



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0910182-9 B1



(22) Data do Depósito: 25/06/2009

(45) Data de Concessão: 27/10/2020

(54) Título: COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/505; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2009 GB 0906579.8; 25/06/2008 US 61/075,538.

(73) Titular(es): VERNALIS (R&D) LIMITED.

(72) Inventor(es): SAMANTHA JANE BAMFORD; RICHARD SIMON TODD; ROGER JOHN GILLESPIE.

(86) Pedido PCT: PCT GB2009001605 de 25/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/156737 de 30/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/12/2010

(57) Resumo: COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO E USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção se refere aos compostos de fórmula (I) que são capazes de agir como antagonistas do receptor de purina, composições farmacêuticas, incluindo os compostos, e métodos de fabricação dos compostos, são revelados. Os compostos e composições podem ser utilizados no tratamento ou prevenção de distúrbios relacionados ao hiper-funcionamento do receptor de purina.

“COMPOSTO DE FÓRMULA (I), COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se relaciona às composições farmacêuticas e os métodos, e os métodos de fabricação e utilização dos mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Distúrbios de movimento constituem um problema sério de saúde, especialmente entre os idosos. Esses distúrbios de movimento podem geralmente ser o resultado de lesões cerebrais. Distúrbios envolvendo os gânglios basais que resultam em distúrbios de movimento incluem mal de Parkinson, coreia de Huntington e doença de Wilson. Além disso, as discinesias geralmente aparecem como sequela da isquemia cerebral e outros distúrbios neurológicos.

[003] Há quatro sintomas clássicos do mal de Parkinson: tremor, rigidez, acinesia e alterações posturais. A doença também é comumente associada à depressão, demência e declínio cognitivo geral. O mal de Parkinson possui uma prevalência de 1 a cada 1.000 da população total. A incidência aumenta para 1 a cada 100 para as pessoas com mais de 60 anos de idade. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra e as reduções subsequentes nas concentrações intersticiais da dopamina no estriato são essenciais para o desenvolvimento do mal de Parkinson. Cerca de 80% das células da substância negra podem ser destruídas antes que os sintomas clínicos do mal de Parkinson se tornem aparentes.

[004] Algumas estratégias para o tratamento do mal de Parkinson têm como base a terapia de reposição do transmissor (L-ácido dihidroxifenilacético (L-DOPA)), inibição da monoamina oxidase (por exemplo, Deprenyl™), agonistas do receptor de dopamina (por exemplo, bromocriptina e

apomorfina) e anticolinérgicos (por exemplo, benztropina, orfenadrina). A terapia de reposição do transmissor pode não fornecer um benefício clínico consistente, especialmente após um tratamento prolongado quando os sintomas do tipo "on-off" se desenvolvem. Além disso, os referidos tratamentos também foram associados aos movimentos involuntários da atetose e coreia, náusea e vômito. De forma adicional, as terapias atuais não tratam do distúrbio neurodegenerativo subjacente resultando em um declínio cognitivo contínuo em pacientes.

[005] O bloqueio dos receptores de adenosina A₂ foi implicado no tratamento de distúrbios de movimento, como o mal de Parkinson, Síndrome das pernas inquietas, mioclono noturno e no tratamento da isquemia cerebral. Vide, por exemplo, WO 02/055083; Richardson, P. J. et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 1997, 18, 338-344; e Gao, Y. e Phillis, J. W., *Life Sci.* 1994, 55, 61-65, cada um sendo incorporado por referência em sua integralidade. Os antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} possuem um uso potencial no tratamento dos distúrbios de movimento, como mal de Parkinson (Mally, J. e Stone, T. W., *CNS Drugs*, 1998, 10, 311-320, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[006] A adenosina é um nucleosídeo de purina de ocorrência natural, que possui uma ampla variedade de funções regulamentares e efeitos fisiológicos bem documentados. Os efeitos do sistema nervoso central (SNC) deste nucleosídeo endógeno atraíram uma atenção particular na descoberta da droga, por causa do potencial terapêutico dos agentes purinérgicos nos distúrbios do SNC (Jacobson, K. A. et al, *J. Med. Chem* 1992, 35, 407-422, e Bhagwhat, S. S.; Williams, M. E. *Opin. Ther. Patents* 1995, 5, 547-558, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[007] Os receptores de adenosina representam uma subclasse (P₁) do grupo de nucleotídeo de purina e receptores de nucleotídeo conhecidos como purinoreceptores. Os principais subtipos do receptor de adenosina

farmacologicamente distintos são conhecidos como A₁, A_{2A}, A_{2B} (de afinidade elevada e baixa) e A₃ (Fredholm, B. B., et al., *Pharmacol. Rev.* 1994, 46,143-156, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Os receptores de adenosina estão presentes no SNC (Fredholm, B. B., *News Physiol. Sci.*, 1995, 10, 122-128, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[008] Os agentes mediados pelo receptor de P₁ podem ser úteis no tratamento da isquemia cerebral ou distúrbios neurodegenerativos, como mal de Parkinson (Jacobson, K. A., Suzuki, F., *Drug Dev. Res.*, 1997, 39, 289-300; Baraldi, P. G. et al., *Curr. Med. Chem.* 1995, 2, 707-722; e Williams, M. e Bumstock, G. *Purinergic Approaches Exp. Ther.* (1997), 3-26. Editor. Jacobson, Kenneth A.; Jarvis, Michael F. Publisher: Wiley-liss, New York, N.Y., que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[009] Foi especulado que os derivados de xantina, como cafeína, podem oferecer uma forma de tratamento para distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (ADHD). Diversos estudos demonstraram um efeito benéfico da cafeína no controle dos sintomas de ADHD (Garfinkel, B. D. et al., *Psychiatry*, 1981, 26, 395-401, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). O antagonismo dos receptores de adenosina é tido como responsável pela maioria dos efeitos de comportamento da cafeína em humanos e, dessa forma, o bloqueio dos receptores da adenosina A_{2A} por ser responsável pelos efeitos observados da cafeína em Pacientes ADHD. Portanto, um antagonista do receptor seletivo da adenosina A_{2A} pode fornecer um tratamento eficaz para ADHD, porém com a diminuição dos efeitos colaterais.

[010] Os receptores de adenosina podem desempenhar um papel importante na regulação dos padrões de sono e, na verdade, dos antagonistas da adenosina, pois a cafeína exerce efeitos estimulantes potentes e pode ser utilizada para prolongar a insônia (Porkka-Heiskanen, T. et al., *Science*, 1997,

276, 1265-1268, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). A regulação do sono por adenosina pode ser mediada pelo receptor da adenosina A_{2A} (Sato, S., et al., *Proc. Natl Acad. Sci., USA*, 1996, 93: 5980-5984, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Dessa forma, um antagonista do receptor seletivo da adenosina A_{2A} pode ser benéfico ao contrabalancear o sono excessivo nos distúrbios do sono, como hipersônia ou narcolepsia.

[011] Os pacientes com depressão maior demonstram uma resposta moderada ao estímulo induzido pelo agonista da adenosina nas plaquetas, sugerindo que uma desregulação da função do receptor da adenosina A_{2A} pode ocorrer durante a depressão (Berk, M. et al., 2001, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11, 183-186, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). A evidência experimental nos modelos animais mostrou que o bloqueio da função do receptor da adenosina A_{2A} confere uma atividade antidepressiva (El Yacoubi, M et al., *Br. J. Pharmacol.* 2001, 134, 68-77, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Dessa forma, os antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} podem ser úteis no tratamento da depressão maior e outros distúrbios afetivos nos pacientes.

[012] A farmacologia dos receptores da adenosina A_{2A} foi revisada (Ongini, E.; Fredholm, B. B. *Trends Pharmacol. Sci.* 1996,17(10), 364-372, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Um possível mecanismo no tratamento dos distúrbios de movimento por antagonistas da adenosina A_{2A} é que os Receptores A_{2A} pode ser funcionalmente ligados aos receptores da dopamina D_2 no SNC. Vide, por exemplo, Ferre, S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 7238-7241; Puxe, K. et al., *Adenosina Adenine Nucleotides Mol. Biol. Integr. Physiol, (Proc. Int. Symp.)*, 5th (1995), 499-507. Editors: Belardinelli, Luiz; Pelleg, Amir. Publisher: Kluwer, Boston, Mass.; e Ferre, S. et al., *Trends Neurosci.* 1997, 20, 482-487, que se encontra incorporado por

referência em sua integralidade.

[013] Interesse no papel dos receptores da adenosina A_{2A} no SNC, devido em parte aos estudos *in vivo* ligando os Receptores A_{2A} à catalepsia (Ferre et al., *Neurosci. Lett.* 1991, 130, 1624; e Mandhane, S. N. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 328, 135-141, que se encontram incorporados por referência em sua integralidade), impulsionou investigações aos agentes que ligam de forma seletiva aos receptores da adenosina A_{2A}.

