 1, 5H), 8,55 (s, 2H).

Preparação 17

Preparação de 2-azetidin-3-il-4-metilpirimidina



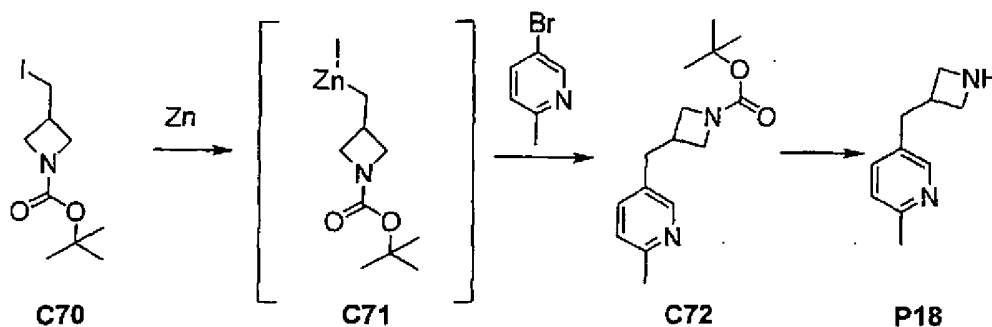
P17

O composto P17 foi preparado de acordo com o procedimento geral para a síntese de P12 descrito na Preparação 51, excepto que 2-cloro-4-metilpirimidina (a síntese de 2-cloro-4-metilpirimidina é descrita por D.B. Harden & M.J. Mokrosz, J. Organic Chem., 1998, 53, 4137-4140) foi usada ao invés de 2-cloro-5-metilpirimidina, para proporcionar P17. Rendimento: 647 mg, 4,34 mmol, 87 %. ^1H

RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 2,52 (s, 3H), 4,0 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,18 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H).

Preparação 18

Preparação de 5-(azetidín-3-ilmetil)-2-metilpiridina



A. terc-Butil-3-(iodometil)azetidina-1-carboxilato (C70) foi preparado de acordo com o procedimento descrito por W.A. Slusarchyk & S.A. Bolton, Bioorganic & Med. Chem. Letters, 2002, 12, 3235-3238.

B. Preparação de {[1-(t-butoxicarbonil)azetidín-3-il]metil}(iodo)zinco (C71). Pó de zinco (116,5 g, 1,78 mol) foi suspended em dimetilacetamida (300 ml) sob árgon. Uma mistura de cloreto de trimetilsililo e 1,2-dibromoetano (7:5 v/v, 34,5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 20 min. Uma solução de C70 (426,8 g, 1,437 mol) em dimetilacetamida (650 ml) foi adicionado sob água arrefecimento e a mistura de reacção foi agitada durante a noite. A concentração da solução resultante do composto C71 foi cerca de 1 mol/L e esta foi usada na próxima etapa.

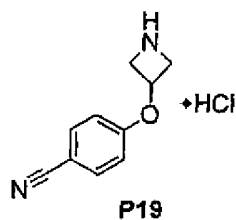
C. Preparação de t-butilo 3-[(6-metilpiridín-3-il)metil]azetidina-1-carboxilato (C72). 5-Bromo-2-metilpiridina (25 g, 0,145 mol) foi dissolvido em dimetilacetamida (150 ml) e a solução foi desgaseificada. À solução foi adicionado tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (5 g, 4,4 mmol), iodeto de cobre (1,7 g, 8,7 mmol) e a solução a 1 mol/L do composto C71 (170 ml) sob uma atmosfera de árgon. A mistura de reacção foi agitada a 50

°C durante 12 h; durante este tempo, a decomposição parcial do catalisador foi observada e quantidades adicionais de tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (5 g, 4,4 mmol) e iodeto de cobre (0,9 g, 4,7 mmol) foram adicionados. A mistura de reacção foi agitada a 50 °C durante 48 h, arrefecida e vertida numa mistura de uma solução saturada aquosa de cloreto de amónio (600 ml) e dietil éter (600 ml). A mistura resultante foi agitada durante 30 min e filtrada através de uma camada de Celite para remover impurezas insolúveis. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com dietil éter (4 x 300 ml). Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e evaporados. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: EtOAc) para propiciar o composto C72. Rendimento: 27,9 g, 0,106 mol, 73 %.

D. Preparação de composto P18. O composto C72 (27,9 g, 0,106 mol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (100 ml) a 0 °C e a mistura de reacção foi agitada nesta temperatura durante 2 h antes de evaporação. O resíduo foi tornado azeotrópico com benzeno, o sal trifluoroacetato resultante foi tratado com uma solução de carbonato de potássio a 30 % e o produto de base livre foi extraído com diclorometano diversas vezes. Os extractos orgânicos combinados foram evaporados e purificados por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: clorofórmio: MeOH: ammonia) para dar composto P18. Rendimento: 3,8 g, 0,024 mol, 23 %. LCMS m/z 163,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,93 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 7,12 (d, 1 H), 7,45 (dd, 1H), 8,26 (d, 1 H).

Preparação 19

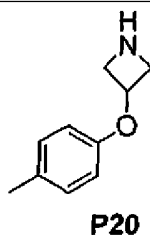
Preparação de cloridrato de 4-(azetidin-3-iloxi)benzonitrilo



O composto P19 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos para a síntese de C50 na Preparação 1, excepto que 4-hidroxibenzonitrilo foi usado ao invés de 4-(trifluorometil)fenol. A etapa de desprotecção final foi como descrito na preparação de P2 na Preparação 2, propiciando P19 como um sólido branco. Rendimento: 34,9 g, 0,166 mmol, 71 %. Ponto de fusão 88-90 °C.

Preparação 20

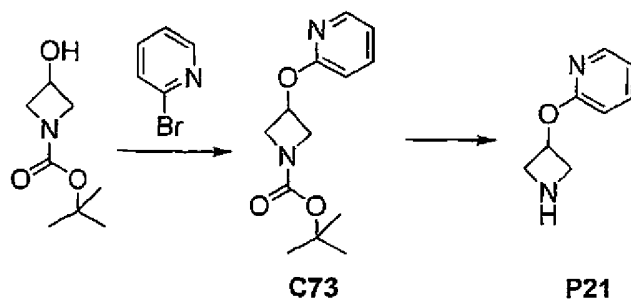
Preparação de 3-(4-metilfenoxi)azetidina



O composto P20 foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos para a síntese de P1 na Preparação 1, excepto que 4-metilfenol foi usado ao invés de 4-(trifluorometil)fenol, para propiciar P20 como um óleo amarelo. Rendimento: 3,6 g, 0,02 mol, 69 %. LCMS m/z 164,1 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Preparação 21

Preparação de 2-(azetidin-3-iloxi)piridina

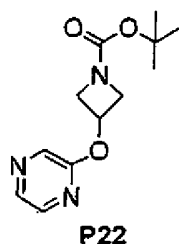


A. Preparação de 3-(piridin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de t-butilo (C73). O composto C73 foi preparado a partir de 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo de acordo com o procedimento para a etapa final descrita na preparação de Exemplo 3, para propiciar C73. Rendimento: 578 mg, 2,31 mmol, 80 %. LCMS (ESI) m/z 251,4 (M+1) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,96 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,30 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,87 (m, 1H), 7,57 (m, 1 H), 8,08 (m, 1H).

B. Preparação de composto P21. O composto P21 foi preparado por meio da desprotecção de C73 com ácido trifluoroacético como descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de t-butilo na preparação de C19 no Exemplo 3, antes de ser usado na etapa de acoplamento.

Preparação 22

Preparação de 3-(pirazin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

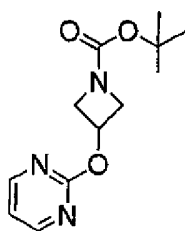


O composto P22 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito para a síntese de P21 na Preparação 21, usando 2-cloropirazina no lugar de 2-bromopiridina, para propiciar P22. LCMS (ESI) m/z 252,4 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 3,97 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,5, 1,2$ Hz,

1H), 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). O composto P22 foi desprotegido com ácido trifluoroacético como descrito para 3- hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo na preparação de C19 no Exemplo 3, antes de ser usado na etapa de acoplamento.

Preparação 23

Preparação de 3-(pirimidin-2-iloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

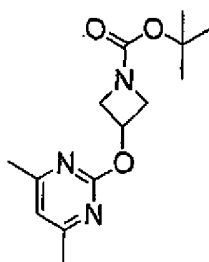


P23

O composto P23 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito na preparação de P21 na Preparação 21, excepto que 2-cloropirimidina foi utilizada ao invés de 2-bromopiridina, para propiciar P23, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (s, 9H), 4,02 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,50 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H). O composto P23 foi desprotegido com ácido trifluoroacético como descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de t-butilo na preparação de C19 no Exemplo 3, antes de ser usado na etapa de acoplamento.

Preparação 24

Preparação de 3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

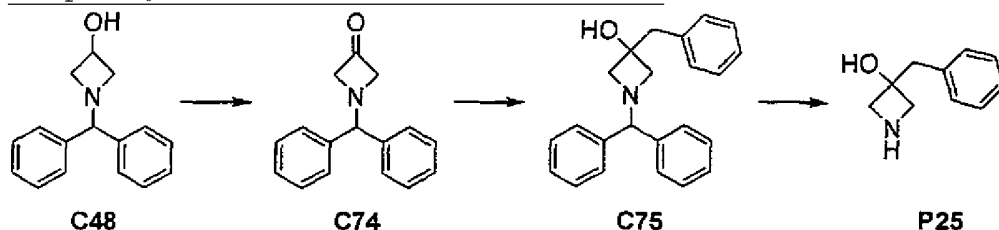


P24

O composto P24 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito na preparação de P21, excepto que 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina foi usada no lugar de 2-bromopiridina, para propiciar P24. LCMS (ESI) m/z 280,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H), 2,34 (s, 6H), 3,96 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H). O composto P24 foi desprotegido com ácido trifluoroacético como descrito para 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo na preparação de C19, Exemplo 3 antes de ser usado na etapa de acoplamento.

Preparação 25

Preparação de 3-benzilazetidín-3-ol



A. Preparação de 1-(difenilmetil)azetidín-3-ona (C74). A uma solução de trióxido de enxofre de piridina (29,95 g, 188 mmol) em DMSO (100 ml) a 0 °C, foi adicionada trietilamina (26,2 ml) e C48 (15,0 g, 62,7 mmol) em DMSO (50 ml). A mistura foi aquecida até temperatura ambiente após 5 min e agitada durante 3 h. A reacção foi extinta com solução de cloreto de sódio aquoso saturado e extraída com EtOH; a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 1:1:100:200 MeOH: trietilamina: EtOAc: hexano) para propiciar C74 como um sólido amarelo. Rendimento: 12,2 g, 51,4 mmol, 82 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,02 (s, 4H), 4,61 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

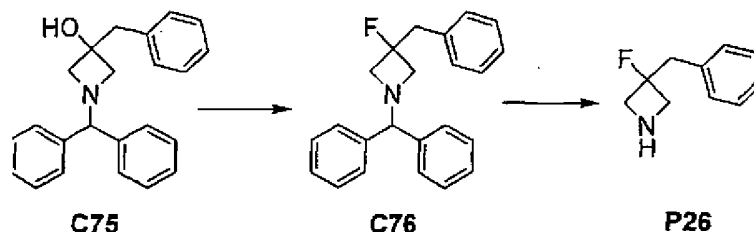
B. Preparação de 3-benzil-1-(difenilmetil)azetidín-3-ol (C75). A uma solução de C74 (5,8 g, 24,4 mmol) em dietil

éter anidro (200 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi adicionado cloreto de benzilmagnésio (1,0M, 24,4 ml, 24,4 mmol). A mistura foi gradualmente aquecida até temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi arrefecida até $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, extinta com água e filtrada através de Celite. O filtrado foi extraído com EtOAc, e o extracto orgânico foi lavado com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 1:9 EtOAc: hexano) para propiciar C75 como um sólido branco. Rendimento: 3,0 g, 9,1 mmol, 37 %.