[014] Uma vantagem da terapia do antagonista da adenosina A_{2A} é que o distúrbio neurodegenerativo subjacente também pode ser tratado. Vide, por exemplo, Ongini, E.; Adami, M.; Ferri, C; Bertorelli, R., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1997, 825 (Agentes Neuroprotetores), 3048, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade. Em particular, o bloqueio da função do receptor da adenosina A_{2A} confere uma neuroproteção contra neurotoxicidade induzida por MPTP em camundongos (Chen, J- F., *J. Neurosci.* 2001, 21, RC143, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Além disso, o consumo de cafeína na dieta (um receptor conhecido do antagonista da adenosina A_{2A}), é associado ao risco reduzido de mal de Parkinson (Ascherio, A. et al, *Ann. Neurol*, 2001, 50,56-63; e Ross G.W., et al., *JAMA*, 2000, 283, 2674-9, que se encontram incorporados por referência em sua integralidade). Dessa forma, os antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} podem conferir uma neuroproteção nas doenças neurodegenerativas, como mal de Parkinson.

[015] Os derivados da xantina foram revelados como antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} para o tratamento de diversas doenças causadas pelo hiperfuncionamento dos receptores da adenosina A₂, como mal de Parkinson (vide, por exemplo, EP-A-565377, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Um antagonista seletivo de adenosina A_{2A} derivado da xantina proeminente é CSC [8-(3-clorostiril)cafeína] (Jacobson et al., *FEBS Lett.*, 1993, 323, 141-144, que se encontra incorporado por referência em

sua integralidade).

[016] Teofilina (1,3-dimetilxantina), uma droga broncodilatadora que é um antagonista misturado na adenosina A_1 e receptores A_{2A} , foi clinicamente estudada. Para determinar se uma formulação deste antagonista do receptor de adenosina seria de valor no mal de Parkinson, um estudo aberto foi conduzido em 15 pacientes Parkinsonianos, tratados por até 12 semanas com uma liberação lenta do preparo de teofilina oral (150 mg/dia), rendendo níveis de teofilina sérica de 4,44 mg/L após uma semana. Os pacientes exibiram melhoras significativas nos escores de incapacidade objetiva média e 11 relataram melhora subjetiva moderada ou acentuada (Mally, J., Stone, T. W. J. *Pharm. Pharmacol.* 1994, 46, 515-517, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[017] KF 17837 (E-8-(3,4dimetoxistiril)-1,3-dipropil-7-metilxantina) é um antagonista do receptor seletivo da adenosina A_{2A} , que, na administração oral, melhorou de forma significativa as respostas catalépticas induzidas pela administração intracerebroventricular de um receptor do agonista da adenosina A_{2A} , CGS 21680. KF 17837 também reduziu a catalepsia induzida por haloperidol e reserpina. Além do mais, KF 17837 potencializou os efeitos anticatalépticos de uma dose sub-limite de L-DOPA mais benserazida, sugerindo que KF 17837 é um receptor centralmente ativo do antagonista da adenosina A_{2A} e que a função dopaminérgica da via nigroestriatal é potencializada por antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} (Kanda, T. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1994, 256, 263-268, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). A relação da atividade da estrutura (SAR) de KF 17837 foi publicada (Shimada, J. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 2349-2352, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Dados recentes também foram fornecidos sobre o receptor do antagonista da adenosina A_{2A} KW-6002 (Kuwana, Y et al., *Soc. Neurosci. Abstr.* 1997,23,119.14; e Kanda, T. et al., *Ann. Neurol.* 1998,43(4), 507-513, que se

encontram incorporados por referência em sua integralidade).

[018] As estruturas sem xantina que compartilham essas propriedades farmacológicas incluem SCH 58261 e seus derivados (Baraldi, P. G. et al., *J. Med Chem.* 1996, 39, 1164-71, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). SCH 58261 (7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4triazolo[1,5-c] pirimidina) é relatado como eficaz no tratamento de distúrbios do movimento (Ongini, E. *Drug Dev. Res.* 1997, 42(2), 63-70, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade) e foi acompanhado por uma série posterior de compostos (Baraldi, P. G. et al., *J. Med. Chem.* 1998,41(12), 2126-2133, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade).

[019] Da mesma forma, o bloqueio dos receptores de purina, particularmente os receptores da adenosina, e mais particularmente os receptores da adenosina A_{2A} podem ser benéficos ao tratamento ou prevenção dos distúrbios de movimento, como o mal de Parkinson, Síndrome das pernas inquietas e mioclono noturno, ou distúrbios como depressão, disfunção cognitiva ou da memória, dor aguda e crônica, ADHD ou narcolepsia, ou para neuroproteção em uma pessoa.

[020] Diversos antagonistas da adenosina A_{2A} são descritos na Publicação do Pedido de Patente Internacional WO 02/055083 A1, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[021] Os compostos da presente invenção são antagonistas da adenosina A_{2A} seletivos. Dessa forma, eles possuem uma afinidade particular para o receptor da adenosina A_{2A} e demonstram seletividade para este receptor sobre os outros tipos de receptores de adenosina (A₁, A_{2B}, A₃). De forma significativa, os compostos da presente invenção mostram uma maior seletividade para o receptor da adenosina A_{2A} que para o receptor da adenosina A_{2B} em comparação aos antagonistas do receptor da adenosina A_{2A} conhecidos. A seletividade sobre o receptor da adenosina A_{2B} é vantajosa para os motivos

discutidos abaixo.

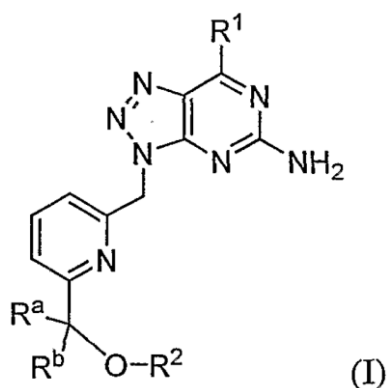
[022] O receptor da adenosina A_{2B} é altamente abundante nos macrófagos da medula óssea e músculo liso vascular. Estudos de neutralização do receptor de A_{2B} demonstraram que a remoção do receptor A_{2B} nos camundongos produz um nível mais elevado de lesão vascular após a lesão arterial femoral que observado nos camundongos do tipo selvagem, o sinal para o qual se origina das células da medula óssea (Yang et al., 2008). A lesão vascular representa um evento de início crítico na patógenese de diversas doenças vasculares, incluindo aterosclerose, restenose e sepse. Portanto, é provável que o antagonismo sustentado do receptor da adenosina A_{2B} aumenta a probabilidade da lesão vascular, e provoca o início de diversas doenças vasculares. Um grau elevado de seletividade para o antagonismo da adenosina A_{2A} versus receptor A_{2B} é, portanto, uma característica altamente desejável, especialmente em um tratamento anti-Parkinson, a população alvo da doença para a qual é provável como sendo os idosos e em risco de desenvolvimento da doença vascular, cardiopatia (Yang D, Koupenova M, McCrann DJ, Kopeikina KJ, Kagan HM, Schreiber BM, e Ravid K (2008) "The A_{2b} adenosine receptor protects against vascular injury", Proc. Natl. Acad Sci. 105(2): 792-796).

[023] Conforme mencionado anteriormente, os compostos da presente invenção também mostram uma maior seletividade para o receptor da adenosina A_{2A} que para o receptor da adenosina A_3 . Novamente, esta seletividade possui benefícios significativos, conforme discutido abaixo.

[024] A adenosina liberada durante a isquemia cardíaca exerce um efeito potente e protetor no coração. Há uma evidência forte de que a ativação do receptor da adenosina A_3 desempenha uma grande parte na mediação desta proteção (Liang e Jacobson, 1998). Portanto, é provável que o bloqueio sustentado do receptor da adenosina A_3 possa aumentar a probabilidade de complicações que resultam de qualquer cardiopatia isquêmica

pré-existente ou em desenvolvimento, como angina ou insuficiência cardíaca. Um grau elevado de seletividade para antagonismo dos receptores da adenosina A_{2A} versus A_3 é, portanto, uma característica altamente desejável, especialmente em um tratamento anti-Parkinson, a população alvo da doença é provável como sendo os idosos e com risco de cardiopatia isquêmica (Liang BT e Jacobson KA (1998). A physiological role of the adenosine A_3 receptor: Sustained cardioprotection. Proc. Natl. Acad. Sci. 95 (12): 6995-9).

[025] Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de fórmula (I):



em que:

R^1 é fenil ou heteroaril, em que o referido fenil ou o referido grupo heteroaril pode ser opcionalmente substituído por alquila, alcóxi, halogênio ou -CN;

R^a é H ou alquila;

R^b é H ou alquila;

ou R^a e R^b juntos com o átomo no qual eles estão ligados formam um anel de hidrocarbono com 3 a 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou formam um anel heterocíclico com 4 a 8 membros saturado ou parcialmente saturado, compreendendo um membro do anel selecionado de O, N(R^3) e S;

R^2 é H, alquila ou heterocicloalquila, em que a referida alquila pode opcionalmente ser substituída por halogênio, alcóxi ou heterocicloalquila;

contanto que R^2 seja selecionado da heterocicloalquila e alquila

substituída por halogênio, alcóxi ou heterocicloalquila, quando R^1 é furan-2-il ou 5-metil-furan-2-il e R^a e R^b são ambos H;

R^3 é H ou alquila;

em que:

heteroaril é um anel aromático com 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois membros do anel selecionados de N, N(R^4), S e O;

alquila (ou o grupo alquila do grupo alcóxi) é um hidrocarbono linear ou ramificado saturado contendo até 10 átomos de carbono;

heterocicloalquila é um anel monocíclico ligado em C ou ligado em N com 3 a 10 membros não aromático, em que o referido anel de heterocicloalquila compreende 1, 2 ou 3 membros do anel independentemente selecionados de N, N(R^4), S(O_q) e O;

R^4 é H ou alquila;

q é 0,1 ou 2;

e tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos deles.

[026] Um aspecto da presente invenção fornece uma pró-droga de um composto de fórmula (I) conforme definido no presente, ou um sal farmaceuticamente aceitável dela.

[027] Um aspecto da presente invenção fornece um N-óxido de um composto de fórmula (I), conforme definido no presente, ou uma pró-droga ou sal farmaceuticamente aceitável dela.

[028] Será compreendido que determinados compostos da presente invenção podem existir nas formas solvatadas, por exemplo hidratadas, assim como não solvatadas. Deve ser compreendido que a presente invenção abrange todas as referidas formas solvatadas.

[029] Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica, que inclui um veículo farmaceuticamente aceitável e

um composto de fórmula (I) conforme definido acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele.

[030] Em um aspecto, a presente invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio compreendendo a administração de uma dose eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele, em um indivíduo em necessidade de tratamento de um distúrbio tratável por bloqueador do receptor de purina.

[031] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele, para uso no tratamento de um distúrbio tratável por bloqueador do receptor de purina.

[032] Em um aspecto, a presente invenção fornece para o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio tratável por bloqueador do receptor de purina.

[033] O distúrbio pode ser relacionado ao hiper-funcionamento dos receptores de purina. O indivíduo pode estar em necessidade do bloqueador do receptor de adenosina. Os receptores de purina podem ser receptores da adenosina A_{2A}. O distúrbio pode ser um distúrbio de movimento. O distúrbio de movimento pode ser mal de Parkinson, Síndrome das pernas inquietas ou mioclono noturno; ou o distúrbio de movimento pode ser Parkinsonismo induzido por droga, Parkinsonismo pós-encefálico, Parkinsonismo induzido por envenenamento ou mal de Parkinson pós-traumático. O distúrbio de movimento pode ser paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington, atrofia sistêmica múltipla, degeneração corticobasal, doença de Wilson, doença de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progressiva, Parkinsonismo - distonia responsiva à Dopamina, espasticidade ou outros distúrbios dos gânglios basais, que resultam em discinesia.

[034] O tratamento pode incluir a administração ao indivíduo de

uma droga adicional útil no tratamento dos distúrbios de movimento. A droga adicional útil no tratamento dos distúrbios de movimento pode ser uma droga útil no tratamento do mal de Parkinson, como, por exemplo, L-DOPA ou um agonista da dopamina. O distúrbio pode ser depressão, um distúrbio de disfunção cognitiva ou da memória, dor aguda ou crônica, ADHD ou narcolepsia. O distúrbio de disfunção cognitiva ou de memória pode ser o Mal de Alzheimer.

[035] Em um aspecto, a presente invenção fornece um subconjunto dos compostos de fórmula (I), em que:

R^1 é selecionado do grupo que consiste em 5-metil-furan-2-il, fenil e 4-metiltiazol-2-il;

R^a é H ou alquila;

R^b é H ou alquila;

ou R^a e R^b em conjunto com o átomo para o qual eles estão ligados formam um anel de hidrocarbono com 4 a 6 membros saturado ou formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado, compreendendo um membro do anel selecionado de O, N(R^3) e S;

R^2 é H, alquila, alcoxialquila- ou heterocicloalquila;

contanto que R^2 é H, alcoxialquila- ou heterocicloalquila quando R^1 é 5-metil-furan-2-il e R^a e R^b são ambos H;

R^3 é H ou alquila;

em que heteroaril, alquila (ou o grupo alquila do grupo alcóxi ou grupo alcoxialquila) e heterocicloalquila são conforme definido anteriormente;

e tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos deles.

[036] A presente invenção também compreende os seguintes aspectos e combinações deles:

[037] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de fenil e heteroaril, em que o referido

fenil ou o referido heteroaril podem ser opcionalmente substituídos por alquila ou alcóxi.

[038] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de fenil, tienil, furanil, pirrolil, pirazolil, imidazoil, oxazolil, isoxazolil e tiazolil, em que cada um pode ser opcionalmente substituído por alquila ou alcóxi.

[039] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de fenil, 2-furanil, 2-pirrolil, 2-imidazoil, 2-oxazolil, e 2-tiazolil, em que cada um pode ser opcionalmente substituído por alquila ou alcóxi.

[040] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^1 é selecionado de 5-metil-furan-2-il, fenil e 4-metiltiazol-2-il.

[041] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^1 é 5-metil-furan-2-il.

[042] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^a e R^b em conjunto com o átomo no qual eles são ligados formam um anel de hidrocarbono com 4 a 6 membros saturado ou formam um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros saturado, compreendendo um membro do anel selecionado de O e N(R^3); em que R^3 é conforme definido anteriormente.

[043] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^a e R^b em conjunto com o átomo no qual eles são ligados formam um anel tetrahidropiril, um anel de ciclobutila, um anel de ciclopentila ou um anel de ciclohexila.

[044] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila.

[045] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto

de fórmula (I) em que R^a e R^b são independentemente selecionados de H e metil.

[046] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^a e R^b são ambos H.

[047] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^2 é selecionado de H, (C_1-C_6) alquila e heterocicloalquila, em que a referida (C_1-C_6) alquila pode opcionalmente ser substituída por fluoro, (C_1-C_6) alcóxi, tetrahydrofuranil, tetrahydropiranil, pirrolidinil e piperidinil.

[048] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^2 é selecionado de H, (C_1-C_4) alquila e tetrahydrofuranil, em que a referida (C_1-C_4) alquila pode opcionalmente ser substituída por fluoro, (C_1-C_3) alcóxi e tetrahydrofuranil.

[049] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) em que R^2 é selecionado de H e tetrahydrofuranil.

[050] Em um aspecto, heteroaril é um anel aromático com 5 membros, contendo um ou dois átomos N, ou um átomo N e um átomo NR^4 , ou um átomo NR^4 e um S ou um átomo O; em que R^4 é conforme definido anteriormente.

[051] Em um aspecto, heterocicloalquila é um anel monocíclico ligado em C com 5 ou 6 membros não aromático, em que o referido anel compreende 1 ou 2 membros de anel independentemente selecionados de NR^4 e O; em que R^4 é conforme definido anteriormente.

[052] Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) selecionada de:

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietioxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil) -
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-fenil-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]
pirimidin-5-amina;

S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-
3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]
triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo
[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]pirid-2-ilmetil)-3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H

-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo

[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo

[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil) -

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil) -

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo

[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]-pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-etoxietoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-2-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos deles.

[053] A pessoa com habilidade irá apreciar que cada um dos compostos identificados acima, ou identificados nos Exemplos fornecidos abaixo, no presente, tomados independentes ou em qualquer combinação dos outros compostos identificados representa um aspecto independente da invenção.

DEFINIÇÕES

[054] O termo "alquila" é conforme definido anteriormente e denota resíduos de hidrocarbono saturado, incluindo:

- grupos lineares de até 10 átomos (C₁-C₁₀), ou de até 6 átomos (C₁-C₆), ou de até 4 átomos (C₁-C₄). Exemplos do referido grupo alquila incluem, entre outros, C₁ - metil, C₂ - etil, C₃ - propil e C₄ - n-butil.
- grupos não lineares entre 3 e 10 átomos (C₃₋₁₀), ou de até 7

átomos (C₃-C₇), ou de até 4 átomos (C₃-C₄). Exemplos do referido grupo alquila incluem, entre outros, C₃ - iso-propil, C₄ - sec-butil, C₄ - iso-butil, C₄ - tert-butil e C₅ - neo-pentil.

[055] O termo "alcóxi" denota os Resíduos de hidrocarbono ligados em O, incluindo:

- grupos lineares entre 1 e 6 átomos (C₁-C₆), ou entre 1 e 4 átomos (C₁-C₄). Exemplos do referido grupo alcóxi incluem, entre outros, C₁ - metoxi, C₂ - etoxi, C₃ - n-propoxi e C₄ - n-butoxi.
- grupos não lineares entre 3 e 6 átomos (C₃-C₆) ou entre 3 e 4 átomos (C₃-C₄). Exemplos do referido grupo alcóxi incluem, entre outros, C₃ - iso-propoxi, e C₄ - sec-butoxi e tert-butoxi.

[056] O termo "alcoxialquila-" denota um grupo alquila-O-alquila no qual a alquila é conforme descrito abaixo. Exemplos de grupos de alcoxialquila- adequados incluem, entre outros, metoximetil (CH₃OCH₂-) e etoximetil (C₂H₅OCH₂-).

[057] O termo "halogênio" denota um átomo de halogênio selecionado de Cl, F, Br e I.