C. Preparação de 3-benzilazetidina-3-ol (P25). O composto P25 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na preparação de P1 na Preparação 1, excepto que C75 foi usado ao invés de C50. MS m/z 164,1 (M+1).

Preparação 26

Preparação de 3-benzil-3-fluoroazetidina



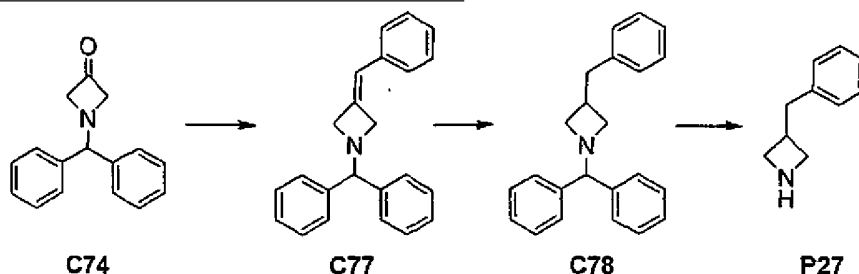
A. Preparação de 3-benzil-1-(difenilmetil)-3-fluoroazetidina (C76). A uma solução de C75 (0,64 g, 1,95 mmol) em THF seco (20 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (0,51 ml, 3,89 mmol). A mistura foi lentamente aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 2 h. A reacção foi diluída com EtOAc, lavada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, então com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de sílica gel (Eluente: 1:9 EtOAc: hexano) para propiciar C76 como um

óleo amarelo. Rendimento: 0,52 g, 1,57 mmol, 81 %. MS m/z 332,1 (M+1).

B. Preparação de 3-benzil-3-fluoroazetidina (P26). O composto P26 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na preparação de P1 na Preparação 1, excepto que C76 foi usado ao invés de C50, para propiciar P26. O composto P26 foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS m/z 166,2 (M+1).

Preparação 27

Preparação de 3-benzilazetidina



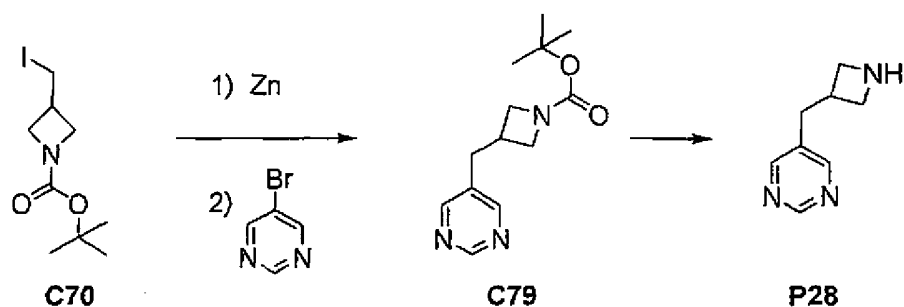
A. Preparação de 3-benzilideno-1-(difenilmetil)azetidina (C77). A uma suspensão de brometo de trifenilfosfônio de benzilo (7,31 g, 16,86 mmol) em sulfóxido de dimetilo anidro, foi adicionado terc-butóxido de potássio (2,08 g, 18,54 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min antes de C74 (2,0 g, 8,43 mmol) foi adicionado. A mistura de reacção foi aquecida até 60 °C durante a noite, extinta com água com gelo e extraída com dietil éter (4 x 300 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O resíduo foi dissolvido em hexano quente (100 ml) e arrefecida até temperatura ambiente. O sólido resultante foi removido por meio de filtração, e o filtrado foi evaporado para propiciar C77 como um sólido amarelo. Rendimento: 2,8 g, 8,93 mmol, quantitativa. MS m/z 312,3 (M+1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,60 (m, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 9H), 7,47 (m, 4H).

B. Preparação de 3-benzil-1-(difenilmetil)azetidina (C78). A uma solução de C77 (0,85 g, 2,74 mmol) em MeOH (20 ml) e hexano (20 ml), foi adicionado paládio em carbono (10 % húmido, 200 mg). A mistura de reacção foi hidrogenada num aparelho Parr durante 6 horas a temperatura ambiente sob 40 psi de hidrogénio. A mistura foi filtrada e concentrada a vácuo para propiciar C78, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

C. Preparação de 3-benzilazetidina (P27). O composto P27 foi preparado de acordo com o procedimento descrito na preparação de P1 na Preparação 1, excepto que C78 foi usado no lugar de C50, para propiciar P27. O composto P27 foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. MS m/z 148,2 (M+1).

Preparação 28

Preparação de 5-(azetidin-3-ilmetil)pirimidina



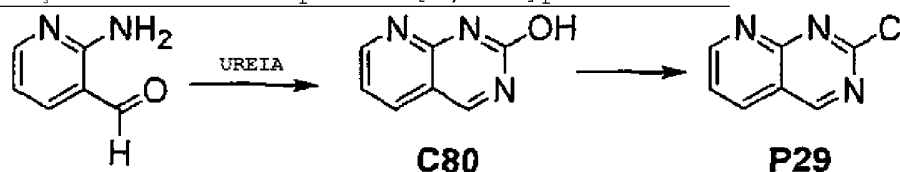
A. Preparação de 3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (C79). O composto C79 foi preparado de acordo com o método geral para a síntese de C72 na Preparação 18, excepto que 5-bromopirimidina foi usada ao invés de 5-bromo-2-metilpiridina. Rendimento: 51,5 g, 0,206 mol, 83 %.

B. Preparação de 5-(azetidin-3-ilmetil)pirimidina (P28). Uma solução de C79 (51,5 g, 0,206 mol) em MeOH (100 ml) foi tratada com uma solução de ácido clorídrico em dioxano (4M, 250 ml), e a mistura foi agitada durante 18 h. Os solventes foram removidos a vácuo, e o resíduo foi re-evaporado com

MeOH. O resíduo foi purificado duas vezes via cromatografia de sílica gel (Eluente: clorofórmio: MeOH: amónia) para proporcionar P28. Rendimento: 3,2 g, 0,021 mol, 10 %. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,9 (m, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 8,7 (s, 2H), 9,0 (s, 1 H).

Preparação 29

Preparação de 2-cloropirido[2,3-d]pirimidina



A. Preparação de pirido[2,3-d]pirimidin-2-ol (C80). Uma mistura de 2-aminonicotinaldeído (100 g, 0,82 mol) e ureia (220 g, 3,67 mol) foi aquecida até 165 °C durante 4 h. Quando o banho de óleo tiver arrefecido até 90 °C, água (350 ml) foi adicionada, e a reacção foi deixada a arrefecer mais ao longo de cerca de 18 h. A mistura foi então filtrada, e o sólido foi suspenso em água (1 L) e colocado num banho ultrassónico durante 1 h. Este processo foi repetido duas vezes, uma vez com água e então com MeOH, para propiciar C80 como um sólido branco, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 145 g >100 %.

B. Preparação de 2-cloropirido[2,3-d]pirimidina (P29). Uma mistura de oxiclreto de fósforo (750 ml) e C80 (145 g, $\leq$ 0,82 mol, da etapa anterior) foram aquecidos a refluxo durante 4 h. Após o arrefecimento até temperatura ambiente, o oxiclreto de fósforo foi removido sob pressão reduzida e o óleo e sólido resultantes foram diluídos com diclorometano frio e vertidos em gelo. Esta mistura foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e filtrada através de Celite. Extracção do filtrado com diclorometano (5 x 1,5 L) foi seguido por combinação dos extractos orgânicos, que foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para

proporcionar P29 como um sólido laranja, que foi usado sem purificação adicional. Rendimento: 30 g, 0,18 mol, 22 % ao longo de duas etapas. LCMS m/z 165,9 (M+1). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,6 (m, 1H), 8,4 (m, 1 H), 9,3 (m, 1 H), 9,4 (s, 1 H).

Quadro 2

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
14	Ex. 4; eluente de purificação final 1:2:1 % de EtOAc: hexanos: NH ₄ OH	com'l	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]propil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	392,2, APCI	9,81, 24,71, 32,33, 32,44, 32,71, 42,81, 43,17, 52,00, 52,70, 57,92, 105,10, 126,42, 126,54, 127,10, 128,56, 134,50, 158,01
15	Ex. 14	com'l	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-il]etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	378,2, APCI	18,47, 18,63, 24,72, 32,41, 32,60, 32,77, 43,02, 43,29, 51,38, 52,31, 57,74, 105,02, 126,41, 126,50, 127,08, 128,55, 134,53, 158,02

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	^{13}C RMN (100 MHz), CDCl_3 (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
16	Ex. 4; eluente de purificação final 1:1:1 % de EtOAc: hexanos: NH_4OH	P1	1-ciclopentil-6-(1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	447,9, APCI	17,98, 24,71, 32,39, 32,42, 57,77, 58,53, 60,06, 65,19, 65,90, 105,04, 114,58, 127,11, 134,54, 151,92, 157,96, 159,13, 159,55
17	Ex. 16	P2	6-{1-[3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	413,9, APCI	18,02, 24,71, 32,38, 32,44, 57,77, 58,59, 60,18, 65,23, 65,87, 105,05, 112,98, 115,06, 121,67, 130,43, 134,56, 135,05, 151,93, 157,41, 157,92, 159,65
18	Ex. 1; gradiente de purificação final 0-10 % EtOH/EtOAc	P4	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-	365,2, APCI	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 3,47 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,59 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,77

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			4-ona		(m, 2H), 3,86 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 7,18 (dd 1, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,23 (d 1, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (d 1, J = 5,0 Hz, 1 H)
19	Ex. 18	P5	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	365,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,80 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 8,07 (s, 1 H), 8,58 (m, 2H), 9,65 (s 1, 1H)
20	Ex. 18	P6	1 -ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	365,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,52 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73-3,84 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,70 (ddd

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
					1, J = 7,9, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,53 (m, 2H)
21	Ex. 18	P7	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-pirazoio[3,4-d]pirimidin-4-ona	366,2, 5-APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,73 (m, parcialmente obscurecido por água, assumido 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,34 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,15 (s, 1H), 9,65 (s 1, 1H)
22	Ex. 18	P8	1 -ciclopentil-6-[(1R)-1 -(3-piridazin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-pirazoio[3,4-	366,2, 3-APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,60 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 3,85 (m,