[058] O termo "heterocicloalquila" é conforme definido acima. Exemplos de grupo heterocicloalquila incluem oxiranil, aziridinil, azetidinil, tetrahidrofurânil, pirrolidinil, tetrahidropirânil, piperidinil, N-metilpiperidinil, morfolinil, N-metil morfolinil, tiomorfolinil, tiomorfolinil-1-óxido, tiomorfolinil-1,1-dióxido, piperazinil, N-metilpiperazinil, azepinil oxazepinil, diazepinil, e 1,2,3,4-tetrahidropiridinil.

[059] O termo "heteroaril" é conforme definido acima. Exemplos de grupos de heteroaril adequados incluem tienil, furanil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil e pirazinil.

[060] O termo "ligado em C", como em "heterocicloalquila ligada

em C", significa que o grupo heterocicloalquila está ligado ao restante da molécula por meio de um anel de átomo de carbono.

[061] O termo "ligado em N", como em "heterocicloalquila ligada em N", significa que o grupo heterocicloalquila está ligado ao restante da molécula por meio de um anel de átomo de nitrogênio.

[062] O termo "ligado em O", como em "resíduo de hidrocarbono ligado em O", significa que o resíduo de hidrocarbono está ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de oxigênio.

[063] Em grupos como "alcoxiaalquila-" e "-CN", o símbolo "-" denota o ponto de ligação do grupo ao restante da molécula.

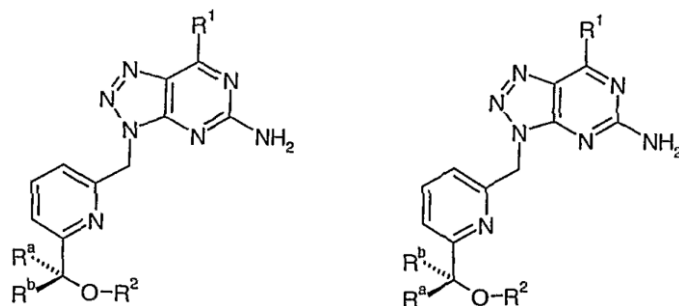
[064] "Sal farmacologicamente aceitável" significa um sal fisiologicamente ou toxicologicamente tolerável e inclui, quando apropriado, sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os hemi-sais dos ácidos e bases também podem ser formados, por exemplo, por sais de hemissulfato e hemicalcício. Para uma revisão dos sais adequados, vide "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection e Use" por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

[065] "Pró-droga" se refere a um composto que é convertido *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise, redução ou oxidação) a um composto da invenção. Grupos adequados para a formação das pró-drogas são descritos em 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp 561-585 (2003) e em F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379.

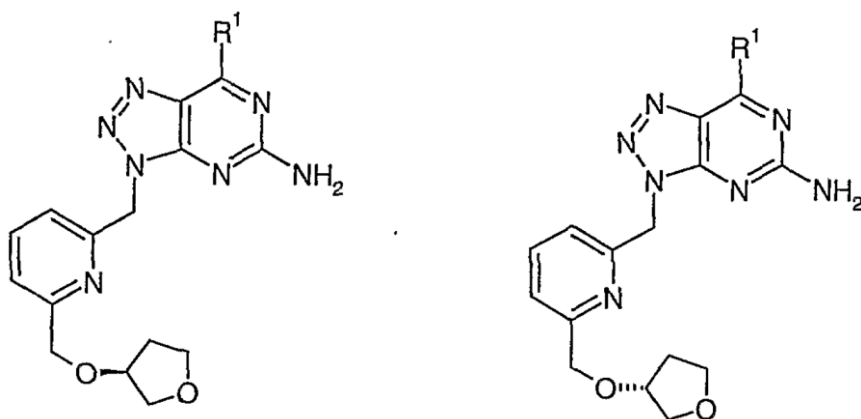
[066] Os compostos da invenção podem existir nas formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é utilizado no presente para descrever um complexo molecular, que compreende o composto da invenção e uma quantia estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o solvente for água.

[067] Onde os compostos da invenção existirem em uma ou mais formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas e tautoméricas, incluindo, entre outros, cis- e trans-formas, formas *E* e *Z*, formas *R*, *S* e *meso*, formas ceto, e enol. A menos que de outra forma afirmado, uma referência a um composto particular inclui todas as referidas formas isoméricas, incluindo racêmica e outras misturas delas. Onde apropriado, os referidos isômeros podem ser separados de suas misturas pela aplicação ou adaptação dos métodos conhecidos (por exemplo, técnicas cromatográficas e técnicas de recristalização). Onde apropriado, os referidos isômeros podem ser preparados pela aplicação ou adaptação dos métodos conhecidos (por exemplo, síntese assimétrica).

[068] Por exemplo, o uso de determinadas combinações de substituintes R^a e R^b pode gerar compostos quirais de uma presente invenção, como:



[069] De forma similar, o uso de determinados substituintes R^2 pode gerar compostos quirais de uma presente invenção, como:



[070] No contexto de uma presente invenção, as referências ao presente para "tratamento" incluem referências ao tratamento curativo, paliativo e profilático.

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

[071] Os compostos de uma presente invenção são úteis como antagonistas do receptor de purina, por exemplo, como antagonistas da adenosina A_{2A}.

[072] Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de uma presente invenção também são adequados como antagonistas do receptor de purina, por exemplo, como antagonistas da adenosina A_{2A}.

[073] Os compostos de uma presente invenção podem ser utilizados para o tratamento ou prevenção de um distúrbio no qual o bloqueio dos receptores de purina, particularmente os receptores de adenosina e mais particularmente os receptores da adenosina A_{2A}, pode ser benéfico. Os compostos podem ser administrados em um indivíduo com necessidade do referido tratamento. Por exemplo, uma dose eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável ou pró-droga dele podem ser administrados em um indivíduo. O distúrbio pode ser causado pelo hiperfuncionamento dos receptores de purina.

[074] Distúrbios de interesse particular incluem os no qual o bloqueio dos receptores de purina, particularmente receptores de adenosina e mais particularmente receptores da adenosina A_{2A}, pode ser benéfico. Isso inclui distúrbios de movimento, como mal de Parkinson, Parkinsonismo induzido por droga, Parkinsonismo pós-encefálico, Parkinsonismo induzido por envenenamento (por exemplo, MIP, manganês, monóxido de carbono) e mal de Parkinson pós-traumático (síndrome *punch-drunk* [encefalopatia progressiva crônica do boxeador]).

[075] Outros distúrbios de movimento nos quais o bloqueio de

receptores de purina pode ser benéfico incluem paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington, atrofia sistêmica múltipla, degeneração corticobasal, doença de Wilson, doença de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progressiva, Parkinsonismo - distonia responsiva à Dopamina, espasticidade ou outros distúrbios dos gânglios basais, que resultam em movimento anormal ou postura. A presente invenção também pode ser eficaz no tratamento de Parkinson com fenômeno *on-off*; Parkinson com congelamento (término da deterioração da dose); e Parkinson com discinesias proeminentes.

[076] Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados ou administrados em combinação com uma ou mais drogas adicionais úteis no tratamento dos distúrbios de movimento, como L-DOPA ou um agonista da dopamina, os componentes estando na mesma formulação ou em formulações separadas para administração de forma simultânea ou sequencial.

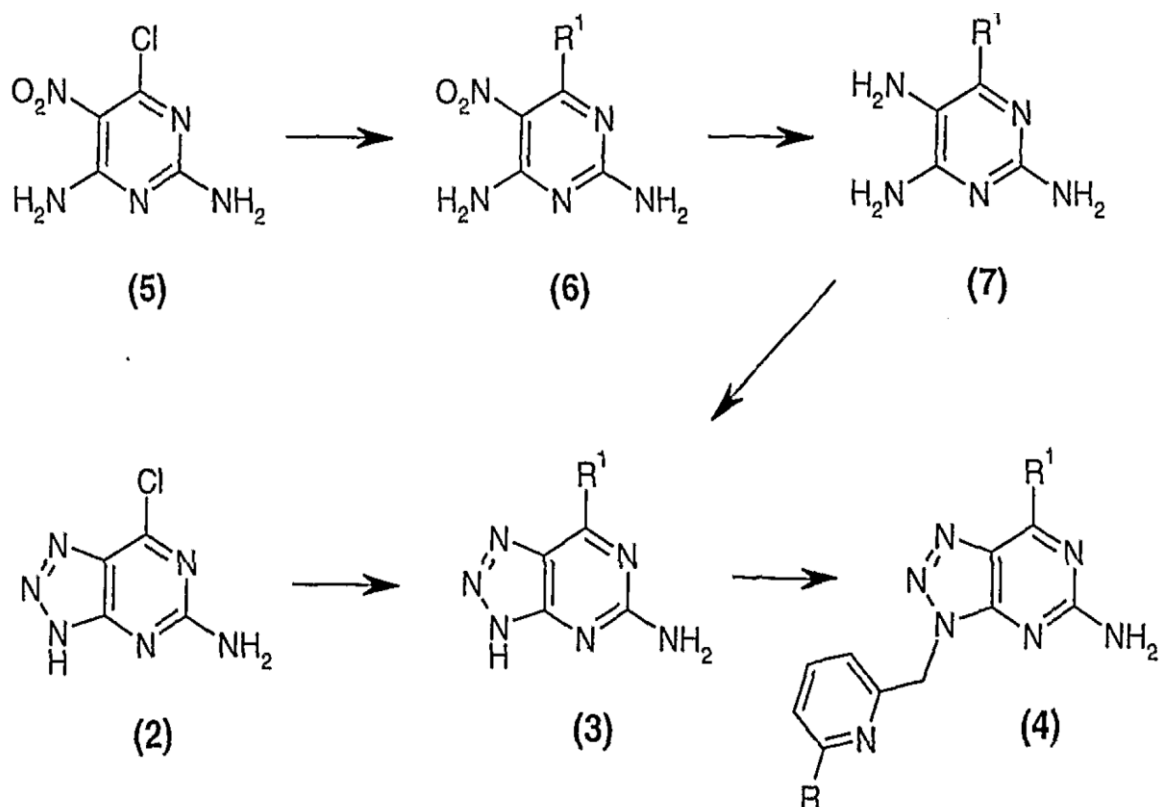
[077] Outros distúrbios nos quais o bloqueio dos receptores de purina, particularmente receptores de adenosina e mais particularmente os receptores da adenosina A_{2A} que podem ser benéficos incluem dor aguda e crônica; por exemplo, dor neuropática, dor por câncer, neuralgia trigeminal, enxaqueca e outras condições associadas à dor cefálica, hiperalgesia primária e secundária, dor inflamatória, dor nociceptiva, *tabes dorsalis*, dor em membro fantasma, dor por lesão na coluna espinhal, dor central, dor pós-herpética e dor por HIV; distúrbios afetivos, incluindo distúrbios de humor, como distúrbio bipolar, distúrbio afetivo sazonal, depressão, depressão maníaca, depressão atípica e doença monodepressiva; distúrbios degenerativos do sistema nervoso central e periférico, incluindo degeneração corticobasal, doença desmielinizante (esclerose múltipla, esclerose disseminada), ataxia de Friedrich, doença do motoneurônio (esclerose lateral amiotrófica, atrofia bulbar progressiva), atrofia sistêmica múltipla, mielopatia, radiculopatia, neuropatia periférica (neuropatia

diabética, *tabes dorsalis*, neuropatia induzida por droga, deficiência de vitamina), lúpus eritematoso sistêmico, doença granulomatosa, atrofia olivopontocerebelar, atrofia palidal progressiva, paralisia supranuclear progressiva, espasticidade; esquizofrenia e psicoses relacionadas; distúrbios cognitivos, incluindo demência, mal de Alzheimer, Demência frontotemporal, demência multi-enfarto, demência por AIDS, demência associada à doença de Huntington, demência com corpo de Lewy, demência senil, disfunção de memória relacionada à idade, disfunção cognitiva associada à demência, síndrome de Korsakoff, demência do pugilista; distúrbios de atenção, como distúrbio de hiperatividade com *déficit* de atenção (ADHD), distúrbio de *déficit* de atenção, disfunção cerebral mínima, síndrome da criança com cérebro lesionado, infância com reação hipercinética e síndrome da criança hiperativa; lesão ao sistema nervoso central, incluindo lesão cerebral traumática, neurocirurgia (trauma cirúrgico), neuroproteção para lesão na cabeça, pressão intracraniana elevada, edema cerebral, hidrocefalia, lesão na medula espinhal; isquemia cerebral incluindo ataque isquêmico transitório, AVC (AVC trombótico, AVC isquêmico, AVC embólico, AVC hemorrágico, AVC lacunar) hemorragia subaracnoide, vasoespasma cerebral, neuroproteção para AVC, asfixia perinatal, afogamento, parada cardíaca, hematoma subdural; isquemia miocárdica; isquemia muscular; distúrbios do sono, como hipersônia e narcolepsia; distúrbios oculares, como lesão por reperfusão - isquemia retinal e neuropatia diabética; distúrbios cardiovasculares, como claudicação e hipotensão; e diabetes e suas complicações.

MÉTODOS SINTÉTICOS

[078] Compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com os métodos sintéticos convencionais. Por exemplo, compostos de fórmula (I) podem ser sintetizados por métodos como os ilustrados no Esquema de Reação 1. Neste esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

Esquema de Reação 1



[079] Os compostos de fórmula (4) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (3) por métodos padrão, como reação com um alquil halido apropriado, ou alquil halido substituído (por exemplo, um arilalquil halido) na presença de uma base adequada, como hidreto de sódio.

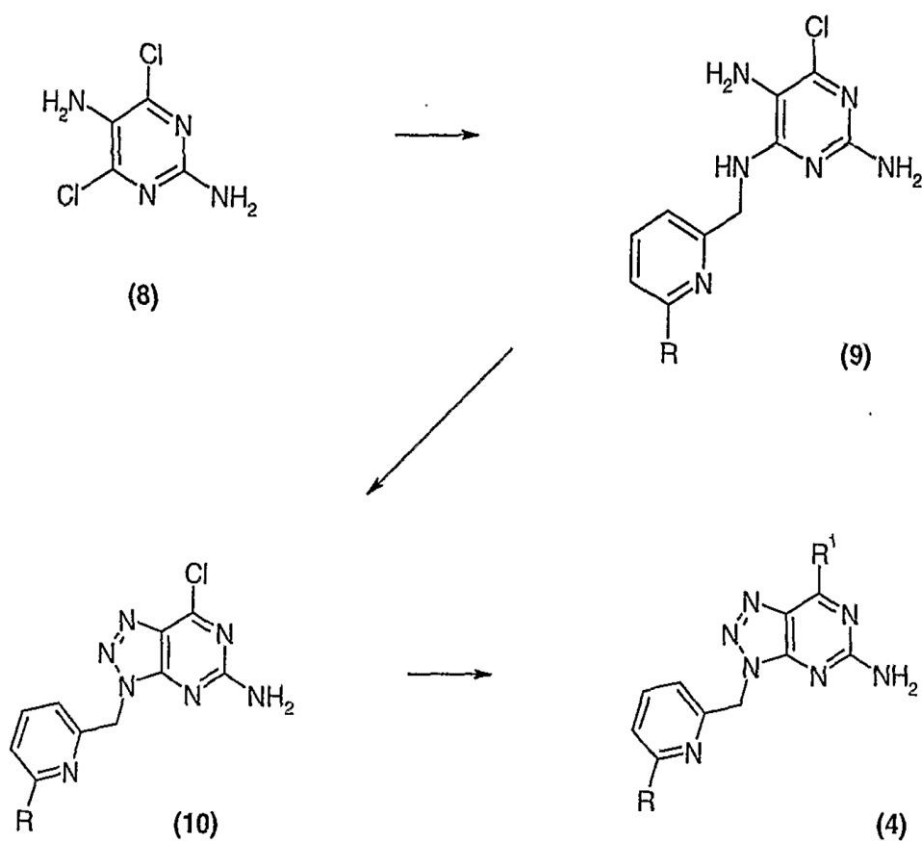
[080] Os compostos de fórmula (3) podem ser preparados do composto de cloro conhecido de fórmula (2) por métodos padrão, como reações de acoplamento de fenil ou heteroaril. As reações de acoplamento adequadas de fenil ou heteroaril incluiriam a reação com um derivado do ácido borônico de fenil ou heteroaril apropriado, um derivado trialquilestanano de fenil ou heteroaril ou um derivado de halido de zinco fenil ou heteroaril na presença de um catalisador adequado, como um complexo de paládio.

[081] Os compostos de fórmula (3) também podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (7) por métodos padrão, como

o tratamento com nitrito de isoamil ou nitrito de sódio. Os compostos de fórmula (7) são conhecidos na literatura ou podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (6) por métodos padrão, como redução com hidrogênio na presença de um catalisador adequado, como Pd. Os compostos de fórmula (6) são conhecidos na literatura ou podem ser preparados a partir do composto conhecido de fórmula (5) por métodos padrão, como reações de acoplamento de fenil ou heteroaril, conforme descrito acima.