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			d]pirimidin-4-ona		2H), 4,03 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 7,48 (m, 2H), 8,07 (s, 1 H), 9,14 (dd, J = 3,5, 3,1 Hz, 1H), 9,73 (s 1, 1 H)
23	Ex. 1; gradiente de purificação final MeOH/CH ₂ Cl ₂	P28	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	380,2, LCMS	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ 18,02, 24,67, 30,64, 32,39, 34,42, 57,52, 57,71, 57,89, 65,43, 105,03, 132,75, 134,50, 151,95, 156,51, 157,17
24	Ex. 18	P9	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	366,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,48 (m, 1 H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,74-3,85 (m, 3H), 5,16 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,82 (s 1, 1 H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
25	Ex. 18	C34 (veja-se Ex. 6)	6-[(1 R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazoio[3,4-d] pirimidin-4-ona	382,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,73 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,21 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,74 (d, J = 4,8 Hz, 2H)
26	Ex. 18	P4	6-[(1 R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	381,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,57-3,66 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 7,5, 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (d 1, J = 7,9 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,61 (ddd, J = 5,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
27	Ex. 18	P5	6-[(1 R)-1-(3-piridin-4-ilazetidin-1-il) etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	381,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (m, 1 H), 7,22 (m, 2H), 8,08 (s, 1 H), 8,58 (m, 2H), 9,69 (s 1, 1H)
28	Ex. 18	P6	6-[(1 R)-1-(3-piridin-3-ilazetidin-1-il) etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	381,2, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,53 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 7,69 (ddd, J = 8,1, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,52-8,54 (m, 2H), 9,71 (s 1, 1H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
29	Ex. 18	P7	6-[(1 R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazoio[3,4-d] pirimidin-4-ona	382,2, -APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 9,16 (s, 1H), 9,67 (s 1, 1 H)
30	Ex. 18	P8	6-[(1 R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-dipirimidin-4-ona	382,2, -APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro parcial: 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 9,14 (dd, J = 3,3, 3,3 Hz, 1H)
31	Ex. 1; aquecido 18 h, gradiente de purificação final 0-10 %	P10	1-ciclopentil-6-[(1 R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-	380,2, -LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,57 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,61

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
	EtOH/EtOAc		pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona		(m, 1H), 3,72-3,79 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,73 (s 1, 1H)
32	Ex. 31	P10	6-{(1R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di-hidro-4H-pirazo lo [3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,84 (tt, J = 11,8,4,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,79 (s 1, 1H)
33	Ex. 31	P3	6-{(1R)-1-[3-(3-fluorobenzil)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di-hidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	414,1	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,55 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,78-4,87 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,71 (s 1, 1H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
34	Ex. 31	C37 (veja-se Ex. 7)	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	415,1, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1 H), 7,73 (ddd, J = 8,5, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (d 1, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1H), 8,08 (d 1, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,84 (s 1, 1H)
35	Ex. 3; NaH, 50 °C, 5h, eluente de purificação final 9:1 EtOAc/EtOH	P11	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3R)-1-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo(3,4-d]pirimidin-4-ona	1396,1, 3-LCMS	(CD ₃ OD) 18,24, 25,82, 32,94, 33,36, 33,48, 51,06, 58,51, 59,27, 63,76, 77,90, 106,03, 116,64, 135,38, 153,44, 160,83, 162,85, 165,85

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
36	Ex. 1; 50 °C, 24h, eluente de purificação final EtOAc	P11	1 -ciclopentil-6-((R)-1 -[(3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1 -il] etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1396,1, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,09 (m, 5H), 2,32 (m, 1 H), 2,76-2,89 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 5,14 (m, 1 H), 5,44 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 8,05 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 9,90 (s 1, 1 H)
37	Ex. 1; 2-cloro-2-oxo-1-fenilacetato de etilo usado; K ₂ CO ₃ /CH ₃ CN etapa final; eluente de purificação 2 % MeOH/CH ₂ Cl ₂	com'l	6-[(3-fenoxiazetidin-1-il)(fenil) metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	458,3, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,90 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 8,3, 5,4 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,76 (dd 1, J = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 3,93 (dd 1, J = 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 4,15 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,85 (m, 2H), 6,76 (d 1, J = 8,6 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,48 (d 1, J = 7,9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,98 (s 1, 1H)
38	Ex. 1; K ₂ CO ₃ /JCH ₃ CN etapa	Com'l	6-[(1R)-1 -(3-fenoxiazetidin-1 -il)	396,4, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H),

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
	final; gradiente de purificação 1-2,5 % MeOH/CH ₂ Cl ₂		etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona		3,28 (dd, assumido, parcialmente obscurecido por pico de solvente, <i>J</i> = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 3,34 (dd, assumido, parcialmente obscurecido por pico de solvente, <i>J</i> = 7,9,5,4 Hz, 1 H), 3,61 (m, 3H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,87 (m, 1 H), 4,98 (tt, <i>J</i> = 11,7, 4,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,93 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H)
39	Ex. 1; acetato de (1 S)-1-(clorocarbonil) propilo usado	C39 (veja-se Ex. 8)	6-{(1R)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahydro2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	409,1, LCMS	9,18, 24,51, 25,12, 32,03, 32,20, 36,88, 53,84, 57,74, 58,73, 66,98, 70,96, 105,34, 118,33, 121,22, 134,63, 136,61, 151,68, 157,75, 158,04, 159,13, 159,73

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
40	Ex. 39	P4	6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)propil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	395,1, LCMS	9,23, 25,17, 32,09, 32,20, 36,94, 53,91, 57,53, 58,89, 67,03, 70,94, 105,38, 121,83, 121,95, 134,65, 136,47, 149,45, 157,77, 159,11, 160,22
41	Ex. 39	P12	6-{(1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]propil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	410,2, LCMS	9,29, 15,39, 32,08, 32,21, 53,97, 57,08, 57,92, 67,03, 134,69, 157,29 (somente picos observados)
42	Ex. 39	C42 (veja-se Ex. 10)	6-{(1R)-1-[3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il]propil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-	430,1, LCMS	9,24, 25,06, 32,06, 32,21, 37,25, 53,96, 57,04, 57,95, 67,03, 70,88, 134,68, 155,60 (somente picos observados)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			4-ona		
43	Ex. 1	P18	1 -ciclopentil-6-[(1R)-1-{3-[(6-metilpiridin-3-il)metil]azetidin-1-il}etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	1393,2, LCMS	18,06, 23,86, 24,66, 31,13, 32,37, 36,57, 57,56, 57,65, 58,16, 65,38, 105,00, 122,94, 131,66, 134,46, 136,07, 148,84, 151,99, 156,33, 157,86, 160,23
44	Ex. 1	P13	6-{(1R)-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil) azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahydro-2H- piran-4-il)-1,5-d i hidro-4 H - pirazo lo [3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, LCMS	18,20, 29,32, 32,16, 43,17, 53,74, 57,89, 58,68, 65,40, 67,01, 105,32, 118,80, 134,71, 157,03, 160,83
45	Ex. 1; eluente de purificação final 10 % MeOH/EtOAc	P14	1:1 cis- e trans-1-ciclopentil- 6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-	380,2, LCMS	13,32, 14,02, 20,23, 20,96, 22,59, 24,67, 24,72, 30,59, 30,80, 32,28, 32,31, 32,36, 45,04, 45,30, 49,45,

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			ilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona		50,81, 51,83, 56,59, 57,50, 57,60, 58,20, 61,18, 104,92, 105,13, 118,78, 134,28, 134,35, 152,34, 152,45, 157,50, 158,58, 158,67, 161,65, 162,47
46	Ex. 1; eluente de purificação final 94:5:1 EtOAc/MeOH/NH ₄ OH	P12	1 -ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il] etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1380,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 3,58 (m 1, 2H), 3,69 (m 1, 1 H), 3,79 (m 1, 2H), 3,97 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,53 (s, 2H)
47	Ex. 1 ; gradiente de purificação final 0-20 % MeOH/CH ₂ Cl ₂	P12	6-((1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,56-4,01 (m, 6H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,85 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,55 (s, 2H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
48	Ex. 1; purificação final TLC preparativa; eluente 92:7:1 EtOAc/ MeOH/NH ₄ OH	P16	6-{(1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidin-1-iletíl)-1-(tetrahydro2H-piran-4-il)-1, 5-di hidro-4 H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	422,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 0,76 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 3,52-3,67 (m, 5H), 3,76 (dd, J = 3,7, 3,7 Hz, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,11 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 4,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (s, 2H)
49	Ex. 48	P16	1 -ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidin-1-iletíl)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	406,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 0,78 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,86 (tt, J = 8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,96 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 2H), 3,95 (m, 1 H), 5,16 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,44 (s, 2H)
50	Ex. 1; gradiente de purificação final 0-100 % (10 %MeOH/EtOAc)/	P15	6-{(1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-1-iletíl)-1-(tetrahydro2H-piran-4-	410,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,91 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 3,54-3,64 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz,

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
	heptano		il)-1,5-d i hidro-4 H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,89 (m, 1 H), 5,16 (m, 1H), 6,89 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H)
51	Ex. 47	P15	1-ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-1-il] etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	394,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 2,47 (s, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,89 (m, 1 H), 5,16 (m, 1H), 6,89 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H)
52	Ex. 47	P17	1 -ciclopentil-6-((1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il] etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1380,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 7,03 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,89 (s, 1, 1H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
53	Ex. 47	P17	6-({(1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	396,1, APCI	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,57-3,65 (m, 4H), 3,71 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H)
54	Ex. 4; NEt ₃ adicionado à reacção; purificado por HPLC, gradiente 30-70 % CH ₃ CN/água com constante 0,1 % de NH ₄ OH	P19	4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo	421,5, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,30 (m, 1H, assumido, obscurecido por pico de solvente), 3,37 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,88 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H)
55	Ex. 4; eluente de purificação final 100:1 CHCl ₃ / MeOH	P19	4-[(1-{1-[1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-	405,0, APCI	17,96, 24,71, 32,39, 32,44, 57,78, 58,41, 59,86, 65,14, 66,07, 105,05, 115,31, 118,78, 134,17, 134,56, 159,92

(continuação)

Nº de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			d]pirimidin-6-il)etil]azetidin-3-il)oxi) benzonitrilo		
56	Ex. 4; purificação final Chiralpak AD; eluente 75:25 heptano/lPA	P20	1 -ciclopentil-6-((S)-1 -[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1394,0, APCI	18,05, 20,43, 24,72, 32,39, 32,44, 57,77, 58,79, 60,55, 65,20, 65,62, 105,07, 114,40, 130,09, 130,80, 134,56, 151,96, 154,55, 157,90; Primeiro enantiômero a eluir
57	Ex. 56	P20	1 -ciclopentil-6-((R)-1 -[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1394,1, APCI	18,05, 20,43, 24,72, 32,41, 32,45, 57,78, 58,79, 60,55, 65,20, 65,63, 105,08, 114,42, 130,09, 130,82, 134,57, 151,98, 154,55, 157,90; Segundo enantiômero a eluir
58	Ex. 4	P20	6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-d i	410,0, APCI	18,13, 20,43, 32,18, 53,79, 58,80, 60,58, 65,20, 65,62, 67,00, 105,29, 11,4.39, 130,09, 130,82, 134,74, 151,77, 154,54, 157,75, 160,17