[082] Os compostos de fórmula (I) também podem ser sintetizados por métodos padrão, como os ilustrados no Esquema da Reação 2. Neste esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

Esquema da Reação 2

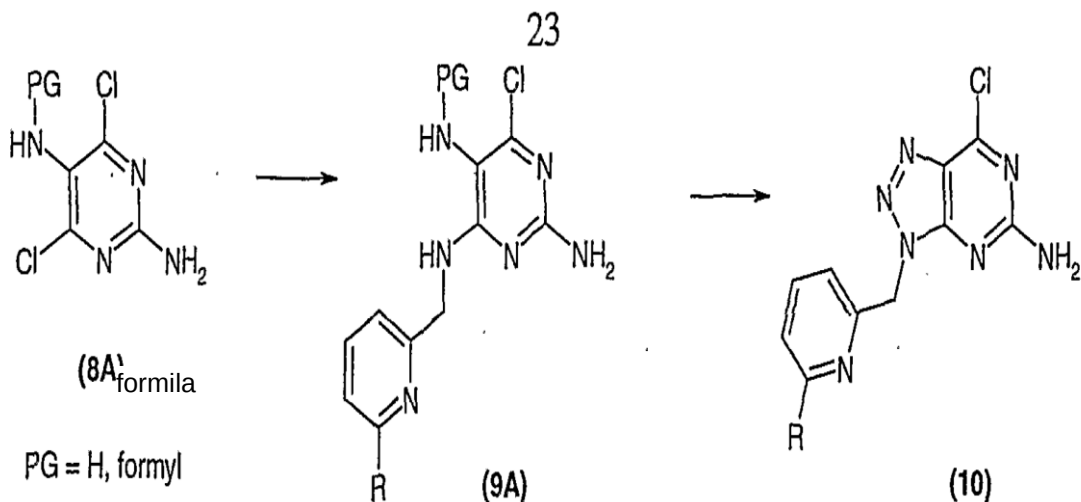


[083] Os compostos de fórmula (4) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (10) por métodos padrão, como reações de acoplamento de

fenil ou heteroaril, conforme descrito acima. Os compostos de fórmula (10) podem ser preparados por métodos analógicos aos descritos na literatura. Por exemplo, os compostos de fórmula (10) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (9) por métodos padrão, como tratamento com nitrito de isoamil ou nitrito de sódio. Os compostos de fórmula (9) podem ser preparados por métodos descritos na literatura, como o tratamento do composto de fórmula (8) com uma amina apropriada em um solvente adequado na temperatura elevada.

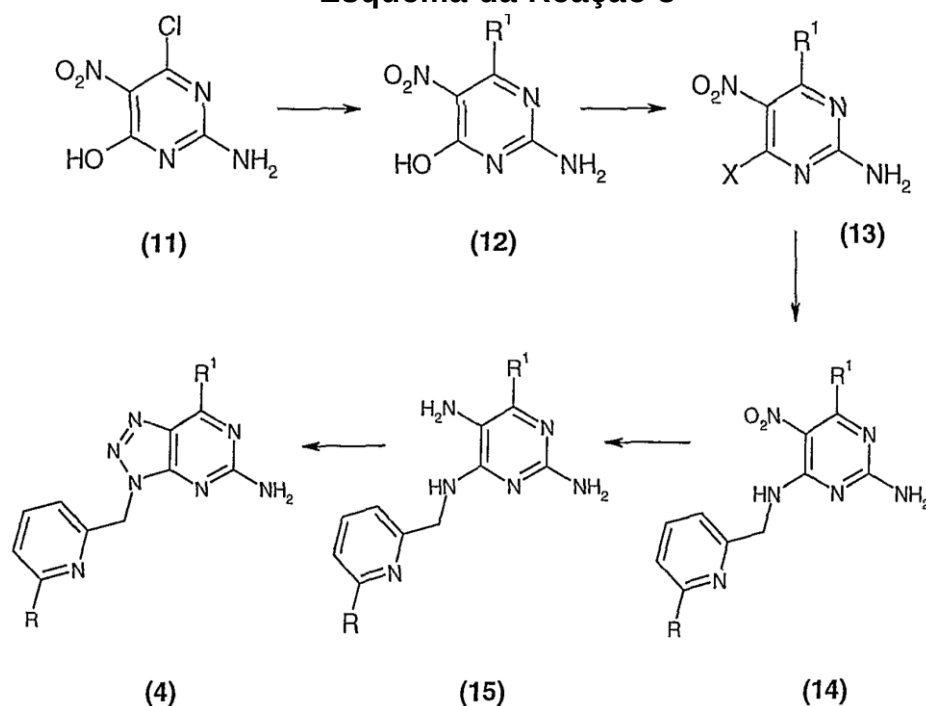
[084] Os compostos de fórmula (10) também podem ser preparados por uma versão modificada do Esquema da Reação 2, no qual o grupo 5-amino do composto (8) é protegido, conforme exibido no Esquema da Reação 2A. Neste esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$ e PG representa um grupo de proteção.

Esquema da Reação 2A:



[085] Os compostos de fórmula (10) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (9A) por métodos padrão, como tratamento com nitrito de isoamil ou nitrito de sódio. Os compostos de fórmula (9A) podem ser preparados por métodos, como o tratamento do composto de fórmula (8A) com uma amina apropriada em um solvente adequado em temperatura elevada.

[086] Os compostos de fórmula (I) também podem ser sintetizados por métodos padrão, como os ilustrados no Esquema da Reação 3. Neste esquema, R representa $-(CR^aR^b)-O-R^2$.

Esquema da Reação 3

[087] Compostos de fórmula (4) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (15) por métodos padrão, como tratamento com nitrito de isoamil. Os compostos de fórmula (15) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (14) por métodos padrão, como redução com hidrogênio na presença de um catalisador adequado, como Pd. Os compostos de fórmula (14) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (13), onde X é um grupo de partida adequado, como um grupo tosilato ou triflato, por métodos padrão, como tratamento com uma amina adequada na presença de uma base adequada, como trietilamina. Os compostos de fórmula (13) onde X é um grupo de partida adequado são conhecidos na literatura ou podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula (12) por métodos padrão, como tratamento com cloreto de tosil ou anidreto triflico na presença de uma base adequada, como trietilamina ou 2,6-dimetilpiridina. Os compostos de fórmula (12) são conhecidos na literatura ou podem ser preparados a partir do composto conhecido de fórmula (11) por métodos padrão, como reações de acoplamento de fenil ou heteroaril, conforme descrito acima.

[088] Os compostos de fórmula (I) podem ser utilizados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos e bases. Incluídos entre os referidos sais ácidos se encontram: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanepropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidroxietanesulfonato, lactato, maleato, metanesulfonato, 2-naftalenosulfoniato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Os sais de base incluem sais de amônia, sais de metal alcalino, como sódio e sais de potássio, sais de metal terra alcalina, como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, como sais de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina e sais com aminoácidos, como arginina, lisina e assim por diante. Além disso, os grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com os referidos agentes como alquil halídicos inferiores, como metil, etil, propil e cloreto de butila, brometos e iodetos; sulfatos dialquil, como dimetil, dietil, dibutil e sulfatos diamil, halídicos de cadeia longa, como decil, lauril, miristil e cloretos de estearil, brometos e iodetos, halídicos de aralquil, como benzil e brometos de fenetil e outros. Água ou produtos solúveis ou dispersíveis em óleo são, dessa forma, obtidos.

[089] O composto pode ser formulado em composições farmacêuticas que podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por spray de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, por meio bucal, por meio vaginal ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" conforme utilizado no presente, inclui técnicas de injeção ou infusão subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial.

[090] As composições farmacêuticas podem incluir um composto

de fórmula (I), ou derivados farmaceuticamente aceitáveis dele, juntamente com qualquer veículo farmaceuticamente aceitável. O termo "veículo" conforme utilizado no presente inclui adjuvantes e veículos aceitáveis. Veículo farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, entre outros, trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, como albumina sérica humana, substâncias de solução-tampão, como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeo de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrogênio dissódico, fosfato de hidrogênio de potássio, cloreto sódico, sais de zinco, sílica coloidal, trisilicato de magnésio, pirrolidona de polivinil, substâncias à base de celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloqueadores de polietileno-polioxipropileno, polietilenoglicol e lanolina.

[091] As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma preparação injetável estéril, por exemplo, uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com as técnicas conhecidas na técnica, utilizando agentes de dispersão ou umedecedores adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanediol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados encontram-se a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos estéreis e fixos são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, como ácido oleico e seus derivados de glicerídeo, são úteis na preparação de injetáveis, assim como fazem os óleos naturais

farmaceuticamente aceitáveis, como o azeite ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxietiladas. Essas soluções ou suspensões oleosas também podem conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa.

[092] As composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dose oralmente aceitável, incluindo, entre outros, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas.

[093] No caso de comprimidos para uso oral, os veículos que são comumente utilizados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Para a administração oral em uma forma de cápsula, os diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando as suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o princípio ativo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, determinados agentes adoçantes, aromatizantes ou colorantes também podem ser adicionados.

[094] De forma alternativa, as composições farmacêuticas podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Elas podem ser preparadas pela mistura do agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperatura ambiente, porém líquido em temperatura retal e, portanto, irá derreter no reto para liberar a droga. Os referidos materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelhas e polietilenoglicóis.

[095] As composições farmacêuticas também podem ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis por aplicação tópica, incluindo doenças oculares, cutâneas ou do trato intestinal inferior. As formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma dessas áreas ou órgãos.

[096] A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação de supositório retal (vide acima) ou em uma

formulação adequada de enema. Esparadrapos topicamente transdérmicos também podem ser utilizados.

[097] Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, entre outros, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propilenoglicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera de emulsificação e água. De forma alternativa, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme separados, contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículo farmaceuticamente aceitável. Veículos adequados incluem, entre outros, óleo mineral, monoestearato sorbitan, polissorbato 60, cera de ésteres de cetil, álcool cetearil, 2-octildodecanol, álcool benzil e água.