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			hidro-4H -pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona		
59	Ex. 4; com'l purificação final Chiralcel OD, 10x50 cm, 250 ml/min; eluente 65:35 heptano/EtOH	com'l	1 -ciclopentil-6-[(S)-1-fenoxiazetidín-1-il)etil]-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin- 4-ona	1380,0, - (3-APCI	18,07, 24,72, 32,39, 32,44, 57,77, 58,77, 60,49, 65,22, 65,53, 105,08, 114,55, 121,47, 129,67, 134,57, 151,96, 156,69, 157,93; Tempo de retenção 18 min
60	Ex. 59	com'l	1 -ciclopentil-6-[(R)-1-fenoxiazetidín-1-il)etil]-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin- 4-ona	1380,0, - (3-APCI	18,07, 24,72, 32,39, 32,45, 57,77, 58,77, 60,49, 65,23, 65,55, 105,08, 114,55, 121,47, 129,67, 134,57, 151,98, 156,69, 157,93; Tempo de retenção 26 min
61	Ex. 4; brometo de 2-bromobutano usado	comm'l	6-[1-(3-fenoxiazetidín-1-il)propil]-1-(tetrahidro-2H-piran-	410,0, APCI	9,18, 25,29, 32,06, 32,18, 53,96, 59,07, 60,61, 65,69, 67,00, 71,15, 105,35, 114,53, 121,47, 129,65, 134,68,

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			4-il)-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona		151,56, 156,65, 157,69
62	Ex. 61	P20	6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-d i hidro-4H -pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	424,0, APCI	9,18, 20,43, 25,29, 32,08, 32,20, 53,96, 59,10, 60,69, 65,80, 67,00, 71,14, 105,37, 114,40, 130,09, 130,83, 134,69, 151,58, 157,72
63	Ex. 4	P20	1-isopropil-6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	368,0, APCI	18,04, 20,43, 22,03, 49,16, 58,77, 60,57, 65,17, 65,63, 105,08, 114,42, 130,09, 130,80, 134,54, 140,88, 151,43, 154,57, 157,92
64	Ex. 61	P21	6-{1-[3-(piridin-2-iloxi)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)- 1,5-	411,0, APCI	9,14, 25,36, 32,03, 32,15, 53,87, 59,31, 60,49, 64,54, 66,97, 71,18, 105,34, 110,90, 117,24, 134,65, 138,76, 146,90, 151,62, 157,71, 158,87, 162,36

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona		
65	Ex. 61	com'l	1-isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidin-1-il)propil]-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	368,0, 1-APCI	9,18, 21,92, 22,04, 25,30, 49,29, 59,04, 60,60, 65,75, 71,26, 105,14, 114,55, 121,43, 129,64, 134,47, 151,25, 156,71, 157,81, 158,28
66	Ex. 61	P20	1-isopropil-6-{1-[3-(4-metilfenoxi)azetidin-1-il]propil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	382,0, 1-APCI	9,17, 20,41, 21,91, 22,03, 25,32, 49,28, 59,04, 60,67, 65,84, 71,26, 105,14, 114,40, 130,06, 130,75, 134,45, 154,58, 157,80, 158,37
67	Ex. 4	P22	6-{1-[3-(pirazin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	398,0, 1-APCI	18,11, 32,15, 53,82, 58,73, 60,10, 64,92, 65,23, 67,00, 105,31, 134,75, 135,74, 137,31, 140,55, 157,83, 158,86

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
68	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-(quinoxalin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di-hidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	448,0, -APCI	18,13, 32,15, 53,81, 58,73, 60,28, 65,11, 65,26, 66-98, 105,31, 127,01, 127,31, 128,98, 130,34, 134,75, 138,94, 155,81
69	Ex. 4	P23	6-{1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di-hidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	398,0, -APCI	18,14, 32,17, 53,73, 58,49, 60,30, 65,20, 65,32, 67,00, 105,28, 115,63, 134,74, 151,76, 157,75, 159,41
70	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-(quinolin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di-hidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	447,0, APCI	18,23 (1), 32,15, 53,76, 59,04, 60,64, 64,51, 65,26 (1), 67,00, 112,50, 124,34, 125,15, 127,40, 129,64, 134,74, 139,10, 146,28, 157,86, 160,46

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
71	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-(ftalazin-1- iloxi)azetidin-1- il]etil)-1-(tetrahydro- 2H-piran-4-il)-1,5-di- hidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	448,0, -APCI	18,20, 32,14, 53,73, 59,26, 59,85, 65,29, 66,29, 66,97, 105,28, 119,47, 122,74, 125,90, 128,86, 132,30, 132,52, 134,71, 148,35, 151,73, 157,78, 160,16
72	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-[(6- metilpiridazin-3-il)oxi] azetidin-1-il]etil)-1- (tetrahydro-2H-piran-4- il)-1,5-di-hidro-4H- pirazolo [3,4- d]pirimidin-4-ona	412,0, APCI	18,17, 21,39, 32,13, 53,66, 59,13, 59,70, 65,13, 65,88, 66,97, 105,24, 117,29, 130,26, 134,70, 151,70, 155,77, 157,81, 162,34 dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona
73	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-(pirimidin-4- iloxi)azetidin-1- il]etil)-1-(tetrahydro- 2H-piran-4-il)-1,5-di- hidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	398,4, -LCMS	18,05 (1), 32,17, 53,87, 58,73, 59,83, 65,13, 67,00, 105,32, 108,61, 134,75, 157,54, 158,37

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
74	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro2H-piran-4-il)-1, 5-di hidro-4 H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	426,4, LCMS	18,13 (1), 23,78, 32,15, 53,70, 58,46, 60,58, 64,75, 65,11 (1), 66,98, 105,28, 114,46, 134,72, 169,46
75	Ex. 3	P29	6-{1-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1, 5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	449,0, APCI	18,20, 32,14, 53,70, 58,76, 59,89, 65,40, 66,35, 66,98, 105,29, 116,30, 121,41, 134,75, 136,74, 158,31, 165,33
76	Ex. 3	com'l	6-{1-[3-(quinazolin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-di hidro-4H -pirazol[3,4-d]	448,3, LCMS	18,16 (1), 32,17, 53,72, 58,53, 60,57, 65,23, 65,37, 67,00, 122,01, 125,47, 126,78, 127,37, 134,74, 163,88

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			pirimidin-4-ona		
77	Ex. 4; purificação final Chiralcel OD-H, 4,6 mm x 25 cm, 1 ml/min, eluente 85:15 heptano/EtOH	P21	6-({(1R)-1-[3-(piridin-2-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol-3,4-dil]etil}azetidin-1-il)oxi]pirimidin-4-ona	397,0, APCI	18,23, 32,14, 53,75, 59,07, 60,40, 64,33, 65,25, 67,00, 105,31, 110,92, 117,29, 134,72, 138,78, 146,93, 157,74, 162,34; tempo de retenção 13,32 min, segundo enantiômero a eluir
78	Ex. 3	com'l	6-({1-[3-(1,8-naftiridin-2-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol-3,4-dil]etil}azetidin-1-il)oxi]pirimidin-4-ona	448,0, APCI	18,22, 32,14, 32,18, 53,75, 59,29, 59,77, 65,29, 65,47, 67,00, 105,32, 114,18, 119,50, 120,26, 134,75, 136,71, 139,58, 151,73, 152,89, 154,99, 157,71, 163,27
79	Ex. 3	com'l	6-({1-[3-(3-metilquinoxalin-2-il)oxi]azetidin-1-il}etil}pirimidin-4-ona	462,0, APCI	18,23 (1), 20,26, 32,14, 53,82, 58,85, 60,48, 65,13, 65,34 (1), 67,00, 105,32, 126,84, 126,90, 128,02, 129,04, 134,75,

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			il)etil)-1-(tetrahydro-2H- piran-4-il)-1,5-d i hidro-4 H - pirazo lo [3,4-d]pirimidin-, 4-ona		138,78, 139,46, 147,46, 154,82, 157,81
80	Ex. 4	P24	1-ciclopentil-6-(1-{3- [(4,6- dimetilpirimidin-2-il)oxi]aze6din- 1-il)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona	410,0, APCI	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 18,10, 23,78, 24,69, 32,38, 57,71, 58,41, 60,60, 64,81, 65,20, 105,04, 114,42, 134,53, 157,90, 163,67, 169,43
81	Ex. 1; CH ₃ CN, K ₂ CO ₃ ; eluente de purificação 5 % MeOH/CHCl ₃	P25	6-[(1R)-1-(3-benzil-3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	410,1, LCMS	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,21-3,54 (m, 5H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (m, 1 H), 7,30 (m, 5H), 8,15 (s, 1H)
82	Ex. 81	P26	6-[(1 R)-1-(3-benzil-3-fluoroazetidin- 1 -il)etil]-1 -(tetrahydro-	412,2, LCMS	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,76-3,66 (m, 8H), 3,86 (m, 1H), 4,14

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
			2H-piran-4-il)-1,5-d i hidro-4H -pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona		(m, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,12-7,36 (m, 5H), 8,05 (s, 1H)
83	Ex. 1; CH ₃ CN; eluente de purificação 5 % MeOH/CHCl ₃	P27	6-[(1R)-1-(3-benzilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d] pirimidin-4-ona	394,2, LCMS	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,91 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,79 (m, 1 H), 2,91 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 5H), 8,05 (s, 1H)
84	Ex. 5	com'l	2-cloro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi] benzonitrilo	455,3, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,31 (m, 1H, assumido, obscurecido por pico de solvente), 3,38 (dd, J = 8,1,5,2 Hz, 1H), 3,61 (m,3H), 3,87 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1 H), 3,93 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H)

(continuação)

N° de Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
85	Ex. 5; reacção por micro-ondas, 1h, 140 °C, 75W	com'l	2-fluoro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1 H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxil]benzonitrilo	439,4, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,31 (m, 1H, assumido, obscurecido por pico de solvente), 3,38 (dd, J = 8,3,5,0 Hz, 1 H), 3,62 (m, 3H), 3,87 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,09 (d 1, J = 11,6 Hz, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H)
86	Ex. 5	com'l	3-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2 H- piran-4-il)-4,5-d ihidro-1 H -pirazolo [3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxil]benzonitrilo	421,4, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 3,29 (m, 1H, assumido, obscurecido por pico de solvente), 3,35 (dd, J = 8,2,5,2 Hz, 1H), 3,61 (m, 3H), 3,87 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 4,08 (d 1, J = 11,6 Hz, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,31 (d 1, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J

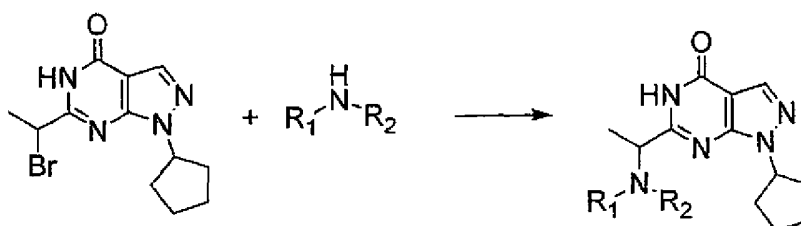
(continuação)

N° Ex.	Método de Prep	Cadeia Lateral *	Nome de IUPAC	MS m/z (M+1)	¹³ C RMN (100 MHz), CDCl ₃ (a não ser que de outro modo indicado), picos observados, δ (ppm); dados adicionais
					= 7,9, 7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H)
87	Ex. 18	P3	1 -ciclopentil-6-((R)-1 - (3-(3-fluorobenzil)azetidin-1-iljetil)-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin- 4-ona	1398,1, LCMS	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 1,34 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 7,6, 5,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 7,4, 5,9 Hz, 1H), 3,54 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 6,48 (ddd, J = 10,6, 2,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,68 (ddd, J = 8,3, 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 8,3, 8,3, 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,85 (s 1, 1H)
• com'l = cadeia lateral comercialmente disponível					

Os compostos dos Exemplos Adicionais 88-175 foram preparados de acordo com os seguintes métodos A através de E, como indicado no Quadro 3 a seguir.