[098] Para o uso oftalmológico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina isotônica, estéril, com pH ajustado ou, preferivelmente, como soluções em solução salina isotônica, estéril, com pH ajustado, com ou sem um conservante como cloreto de benzilalcônio. De forma alternativa, para usos oftalmológicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um unguento como o petrolato.

[099] As composições farmacêuticas também podem administradas por aerosol nasal ou inalação por meio do uso de um nebulizador, um inalador de pó seco ou um inalador com dose medida. As referidas composições são preparadas de acordo com as técnicas bem conhecidas na técnica de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzil ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para aprimorar a biodisponibilidade, fluorocarbonos e/ou outros agentes convencional de solubilização ou dispersão.

[100] A quantia de princípio ativo que pode ser combinada com os materiais de transporte para produzir uma única forma de dosagem irá variar dependendo do hospedeiro tratado, e do modo particular de administração. Deve-se compreender, no entanto, que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente particular irá depender da variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corpóreo, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação da droga e a avaliação do médico em tratamento e a gravidade da doença particular sendo tratada. A quantia de princípio ativo também pode depender do agente terapêutico ou profilático, se houver, com o qual o ingrediente é co-administrado.

[101] A composição farmacêutica pode incluir uma quantia eficaz de um composto de fórmula (I). Uma quantia eficaz é definida como a quantia que é necessária para conferir um efeito terapêutico sobre o paciente tratado, e irá depender da variedade de fatores, como a natureza do inibidor, o tamanho do paciente, o objetivo do tratamento, a natureza da patologia a ser tratada, a composição farmacêutica específica utilizada e a avaliação do médico em tratamento. Por referência, vide Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219 e Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537. Níveis de dosagem entre aproximadamente 0,001 e aproximadamente 100 mg/kg de peso corpóreo por dia, preferivelmente entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 10 mg/kg de peso corpóreo por dia do composto do princípio ativo são úteis.

[102] Os exemplos a seguir são para fins de ilustração somente e não se destinam a serem limitantes.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: S-7-(5-METILFURAN-2-IL)-3-(6-[TETRAHIDROFURAN-3-IL]OXIMETILPIRID-2-ILMETIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-AMINA
2-AMINO-6-CLORO-5-NITRO-4-PIRIMIDINOL

[103] 250 mL (5 volumes) de ácido sulfúrico concentrado foi

agitado em um frasco com fundo redondo de 1000 mL (22 °C). Nele, foram adicionados 2-amino-6-cloro-4-pirimidinol (50 g) em porções. A temperatura aumentou rapidamente com acréscimos precoces, estabilizando a uma temperatura de 40 °C. Acréscimos posteriores tiveram menos efeito sobre a temperatura, um máximo de *aprox.* 45 °C sendo registrado. Antes do acréscimo de ácido nítrico fumigante (45 mL, 0,9 volumes), a mistura foi resfriada (utilizando um banho de gelo) a 20 °C. Em porções de aproximadamente 1,5 mL (volume refletor da pipeta), ácido nítrico foi adicionado de gota em gota em uma taxa em equilíbrio (ca. 1 min entre cada porção). Porções precoces apresentaram um maior efeito sobre a temperatura, os exotermos controlados atingindo uma temperatura de *aprox.* 26 °C antes de voltar a 20 °C sob a influência do banho de gelo. Porções posteriores apresentaram pouco efeito e a temperatura foi mantida em *aprox.* 21 °C. Após 45 mL de ácido nítrico fumegante ter sido adicionado desta forma, permitiu-se que a mistura fosse agitada por 2 horas (durante este período, o banho de gelo foi removido e a temperatura estabilizada a temperatura ambiente ca. 22 °C). Toda a mistura foi despejada em gelo / água agitada (1200 mL) e o sólido amarelo resultante filtrado sob vácuo. O produto foi lavado em sucessão com água (600 mL), etanol (600 mL) e dietiléter (600 mL). Este método rendeu 63,5 g (98% de rendimento) do nitro-pirimidinol necessário.

2-AMINO-6-(5-METIL-2-FURIL)-5-NITRO-4-PIRIMIDINOL (12)

[104] Uma mistura de solvente bifásico de 1100 mL (22 volumes) de tetrahydrofuran e 550 mL (11 volumes) de solução de carbonato de sódio aquoso foi agitado a 22 °C em um frasco de três gargalos com fundo redondo de 3000 mL. A este, foram adicionados 2-amino-6-cloro-5-nitro-4-pirimidinol (11) de partes em partes. A solução amarela resultante foi tratada com uma solução de 5-metilfuran-2-ácido borônico em ca. 30 mL THF (0,43 mol, 2 eq 2-metilfuran inicialmente). Tetrakis(trifenilfosfino) paládio (0) (5 %,

0,0072 moles, 8,32 g) foi adicionado e a mistura da reação aquecida a uma temperatura de 70 °C por 3 horas. A mistura da reação foi resfriada a 22 °C. Uma pequena quantia de turbidez foi aparente neste ponto. Toda a mistura foi filtrada e o filtrado reduzido *in vacuo* para remover a fase de tetrahidrofuran, deixando para trás a fase aquosa alcalina. 1000 mL (20 volumes) de acetato de etila foram adicionados e a mistura agitada vigorosamente por 15 min (esta etapa serve para lavar os contaminantes neutros, particularmente óxido de trifenilfosfina). As fases aquosas e orgânicas foram separadas e a fase orgânica foi extraída de volta com carbonato de sódio aquoso (800 mL). A fase aquosa combinada foi resfriada utilizando um banho de gelo e acidificada (por meio do acréscimo de gota em gota de HCl) para pH 7. O precipitado amarelo brilhante resultante foi filtrado sob vácuo, lavado com água e seco a 40 °C. Este método rendeu 37,8 g (67%) do produto necessário.

5-METILFURAN-2-ÁCIDO BORÔNICO

[105] 1000 mL (25 volumes) de tetrahidrofuran anidroso foram agitados a 22 °C sob a atmosfera de nitrogênio em um frasco de três gargalos de 2000 mL. 41,16 mL (0,43 mol) 2-metilfuran foi adicionado seguido por 65 mL (0,43 mol, 1 eq) N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina. A solução foi resfriada a -78 °C e tratada de gota em gota com n-butil-lítio (1 eq, 172 mL, 2.5 M de solução em hexanos). A solução foi agitada a -78 °C por mais 15 min antes de ser lentamente aquecida a 22 °C. Antes do acréscimo de gota em gota de trimetilborate (2 eq, 0,86 mol, 96,4 mL), a solução foi resfriada novamente a -78 °C. Novamente, permitiu-se que a solução fosse aquecida lentamente a 22 °C. A hidrólise do éster borônico recentemente formado foi atingida por meio do acréscimo de metanol: água (9:1, 280 mL). Após 15 min, toda a solução foi reduzida *in vacuo* para deixar um sólido amarelo / branco. Para garantir uma hidrólise completa, o sólido foi retirado em mais metanol (100 mL) e reduzido *in*

vacuo quatro vezes, eventualmente deixando um resíduo laranja cru escuro. Este resíduo foi retirado em ca. 30 mL THF e utilizado diretamente no acoplamento Suzuki detalhado acima - a quantia inicial de 2-metilfuran utilizado corresponde a 2 eq do material de partida de pirimidinol.

4-(5-METIL-2-FURIL)-5-NITRO-6-(P-TOLUENOSULFONILOXI)PIRIMIDINA-2-AMINA(13)

[106] A suspensão agitada de 2-amino-6-(5-metil-2-furil)-5-nitro-4-pirimidinol (12) (20,96 g, 0,089 mol) em acetonitrila seca (800 mL, 40 volumes) em um frasco de três gargalos seco por chamas a 22 °C foi tratado com trietilamina (27,24 mL, 0,196 mol, 2,2 eq). O sal de trietilamina resultante foi claramente insolúvel na reação solvente, um precipitado amarelo espesso se tornando aparente. A mistura foi aquecida a uma temperatura de 50 °C e tratada em porções com cloreto *para*-toluenosulfonil (18,57 g, 0,097 mol, 1,1 eq). O precipitado amarelo foi rapidamente substituído por uma solução laranja / marrom escura. A agitação a 50 °C continuou por mais 3,5 horas, após cujo tempo a análise de LC-MS e TLC (1:1 EtOAc:iso-hexano) indicou uma reação completa. A mistura da reação foi resfriada a 22 °C e reduzida *in vacuo* para render um sólido marrom claro. Isto foi dissolvido em diclorometano (800 mL, 40 volumes) e lavada duas vezes com 1,2-M ácido hidrocloreídrico aquoso. A fração orgânica foi resfriada sobre sulfato de magnésio e reduzida *in vacuo* para produzir um sólido com cor de creme. A trituração com tolueno foi eficaz na remoção do excesso de cloreto de tosil, para render o produto tosilato necessário (composto 13) como um sólido branco sujo. A secagem a 40 °C deixou 22,33 g (65 % de rendimento).