Método A

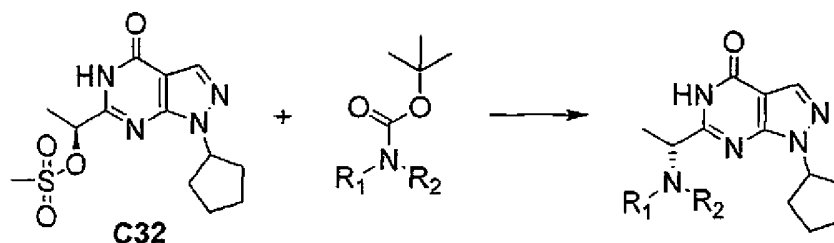
Preparação de 6-(1-aminoetil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-onas N-substituídas



As aminas (0,14 mmol) foram pesadas em frascos e tratadas com uma solução de 6-(1-bromoetil)-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona (22 mg, 0,07 mmol, preparada de uma maneira análoga à síntese de C25 no Exemplo 5, excepto que C29 foi usado no lugar de C2) numa mistura 1:5 de DMF: acetonitrilo (0,6 ml). Carbonato de potássio (29 mg, 0,21 mmol) foi adicionado, e as reacções foram agitadas e aquecidas a 82 °C durante 8 h. As reacções foram então arrefecidas até temperatura ambiente e água (1,5 ml) e EtOAc (2,5 ml) foram adicionados. Após submeter a vórtice as reacções, as porções orgânicas foram separadas e passadas através de uma coluna curta de sulfato de sódio. Este processo foi repetido duas vezes. Os filtrados combinados para cada reacção foram concentrados a vácuo, então tratados com uma solução de ácido trifluoroacético a 3 % em diclorometano (0,5 ml). As misturas foram agitadas durante 15 min, solvente removido a vácuo, e as amostras brutas foram dissolvidas em DMSO (1 ml) e purificadas por meio de HPLC preparativa (coluna: Xterra PrepMS C₁₈, 5 mm, 19 x 100 mm; Solvente A: 0,1 % de ácido trifluoroacético em água (v/v); Solvente B: acetonitrilo; Gradiente: 5 % a 95 % de B), para propiciar os Exemplos finais.

Método B

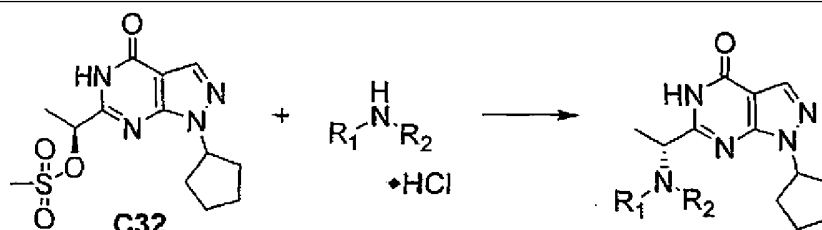
Preparação de 6-[(1R)-1-aminoetil-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-onas N-substituídas



As aminas t-butoxicarbonil-protegidas (0,1 mmol) foram adicionadas a uma solução 1:1 de ácido trifluoroacético: diclorometano (0,75 ml) e agitadas a temperatura ambiente durante 18 h. As reacções foram concentradas a vácuo e uma solução a 2,33 mM de trietilamina em 1:1 tolueno: acetonitrilo (0,15 ml) foi adicionada. A seguir, metanosulfonato de (1S)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etilo (C32, 16,3 mg, 0,05 mmol) dissolvido em 1:1 tolueno: acetonitrilo (0,6 ml) foi adicionado, e as reacções foram aquecidas até 90 °C durante 8 h. As reacções foram arrefecidas até temperatura ambiente e deixadas durante 48 h, então solução de hidróxido de sódio aquoso a 1 N (1,5 ml) e EtOAc (2,2 ml) foram adicionados. As reacções foram submetidas a vórtice, e as camadas orgânicas foram separadas e carregadas num cartucho de extracção de fase sólida de permuta catiónica forte (SCX SPE). O processo de extracção foi repetido duas vezes, seguido por uma lavagem final da coluna de SPE com EtOAc (5 ml). Os produtos brutos foram libertados por meio de eluição das colunas com uma solução de trietilamina em MeOH (1N, 6 ml). Os eluentes foram concentrados a vácuo, dissolvidos em DMSO (1 ml) e purificados por meio de HPLC preparativa (coluna: XBridge C₁₈, 5 mm; 19 x 100 mm; Solvente A: 0,03 % de hidróxido de amónio em água (v/v); Solvente B: 0,03 % de hidróxido de amónio em acetonitrilo (v/v); Gradiente: 15 % a 95 % de B), para proporcionar os Exemplos finais.

Método C

Preparação de 6-[(1R)-1-aminoetv-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-onas N-substituídas

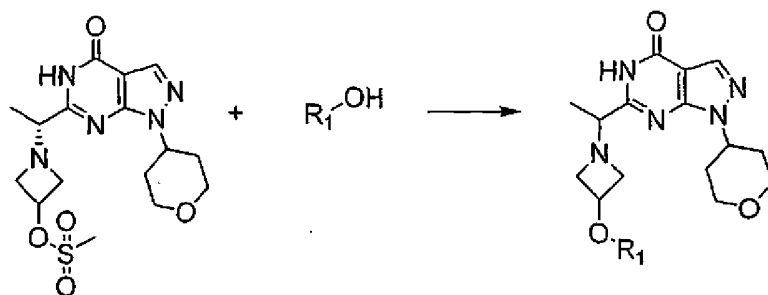


Os sais cloridrato de amina (0,150 mmol) foram dissolvidos em 1:1 dicloroetano: metanol (2,4 ml) e carregados em colunas de SCX SPE. Os frascos de fonte foram enxaguados com 1:1 dicloroetano: MeOH (2,4 ml) adicionais, que foi adicionado à coluna, e as colunas foram eluídas com MeOH (4 ml). A base livre da amina foi libertada por meio de eluição das colunas com trietilamina em MeOH (1N). Estes eluentes foram concentrados a vácuo e tratados com uma solução de trietilamina em 1:1 tolueno: acetonitrilo (0,83 mM, 0,15 ml). A seguir, uma solução de C32 (16,3 mg, 0,05 mmol) em 1:1 tolueno: acetonitrilo (0,6 ml) foi adicionado e as reacções foram aquecidas até 90 °C durante 8 h. As reacções foram então agitadas a temperatura ambiente durante 18 h e uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1N, 1,5 ml) e acetato de etilo (2,2 ml) foi adicionada. As reacções foram submetidas a vórtice, e as fases orgânicas foram separadas e carregadas em colunas de SCX SPE. O processo de extracção foi repetido duas vezes, seguido por uma lavagem final de a coluna com EtOAc (5 ml). Os produtos brutos foram libertados por meio de eluição das colunas com uma solução de trietilamina em MeOH (1 N, 6 ml). O solvente foi removido a vácuo, e os resíduos foram dissolvidos em DMSO (1 ml) e purificados por um dos seguintes métodos de HPLC preparativa. Método 1 (coluna: XBridge C₁₈, 5 Dm, 19 x 100 mm; Solvente A: 0,03 % de hidróxido de amónio em água (v/v); Solvente B: 0,03 % de hidróxido de amónio em acetonitrilo (v/v) usando um gradiente apropriado); Método

2 (coluna: XBridge C₁₈, 5 mm, 19 x 100 mm; Solvente A: 0,05 % de ácido trifluoroacético em água (v/v); Solvente B: 0,05 % de ácido trifluoroacético em acetonitrilo (v/v) usando um gradiente apropriado); Método 3 (coluna: Atlantis dC₁₈, 5 mm, 19 x 100 mm; Solvente A: 0,05 % de ácido trifluoroacético em água (v/v); Solvente B: 0,05 % de ácido trifluoroacético em acetonitrilo (v/v) usando um gradiente apropriado), para proporcionar os Exemplos finais.

Método D

Preparação de 6-[1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-onas O-substituídas

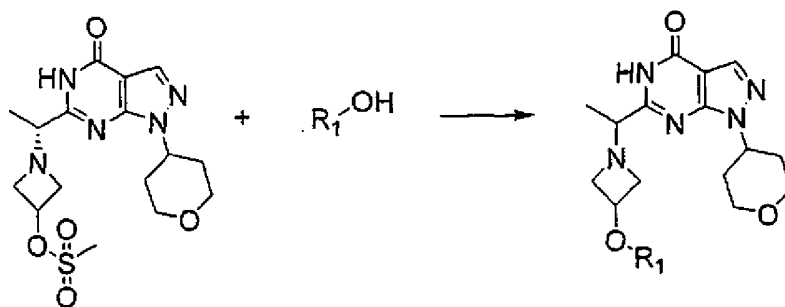


Aos álcoois (0,1 mmol) foi adicionado metanosulfonato de 1-[(1R)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazo- lo[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il (20 mg, 0,05 mmol) em DMF (0,77 ml). Carbonato de céσιο (49 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e as reacções foram aquecidas até 70 °C durante 20 h. As reacções foram arrefecidas até temperatura ambiente e EtOAc (2 ml) foi adicionado, após o qual as reacções foram aquecidas até 35 °C e agitadas. As reacções foram centrifugadas para segregar particulados, e 2,4 ml das misturas de reacção foram transferidos a colunas de SCX-SPE. Um adicional de 2,4 ml de EtOAc foi adicionado ao recipiente de reacção, e transferido à coluna de SCX-SPE. As colunas foram lavadas com MeOH (5 ml) e os produtos desejados foram então libertados por meio de eluição com uma solução de

triethylamina em MeOH (6 ml). O solvente foi removido a vácuo. Uma solução de ácido trifluoroacético em diclorometano (10 %, 0,5 ml) foi adicionado, e as misturas foram agitadas durante 15 min. Os solventes foram removidos a vácuo e as amostras brutas foram dissolvidas em DMSO (0,6 ml) e purificadas usando as condições descritas para o Método A, para propiciar os Exemplos finais.

Método E

Preparação de 6-n-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-onas O-substituídas



Os produtos foram sintetizados seguindo o procedimento geral do Método D, excepto que metanosulfonato de 1-{(1R)-1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il (20 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em 0,50 ml de acetonitrilo ao invés de DMF, e carbonato de potássio (21 mg, 0,15 mmol) foi usado no lugar de carbonato de cézio. Os compostos foram purificados usando as condições descritas para o Método A, para proporcionar os Exemplos finais.

Quadro 3

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
88	A	1 -ciclopentil-6-[1 -(3-fenilpirrolidin-1 -il)etil]- 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,98 ^a	378,2
89	A	6-(1 -azetidin-1 -iletil)-1 -ciclopentil-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,41 ^a	288,2
90	A	1 -ciclopentil-6-{1 -[(3R)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1 -il]etil}-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,96 ^a	424,2
91	A	6-{1-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}-1- ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	3,11 ^a	412,2
92	A	1-ciclopentil-6-[1-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1- il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin- 4-ona, sal trifluoroacetato	2,33 ^a	379,41

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
93	D	5-fluoro-2-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,57 ^a	439,1
94	E	6-{1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	1,85 ^a	397,2
95	E	2-1(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,48a	421,2
96	E	6-{1-[3-(2-cloro-4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etilH-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	444,2
97	E	6-{1-[3-(4-cloro-3-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona ₁	2,87a	444,3

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
		sal trifluoroacetato		
98	D	6-{1-[3-(isoquinolin-5-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,06a	447,2
99	D	6-{1-[3-(2,6-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,54a	432,1
100	D	6-{1-[3-(3-cloro-4-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,77a	448
101	D	6-{1-[3-(2-cloro-3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,82a	466

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
102	D	6-{1-[3-(4-cloro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,88a	444,1
103	D	6-{1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,81a	464
104	D	3-fluoro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,57a	437,9
105	D	3-cloro-4-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,62a	455,1
106	D	6-{1-[3-(quinolin-7-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,12a	447,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
107	D	6-{1-[3-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	446,1
108	D	6-{1-[3-(2-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,67a	430
109	D	2-cloro-3-fluoro-6-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,76a	473,1
110	D	6-{1-[3-(2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,53a	414,1
111	D	6-{1-[3-(2-cloro-5-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona,	2,72a	460,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
		sal trifluoroacetato		
112	D	6-{1-[3-(isoquinolin-7-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,11a	447,1
113	D	6-{1-[3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	430,1
114	D	6-{1-[3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	430,1
115	D	6-{1-[3-(3,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,68a	432,1
116	D	6-{1-[3-(2-fluoro-5-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal	2,71a	428,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
		trifluoroacetato		
117	D	6-{1-[3-(4-terc-butilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	3,06a	452,2
118	D	6-(1-{3-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]azetidin-1-il}etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,47a	481
119	D	6-{1-[3-(3-cloro-2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	448
120	D	6-(1-{3-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)oxi]azetidin-1-il}etil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,64a	456,1
121	D	6-{1-[3-(2-cloro-6-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-	2,64a	448,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
		pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato		
122	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,87a	464,1
123	D	6-{1-[3-(2,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,63a	432,1
124	D	6-{1-[3-(2-cloro-4,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,79a	466
125	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-(1-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,84a	464,1
126	D	6-{1-[3-(2,5-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-{tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-	2,61a	432,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
		dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato		
127	D	1 -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{1 -[3-(2,3,4-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	450
128	D	6-{1 -[3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)azetidin-1 - il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,73a	448
129	D	5-cloro-2-[(1-{1 -[4-oxo-1 -(tetrahydro-2H-piran-4- il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6- il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,7a	455,1
130	D	2-cloro-6-fluoro-3-[(1 -{1 -[4-oxo-1 -(tetrahydro-2 H- piran-4-il)-4,5-dihidro-1 H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo, sal trifluoroacetato	2,72a	473,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
131	D	6-{1-[3-(2,3-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,83a	464
132	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,91a	480,1
133	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(3,4,5-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	450
134	D	1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-{1-[3-(2,4,5-trifluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,68a	450,1
135	D	6-{1-[3-{4-cloro-2-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	448

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
136	D	6-{1-[3-(5-fluoro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,75a	428,1
137	D	6-{1-[3-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,7a	444,1
138	D	6-{1-[3-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,82a	446,1
139	D	6-{1-[3-(2-cloro-6-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona, sal trifluoroacetato	2,76a	444
140	B	(3aR,9bR)-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-ona	2,51b	419,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
141	B	6-{ (1R)-1-[3-(6-bromopiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	3,06e	457
142	B	(3aR,9bR)-8-cloro-2-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrolo[3,4-c]quinolin-4-ona	2,57b	453
143	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,28c	378,2
144	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2,3-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,33c	438,2
145	C	4-[(1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]azetidin-3-il)oxi]benzonitrilo	2,15c	405,1
146	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metilfenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,39c	394,2
147	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,29c	410,2

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
148	C	1-ciclopentil-6-{(1 R)-1-[3-(3-metoxifenil)-3- metilpirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,39c	422,2
149	C	6-{(1R)-1-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4 H-pirazol[3,4- d]pirimidin-4-ona	2,42c	412,1
150	C	1-ciclopentil-6-{(1 R)-1-[3-(2-fluorofenil)pirroiidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,31c	396,1
151	C	1-ciclopentil-6-{(1 R)-1-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,35c	396,1
152	C	6-{(1R)-1-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4- d]pirimidin-4-ona	2,46c	412,1
153	C	1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin- 4-ona	1,47c	379,1
154	C	1-ciclopentil-6-{(1 R)-1-[3-(3R)-3-(2- metilfenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro- 4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,45c	408,2

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
155	C	6-{{(1 R)-1-[3-(3-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,44c	414
156	C	6-{{(1S)-1-[(3R)-3-(2-clorofenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,41c	428,1
157	C	1-ciclopentil-6-{{(1 R)-1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	1,5c	381,1
158	C	1-ciclopentil-6-{{(1 R)-1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,52c	448,1
159	C	4-{1-[(1 R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida	1,92c	449,2
160	C	1-ciclopentil-6-{{(1R)-1-[3-(2,5-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,38c	438,2
161	C	1-ciclopentil-6-{{(1 R)-1-[(3R)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,24c	424,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
162	C	6-[(1R)-1-(3-benzilazetidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,31c	378,2
163	C	N-ciclobutil-3-{1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}benzamida	2,24c	475,2
164	C	1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,28d	416,1
165	C	6-{(1R)-1-[3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,35d	414,1
166	C	1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(4-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,13d	410,1
167	C	1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[(3S)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,13d	424,1
168	C	2-[(3R)-1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il]oxi)benzonitrilo	2,1d	419,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
169	C	1 -ciclopentil-6-[(1 R)-1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil]-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,47d	448,1
170	C	(3R,4S)-1-[(1 R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo- 4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo	2,37c	454,1
171	C	1-ciclopentil-6-[(1 R)-1-[(3S,4R)-3-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H- pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,32c	408,2
172	C	1 -ciclopentil-6-[(1 R)-1-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil]-1,5- dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,55c	448,1
173	C	6-[(1R)-1-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,43c	432,2
174	C	1 -[(1 R)-1 -(1 -ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1 H- pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]spiro[azetidina- 3,2'-cromen]-4' (3'H)-ona	2,15c	420,1

(continuação)

Nº de Ex.	Método	Nome de IUPAC	Tempo de retenção (min.)	MS: Ião obs (M+1)
175	c	1 -ciclopentil-6-{(1 R)-1 -[3-(4- fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona	2,3c	398,1

^aColuna: Waters Xterra MS C18 3,0x50 mm, 5 µm; Fase móvel

A: 0,1 % de TFA em água

(v/v); Fase móvel B: Acetonitrilo; taxa de fluxo 1,6 ml/min

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
0,1 minutos	5 % de B
5,0 minutos	95 % de B
6,0 minutos	95 % de B
^b Coluna: Xbridge Fenilo 4,6x50 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,03 % de NH ₄ OH em água (v/v); Fase móvel B: 0,03 % de NH ₄ OH em acetonitrilo (v/v); Taxa de fluxo 2 ml/min	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4 minutos	95 % de B
5 minutos	95 % de B
^c Coluna: Atlantis dC18 4,6x50 mm, 5 µm; Fase móvel A: 0,1 % de TFA em água (v/v); Fase móvel B: 100 % de acetonitrilo; taxa de fluxo 2mUmin	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4 minutos	95 % de B
5 minutos	95 % de B
^d Coluna: Simetria C8 4,6x50 mm, 5 mm; Fase móvel A: 0,1 % de TFA em água (v/v); Fase móvel B: 100 % de acetonitrilo; taxa de fluxo 2mUmin	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4,0 minutos	80 % de B
5,0 minutos	80 % de B
^e Coluna: Simetria C8 4,6x50 mm, 5 mm; Fase móvel A: 0,03 % de NH ₄ OH em água (v/v); Fase móvel B: 0,03 % de NH ₄ OH em acetonitrilo (v/v); taxa de fluxo 2mUmin	

Gradiente:	
0 minutos	5 % de B
4,0 minutos	95 % de B
5,0 minutos	95 % de B

PROTÓCOLOS BIOLÓGICOS

A utilidade dos compostos de Fórmula (I), e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, no tratamento ou prevenção de doenças (tais como as que são pormenorizadas no presente documento) em mamíferos (por exemplo, seres humanos) pode ser demonstrada pela actividade dos mesmos em ensaios convencionais conhecidos a um perito ordinário na especialidade, incluindo os ensaios descritos a seguir. Tais ensaios também proporcionam um meio pelo qual as actividades dos compostos de Fórmula (I) podem ser comparadas com as actividades de outros compostos conhecidos.

Actividade inibidora de fosfodiesterase 9 (PDE9)

IC₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços: Compostos de teste foram solubilizados em 100 % de sulfoxido de dimetilo e diluídos às concentrações requeridas em 15 % de

sulfóxido de dimetilo/água. A enzima PDE9A foi descongelada lentamente e diluída em 50 mM de tampão de HCl Tris (pH 7,5 a temperatura ambiente) que contém 1,3 mM MgCl_2 . Incubações foram iniciadas por meio da adição de enzima PDE9A a placas de 384 poços que contêm fármacos de teste e radioligando (50 nM ^3H -GMPc). Após uma incubação de trinta minutos a temperatura ambiente, 10 μM 6-benzil-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona foram adicionados a cada poço da placa para interromper a reacção. Esferas de fosfodiesterase PCF (Amersham/GE) foram então adicionadas à placa de ensaio a uma concentração de 0,2 mg/poço. A actividade de compostos de teste foi avaliada por meio da medição da quantidade de ^3H -5'GMP que resulta de clivagem de enzima de ^3H -GMPc radioligando. Níveis de ^3H -5'GMP ligado a esferas de PCF foram determinados por meio de contagem paralux das placas de ensaio num Contador Microbeta Trilux (PerkinElmer). Ligação não específica foi determinada pela ligação de radioligando na presença de uma concentração de saturação de 6-benzil-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-ona (10 mM). O valor de IC_{50} de cada composto de teste (concentração a qual 50 % de inibição de ligação específica ocorre) foi calculado por regressão não linear (ajuste de curva) da concentração-resposta e é mostrado no Quadro 4 a seguir.

IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 96 poços: O ensaio foi realizado usando o ensaio de Proximidade de Cintilação de Fosfodiesterase (PCF) (GE Healthcare Life Sciences). O ensaio foi levado a cabo em placas de microtitulação de fundo claro de 96 poços (Costar 3632, Coming Inc). A enzima recombinante humana PDE9 foi gerada em células SF-9, os péletes de célula foram sonicados em tampão (20 mM de Tris, 2 mM de benzamidina, 1 mM de EDTA, 250 mM de sucrose, 100 μM de PMSF, pH 7,5 com HCl), centrifugados a 40.000 x g durante 20 min a 4 °C. Os sobrenadantes foram armazenados a -80 °C. Fosfato de [8- ^3H]guanosina 3',5'-cíclico (TRK 392,

GE Healthcare Life Sciences) foi diluído em tampão de ensaio (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, que contém 1,3 mM de $MgCl_2$) tal que a concentração final no poço foi 50 nM. Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO, diluídos em H_2O DI e diluídos em série em 20 % de DMSO/80 % de H_2O , para uma concentração final de 2 % DMSO. Para o ensaio a PDE9 foi diluída com tampão de ensaio tal que 20 % ou menos do substrato foi hidrolisado a 5'GMP. Cada poço de ensaio continha 10 μ l de composto de teste ou solvente, 40 μ l de [3H]GMPc e 50 μ l de enzima, o sinal de fundo foi determinado por uma alta concentração de um inibidor de PDE. O ensaio foi iniciado com a adição da enzima e levado a cabo a temperatura ambiente durante 30 min. O ensaio foi terminado com a adição de 10 μ l de um inibidor de PDE9 que foi suficiente para inibir totalmente a actividade da enzima, imediatamente seguido pela adição de 50 μ l por poço de esferas de PCF. As placas foram vedadas, submetidas a vórtice, deixadas a assentar durante >300 min, então contadas num Wallac TriLux MicroBeta LSC. O valor de IC_{50} de cada composto de teste é mostrado no Quadro 4 a seguir.

Quadro 4

Nº de Ex.	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC_{50} de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)
1	0,0866	N.D.	60	0,0332*	N.D.	118	N.D.	0,0404
2	0,00971*	N.D.	61	N.D.	0,0245*	119	N.D.	0,0449
3	N.D.	0,0373*	62	N.D.	0,0165*	120	N.D.	0,0701
4	N.D.	0,0817	63	N.D.	: 0,0429	121	N.D.	0,0911
5	N.D.	0,02	64	N.D.	0,245	122	N.D.	0,107
6	0,0324*	N. D.	65	N.D.	0,256	123	N.D.	0,211

Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)
7	0,00224*	N.D.	66	N.D.	0,216	124	N.D.	0,0646
8	0,00933*	N.D.	67	0,0735*	0,0399*	125	N.D.	0,0436
9	0,01218*	0,0107	68	0,00847*	0,00294*	126	N.D.	0,0574
10	0,0202*	N.D.	69	N.D.	0,0453	127	N.D.	0,11
11	0,0254*	0,0824	70	N.D.	0,0572	128	N.D.	0,0745
12	0,0404*	N.D.	71	N.D.	0,00463	129	N.D.	0,0447
13	N.D.	0,00949	72	N.D.	0,0228	130	N.D.	0,0362
14	N.D.	0,136	73	N.D.	0,0594	131	N.D.	0,0223
15	N.D.	0,211	74	N.D.	0,00745	132	N.D.	0,0489
16	N.D.	0,047*	75	N.D.	0,0202	133	N.D.	0,0514
17	N.D.	0,0156*	76	N.D.	0,0138	134	N.D.	0,102
18	0,0503*	N.D.	77	N.D.	0,0272*	135	N.D.	0,0991
19	0,0418*	N.D.	78	N.D.	0,00541	136	N. D.	0,119
20	0,0274*	N.D.	79	N.D.	0,00456	137	N.D.	0,0324
21	0,0437*	N.D.	80	N. D.	0,00381*	138	N.D.	0,0787
22	0,0419*	N.D.	81	N.D. :	0,0892	139	N.D.	0,215
23	0,0282*	N.D.	82	N.D.	0,0503	140	0,292	N.D.
24	0,0343*	N.D.	83	0,0132*	0,0314	141	0,0617	N.D.
25	0,043*	N.D.	84	N.D.	0,0132	142	0,763	N.D.
26	0,0319*	N.D.	85	N.D.	0,0348*	143	0,273	N.D.
27	0,0539*	N.D.	86	N.D.	0,0241*	144	0,0729	N.D.
28	0,0424*	N.D.	87	0,0555*	N.D.	145	0,0248*	N.D.
29	0,0633*	N.D.	88	N.D.	0,23*	146	0,0572*	N.D.
30	0,0596*	N.D.	89	N.D.	0,593*	147	0,0243*	N.D.
31	0,0127*	N.D.	90	N.D.	0,211*	148	0,568	N.D.

Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)
32	0,0219*	N.D.	91	N.D.	0,148*	149	0,321	N.D.
33	0,0127*	N.D.	92	N.D.	0,382*	150	0,517*	N.D.
34	0,00781*	N.D.	93	N.D.	0,0694	151	0,41	N.D.
35	0,169*	N.D.	94	N.D.	0,31	152	0,35	N.D.
36	0,237*	N.D.	95	N.D.	0,0283	153	0,174	N.D.
37	N.D.	0,032	96	N.D.	0,0142	154	0,661	N.D.
38	0,0225*	0,0125*	97	N.D.	0,0233	155	0,155	N.D.
39	0,0298*	N.D.	98	N.D.	0,0156	156	0,292	N.D.
40	0,066*	N.D.	99	N.D.	0,112	157	0,0289*	N.D.
41	0,0518*	N.D.	100	N.D.	0,0638	158	0,248*	N.D.
42	0,0325*	N.D.	101	N.D.	0,0488	159	0,332	N.D.
43	0,0146*	N.D.	102	N.D.	0,0845	160	0,151	N.D.
44	0,0851*	N.D.	103	N.D.	0,0309	161	0,216	N.D.
45	0,18*	N.D.	104	N.D.	0,0332	162	0,0348*	N.D.
46	0,025*	N.D.	105	N.D.	0,0426	163	0,0533*	N.D.
47	0,0312*	N.D.	106	N.D.	0,0214	164	0,125	N.D.
48	0,0186*	N.D.	107	N.D.	0,0472	165	0,184	N.D.
49	0,0198*	N.D.	108	N.D.	0,0521	166	0,0172*	N.D.
50	0,0105*	N.D.	109	N.D.	0,0301	167	0,915	N.D.
51	0,0115*	N.D.	110	N.D.	0,148	168	0,336	N.D.
52	0,032*	N.D.	111	N.D.	0,0344	169	0,713	N.D.
53	0,0258*	N.D.	112	N.D.	0,0583	170	0,693	N.D.
54	N.D.	0,0702	113	N.D.	0,0882	171	0,913	N.D.
55	N.D.	0,0211*	114	N.D.	0,0856	172	0,335	N.D.
56	N.D.	0,00537*	115	N.D.	0,0404	173	0,153	N.D.
57	0,0671*	0,222*	116	N.D.	0,0908	174	0,0617	N.D.

Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)	Nº de Ex.	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 384 poços (mM)	IC ₅₀ de PDE9, ensaio em placas de 96 poços (mM)
58	N.D.	0,0225	117	N.D.	0,234		175 0,0612	N.D.
59	N.D.	0,0105*	N.D. = não foi feito					
*Valor representa a média geométrica de 2-8 determinações de IC ₅₀								

Todas as referências citadas ao longo desta memória descritiva são expressamente incorporadas no presente documento por referência.

Embora certas formas de realização da invenção presentemente preferidas tenham sido descritas no presente documento, será aparente aos peritos na especialidade à qual a invenção pertence que variações e modificações das formas de realização descritas podem ser feitas sem se afastar do espírito e âmbito da invenção. Consequentemente, pretende-se que a invenção seja limitada somente à extensão requerida pelas reivindicações anexas e as regras aplicáveis de lei.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderão excluir erros e omissões e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- WO 2009121919 A [0007]
- WO 2008139293 A [0007]
- WO 03037432 A [0007]
- WO 04032868 A [0064]
- WO 05025616 A [0064]
- WO 06036291 A [0064]
- WO 06069081 A [0064]
- WO 06118959 A [0064]
- US 20030073655 A [0064]
- US 20040192898 A [0064]
- US 20050048049 A [0064]
- US 20050019328 A [0064]
- EP 0994728 A [0064]
- EP 1257584 A [0064]
- US 5750349 A [0064]
- US 7285293 B [0064]
- US 20050043354 A [0064]
- US 20050267095 A [0064]
- US 20050256135 A [0064]
- US 20080096955 A [0064]
- US 20071079175 A [0064]
- US 20080176925 A [0064]
- WO 2006136924 A [0064]
- WO 2007063385 A [0064]
- WO 2007069053 A [0064]
- WO 2007088450 A [0064]

- WO 2007099423 A [0064]
- WO 2007105053 A [0064]
- WO 2007138431 A [0064]
- WO 2007088462 A [0064]
- US 7115600 B [0064]
- US 20030195205 A [0064]
- US 20040220186 A [0064]
- US 20060111372 A [0064]
- US 20060106035 A [0064]
- US SN12118062 A [0064]
- US 6235742 B [0064]
- US 6174884 B [0064]
- GB 357903 A [0064]
- WO 2002020521 A [0064]
- WO 2005049616 A [0064]
- WO 2006120552 A [0064]
- WO 2006126081 A [0064]
- WO 2006126082 A [0064]
- WO 2006126083 A [0064]
- WO 2007122466 A [0064]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição:

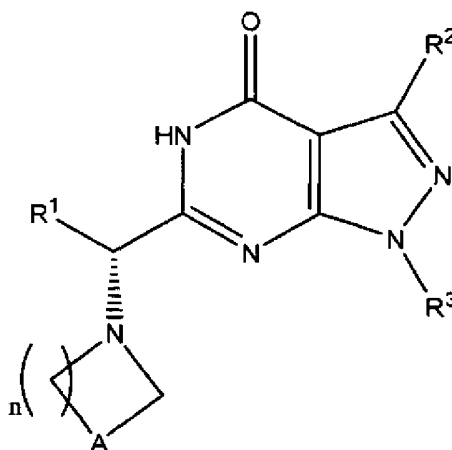
- **FISHER et al.** *J. Bio/. Chem.*, 1998, vol. 273 (25), 15559-15564 [0004]
- **PUZZO et al.** *J. Neurosci.*, 2005, vol. 25 (29), 6887-6897 [0005]
- **BENNETT et al.** *Neuropsychopharmacology*, 2007, vol. 32, 505-513 [0005]
- **BOESS et al.** *Neuropharmacology*, 2004, vol. 47, 1081-1092 [0006]
- **HENDRIX.** *BMC Pharmacol.*, 2005, vol. 5 (1), 55 [0006]
- **ZOFKAM.** *Zhumal Orgnichnoi Ta farmatesevtichnoi Khimii*, 2006, vol. 4 (4), 57-61 [0007]
- **BERGE et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19

[0050]

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1995 **[0078]**
- **R.R. RANATUNGE et al.** *J. Med. Chem.*, 2004, vol. 47, 2180-2193 **[0097]**
- **M.C. HILLIER ; C-Y. CHEN.** *J. Organic Chem.*, 2006, vol. 71, 7885-7887 **[0139]**
- **M.G.N. RUSSEL ; R.W. CARLING.** *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 1367-1383 **[0165]**
- **Y. TODOROKI ; M. SAWADA.** *Bioorganic & Med. Chem.*, 2004, vol. 13, 363-386 **[0165]**
- **G. VLAD; I.T. HORVATH.** *J. Organic Chem.*, 2002, vol. 67, 6550-6552 **[0168]**
- **D. J. WALLACE ; C-Y. CHEN.** *Tetrahedron Letters*, 2002, vol. 43, 6987-6990 **[0169]**
- **D.B. HARDEN ; M.J. MOKROSZ.** *J. Organic Chem.*, 1998, vol. 53, 4137-4140 **[0171]**
- **W.A. SLUSARCHYK ; S.A. BOLTON.** *Bioorganic & Med. Chem. Letters*, 2002, vol. 12, 3235-3238 **[0172]**

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula (I),



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em

- (i) (C_1-C_4) alquilo,
- (ii) (C_2-C_4) alcenilo,
- (iii) (C_2-C_4) alcinilo,
- (iv) (C_1-C_4) alcoxi,
- (v) (C_1-C_4) haloalquilo,
- (vi) (C_3-C_6) cicloalquilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo,
- (vii) heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, halo, (C_1-C_4) haloalquilo, (C_1-C_4) haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo,
- (viii) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo

independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo, e

(ix) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, ciano, carboxi, e carbamoilo;

R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)haloalquilo, ciano, e (C₃-C₆)cicloalquilo;

R³ é seleccionado a partir do grupo que consiste em (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alcenilo, (C₂-C₆)alcinilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, e heteroarilo, cada um dos quais podem ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, e (C₁-C₄)haloalquilo;

n é 1 ou 2;

A é -CR⁴R⁵- ou -CHR^a-CHR^b-;

R⁴ é seleccionado a partir do grupo que consiste em

- (i) hidrogénio,
- (ii) (C₁-C₇)alquilo,
- (iii) (C₃-C₈)cicloalquilo,
- (iv) heterocicloalquilo de 4 a 10 membros,
- (v) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆) cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo,

(vi) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, e

(vii) LR⁶, em que:

L é seleccionado a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -NR⁷-, e -O-;

R⁶ é arilo, heteroarilo, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 membros, ou (C₁-C₈) alcoxi, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo; e R⁷ é hidrogénio, metilo ou etilo;

R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxilo, (C₁-C₄)alcoxi, halogénio, e (C₁-C₆)alquilo; ou R⁴ e R⁵, juntamente com o carbono ao qual são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo;

R^a é (C₁-C₄)alcoxi ou R⁸-O-C(O)-, em que R⁸ é (C₁-C₄)alquilo; e

R^b é arilo, heteroarilo, ou heterocicloalquilo, opcionalmente substituído com halo, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₁-C₈) alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo; ou R^a e R^b, juntamente com os carbonos aos quais são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente

substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃)haloalquilo.

2. O composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R¹ é seleccionado a partir do grupo que consiste em

- (i) (C₁-C₄)alquilo,
- (ii) (C₃-C₆)cicloalquilo,
- (iii) (C₁-C₄)haloalquilo,
- (iv) opcionalmente substituído heterocicloalquilo de 4 a 10 membros,
- (v) opcionalmente substituído arilo, e
- (vi) opcionalmente substituído heteroarilo;

R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)haloalquilo, ciano, e ciclopropilo;

R⁴ é seleccionado a partir do grupo que consiste em

- (i) hidrogénio,
- (ii) arilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆) cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo,
- (iii) heteroarilo, opcionalmente substituído com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo, e
- (iv) LR⁶, em que:

L é seleccionado a partir do grupo que consiste em -CH₂-, -NR⁷-, e -O-; e

R⁶ é arilo ou heteroarilo, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que

consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, ciano, carboxi, e carbamoilo;

R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, e (C₁-C₆)alquilo; ou R⁴ e R⁵, juntamente com o carbono ao qual são unidos, formam uma cetona cíclica; e

R^b é arilo ou heteroarilo, opcionalmente substituído com halo, (C₁-C₃)alquilo, ou (C₁-C₃)haloalquilo; ou R^a e R^b, juntamente com os carbonos aos quais são unidos, formam um anel cicloalquilo ou heterocicloalquilo que incorpora opcionalmente um grupo oxo e é opcionalmente substituído com (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, halo, (C₁-C₈)alcoxi, ou (C₁-C₃) haloalquilo.

3. O composto de acordo com a reivindicação 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é (C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, ou fenilo;

R² é hidrogénio;

R³ é seleccionado a partir do grupo que consiste em isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetrahydrofurano, e tetrahidropirano;

A é -CR⁴R⁵-; e

L é -CH₂- ou -O-.

4. O composto de acordo com a reivindicação 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é metilo, etilo, ciclopropilo ou fenilo;

R⁴ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, pirazinilo, piridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cada um dos quais pode ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo

independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₃-C₈)cicloalquilo, carbamoilo, e LR⁶;

R⁵ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, metilo, hidroxí, e halo; ou R⁴ e R⁵, juntamente com o carbono ao qual são unidos formam benzopiranona; e

R⁶ é fenilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, piridazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, benzofuranilo, cada um dos quais podem ser substituído opcionalmente com um a três substituintes, os substituintes sendo independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxi, halo, (C₁-C₄)haloalquilo, (C₁-C₄)haloalcoxi, e ciano.

5. O composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é metilo ou etilo;

n é 1;

R³ é ciclopentilo ou tetrahydro-2H-pirano;

R⁴ é pirimidinilo ou LR⁶;

R⁵ é hidrogénio, metilo, hidroxí, ou flúor;

L é -O-; e

R⁶ é fenilo opcionalmente substituído.

6. O composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

R¹ é metilo, etilo, ciclopropilo ou fenilo;

R² é hidrogénio;

R³ é seleccionado a partir do grupo que consiste em isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, e tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

n é 1;

A é $-\text{CHR}^a-\text{CHR}^b-$;

R^a é metoxi ou $\text{R}^8-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, em que R^8 é metilo; e

R^b é fenilo, opcionalmente substituído com halo; ou R^a e R^b , juntamente com os carbonos aos quais são unidos, formam um dihidroquinolona, opcionalmente substituído com halo.

7. O composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo que consiste em:

1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-primidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(pirimidin-5-ilmetil)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{(1R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[(3R)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[(3S)-3-(pirimidin-2-iloxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-[(6-metilpiridin-3-il)metil]azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-(3-pirimidin-2-ilpirrolidin-1-il)etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(3-fluorobenzil)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 (3aR,9bR)-2-{ (1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil}-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-ona;
 6-{ (1R)-1-[3-(6-bromopiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 (3aR,9bR)-8-cloro-2-{ (1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil}-1,2,3,3a,5,9b-hexahidro-4H-pirrol[3,4-c]quinolin-4-ona;

1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]-
 1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2,3-dimetoxifenil)pirrolidin-
 1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 4-({1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-
 pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]azetidín-3-il}oxi)ben-
 zonitrilo;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metilfenoxi)azetidín-1-
 il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metoxifenoxi)azetidín-1-
 il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(3-metoxifenil)-3-
 metilpirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-
 d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1R)-1-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1-
 ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-
 ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-
 il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-
 il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1R)-1-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil]-1-
 ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-
 il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[(3R)-3-(2-
 metilfenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1,5-dihidro-4H-
 pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1R)-1-[3-(3-clorofenoxi)azetidín-1-il]etil]-1-
 ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1S)-1-[(3R)-3-(2-clorofenoxi)pirrolidin-1-il]etil]-1-
 ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-[3-(piridin-3-iloxi)azetidín-1-
 il]etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(2,5-diclorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 4-{1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}-N,N-dimetilbenzamida;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(2,5-dimetoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[(3R)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1R)-1-(3-benzilazetidin-1-il)etil]-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 N-ciclobutil-3-{1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}benzamida;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{ (1R)-1-[3-(4-clorofenoxi)azetidin-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(4-metoxifenoxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[(3S)-3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 2-({ (3R)-1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]pirrolidin-3-il}oxi)benzonitrilo;
 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-{3-[4-(trifluorometil)fenoxi]azetidin-1-il}etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 metil (3R,4S)-1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]-4-(4-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato;

1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[(3S,4R)-3-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-[3-(trifluorometil)fenoxi]azetidín-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{ (1R)-1-[3-(2-cloro-5-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}-1-ciclopentil-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 1-[(1R)-1-(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il)etil]spiro[azetidina-3,2'-cromen]-4' (3'H)-ona;
 1-ciclopentil-6-{ (1R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

8. O composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo que consiste em:

6-{ (1R)-1-[3-(4-metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[ciclopropil(3-fenoxiazetidín-1-il)metil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 2-fluoro-5-[(1-{1-[4-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-il]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo;
 6-[(1R)-1-(3-quinolin-2-ilazetidín-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{ (1R)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidín-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)azetidin-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-[3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-fenilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-pirazin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-piridin-4-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-piridin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-pirimidin-5-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-piridazin-3-ilazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-[3-(2-metilpirimidin-4-il)azetidin-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-[3-(3-fluorobenzil)azetidin-1-il]etil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

6-[(1R)-1-(3-fenoxiazetidin-1-il)etil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(6-metilpiridin-2-il)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-[(1R)-1-(3-piridin-2-ilazetidin-1-il)propil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(5-cloropirimidin-2-il)azetidin-1-il]propil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(pirimidin-2-ilmetil)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(5-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;
 6-{(1R)-1-[3-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona; e
 6-{(1R)-1-[3-(4-metilpirimidin-2-il)azetidin-1-il]etil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. O composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo que consiste em:

1-ciclobutil-6-{(1R)-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)azetidin-1-il]etil}-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona; e

1-isopropil-6-[1-(3-fenoxiazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-alpirimidin-4-ona;
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. O composto de acordo com a reivindicação 1 que é 1-ciclopentil-6-[(1R)-1-(3-pirimidin-2-ilazetidin-1-il)etil]-1,5-dihidro-4H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma.

11. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma das reivindicações 1-10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um diluente, excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

12. A composição de acordo com a reivindicação 11, que compreende ainda um segundo agente farmacêutico.

13. A composição de acordo com a reivindicação 12, em que o segundo agente farmacêutico é seleccionado a partir do grupo que consiste em dimebon, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, e tacrina.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização no tratamento de uma doença neurodegenerativa.

15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização no tratamento de deficiência cognitiva.

16. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização na promoção da neurorestauração.

17. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização na promoção da recuperação funcional.

18. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização no melhoria da cognição.

19. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10 para utilização no tratamento da neurodegeneração, demência dos corpos de Lewy, ataxias espinocerebelares, depressão, doença de Parkinson e doença de Huntington.