(S)-{6-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)OXIMETIL}PIRIDIN-2-ILMETILAMINO}-4-(5-METIL-2-FURIL)-5-NITROPIRIMIDINA-2-AMINA

[107] A solução agitada de 4-(5-metil-2-furil)-5-nitro-6-(*p*-toluenosulfoniloxi)pirimidina-2-amina (13) (26,3 g, 0,067 mol) em dimetoxietano seco (1100 mL, 40 volumes) em um frasco vedado, seco por chamas, de três

gargalos foi tratado com uma solução de (S)-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)-2-piridinametanamina em DME seco (16,72 g, 0,080 mol, 1,2 eq). Esta solução foi subsequentemente tratada com trietilamina (27,96 mL, 0,201 mol, 3 eq) e aquecida a uma temperatura de 50 °C. Após 18 horas, a análise LC-MS indicou a reação como sendo ca. 90 % completa (TLC (1:1 EtOAc : iso-hexano) indicou um material de partida residual - outro acréscimo de trietilamina e maior tempo de reação não direcionaram a reação ainda mais). A mistura da reação foi resfriada a 22 °C e despejada em 1,25 M HCl(aq) (1200 mL). A esta, acetato de etila (1000 mL) foi adicionado e a mistura agitada vigorosamente por 15 min. A fase aquosa foi separada e neutralizada utilizando 2 M de solução aquosa de carbonato de sódio. O precipitado amarelo brilhante resultante foi filtrado, lavado com água e seco a 40 °C. Este método rendeu 24,61 g (86 % de rendimento) do produto necessário.

(S)-3-{6-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)OXIMETIL}PIRIDIN-2-ILMETIL}-7-(5-METIL-2-FURIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-ILAMINA

[108] A uma suspensão agitada de (S)-{6-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetilamino}-4-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina (4) (24 g, 0,056 mol.) em etanol (900 mL, 37 volumes), óxido de platino (IV) (cristal, 1,27 g, 0,0056 mol., 10% eq) foi adicionado. O frasco foi completamente evacuado e colocado sob uma atmosfera de hidrogênio. Após 18 horas a 22 °C, a suspensão anterior do material de partida estava agora uma solução escura de triamina (confirmada por TLC e um ¹H NMR cru). A solução foi filtrada por meio de uma almofada de Celite e o filtrado acidificado com c. HCl (30 mL). A solução acídica foi resfriada a 0 °C e tratada de gota em gota com uma solução aquosa de nitrito de sódio (15,46 g, 0,224 mol, 4 eq, 60 mL H₂O). A solução foi agitada a 0 °C por 2 horas. A mistura da reação serviu como base, utilizando bicarbonato de sódio aquoso saturado (pH ca. 8). O solvente de etanol foi removido *in vacuo*, causando a

precipitação do produto da fração aquosa remanescente. O sólido marrom claro foi filtrado e seco a 40 °C. Este método rendeu 20,62 g (90 % de rendimento) do composto do título em ca. 95 % de pureza.

EXEMPLO 1A: S-7-(5-METILFURAN-2-IL)-3-(6-[TETRAHIDROFURAN-3-IL]OXIMETILPIRID-2-ILMETIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-AMINA, SÍNTESE

ALTERNADA

(S)-2-BROMOMETIL-6-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXIMETIL)PIRIDINA

[109] Preparado de 2,6-bis(bromometil)piridina e (S)-tetrahydrofuran-3-ol pelo método de alquilação descrito para a etapa final do Exemplo 32, para fornecer o composto de título (24 %); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,70 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,39 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,67-4,59 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,31-4,26 (1H, m) 3,98-3,81 (4H, m), 2,11-1,99 (2H, m); (M+H)⁺ 272, 274.

(S)-3-{6-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)OXIMETIL}PIRIDIN-2-ILMETIL}-7-(5-METIL-2-FURIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-ILAMINA

[110] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e (S)-2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[111] Mp: 207,4 - 207,8 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3514, 3294, 3170, 2938, 2868, 1631, 1609, 1576, 1540, 1498, 1459 e 1431; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,27 (2H, br s), 7,05 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,74 (2H, s), 4,51 - 4,44 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,76 - 3,61 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,94 - 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 408; Anal. Calculada para C₁₆H₁₅N₇O + 2 HCl + 1,5 H₂O: C, 45,62; H, 4,79; N, 23,27. Encontrado: C, 45,63; H, 4,71; N, 23,14.

(R)-3-{6-(TETRAHIDROFURAN-3-IL)OXIMETIL}PIRIDIN-2-ILMETIL}-7-(5-METIL-2-FURIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-ILAMINA

[112] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-

d]pirimidin-5-ilamina e (R)-2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[113] Mp: 169,7-170,6° C; IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3514, 3294, 3171, 2940, 2867, 1632, 1574, 1540, 1496, 1457 e 1431; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,27 (2H, br s), 7,05 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,74 (2H, s), 4,51 - 4,44 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,76 - 3,61 (4H, m), 2,46 (3H, s), 1,94 - 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 408.

EXEMPLO 1B: S-7-(5-METILFURAN-2-IL)-3-(6-[TETRAHIDROFURAN-3-IL]OXIMETILPIRID-2-ILMETIL)-3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-AMINA, SÍNTESE ALTERNADA
2-CLOROMETILPIRIDINA

[114] 2-Clorometilpiridina HCl (120 g, 0,732 mol, 1 eq) foi dissolvida em 500 mL de água desmineralizada. NaHCO₃ sólido (67,60 g, 0,805 mol, 1,1eq) foi adicionado em pequenas porções e a mistura foi agitada até que a evolução do gás parasse. A base livre foi extraída para 2 x 800 mL de acetato de etila; os extratos combinados foram lavados com 300 mL de salmoura saturada e evaporada para fornecer o composto de título (90,43 g, 97 %) como um óleo vermelho.

(S)-2-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXIMETIL)PIRIDINA

[115] Um frasco de 3 gargalos sob uma linha de nitrogênio foi carregado com THF anidro (600 mL) por meio de uma cânula. NaH (60% de dispersão em óleo mineral, 21,16 g, 0,529 mol, 1,5 eq) foi suspenso no solvente sob agitação vigorosa. (S)-(+)-3-hidroxitetrahydrofuran (34,14 g, 0,388 mol, 1,1 eq) foi adicionado e agitado a uma temperatura ambiente por 30 minutos. 2-Clorometilpiridina (1a; 45,00 g, 0,353 mol, 1 eq) foi adicionada pura e a mistura foi agitada no refluxo por 16 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e temperada com 520 mL de solução de cloreto de amônio aquoso saturado. THF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo aquoso foi extraído com 2 x 800 mL de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com 250 mL de salmoura saturada, secos sobre Na₂SO₄ e

evaporados para secagem. O resíduo oleoso marrom foi retirado em 520 mL de acetonitrila e o óleo mineral restante foi extraído com 330 mL de hexano. A acetonitrila foi evaporada *in vacuo* para deixar um resíduo marrom, rendeu 87%; Tempo de retenção LC-MS 1,22 min; (M+H)⁺ 180.

(S)-2-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXIMETIL)PIRIDINA-1-ÓXIDO

[116] (S)-2-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina (110,33 g, 0,616 mol, 1 eq) foi dissolvido em 900 mL DCM e resfriado em um banho de gelo. 3-Ácido cloroperoxibenzoico (151,77 g, 0,677 mol, 1,1 eq) foi adicionado e a solução foi aquecida em temperatura ambiente e agitado durante toda a noite. K₂CO₃ (85,09 g, 0,616 mol, 1 eq) foi adicionado como um sólido e agitado por 2 horas. O precipitado branco foi filtrado e o bolo do filtro foi lavado com diclorometano. Outra porção de K₂CO₃ (85,09 g, 0,616 mol, 1 eq) foi adicionada ao filtrado e agitado por 3 dias. O sólido branco foi filtrado e o filtrado evaporado para fornecer o composto de título (119,62 g, 99%) como um óleo amarelo; Tempo de retenção LC-MS 1,27 min; (M+H)⁺ 196.

(S)-6-(TETRAHIDROFURAN-3-ILOXIMETIL)PIRIDINA-2-CARBONITRILO

[117] (S)-2-(Tetrahidrofuran-3-iloximetil)piridina-1-óxido (24,08 g, 0,123 mol, 1eq) foi dissolvido em DCM anidroso (400 mL). N,N-Cloreto de dimetilcarbamil (19,89 g, 0,185 mol, 1,5 eq) foi adicionado seguido por cianeto trimetilsilil (18,35 g, 0,185 mol, 1,5 eq). A solução foi agitada a 40 °C por 24 horas (solução se tornou vermelha). A reação foi resfriada à temperatura ambiente, depois a solução aquosa 2 M Na₂CO₃ foi adicionada (80 mL) e agitada durante toda a noite. A emulsão foi filtrada, deixando o precipitado branco para trás. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi evaporada para deixar um óleo marrom. Isto foi dissolvido em acetato de etila (160 mL), solução aquosa 2-M Na₂CO₃ (160 mL) foi adicionada e agitada por 2 horas. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura saturada (30 mL), secada em Na₂SO₄ e evaporada em um óleo marrom; Tempo de retenção LC-MS 1,82 min; (M+H)⁺ 205.

(S)-6-(Tetrahydrofuran-3-iloximetil)-2-piridinametanamina

[118] (S)-6-(Tetrahydrofuran-3-iloximetil)piridina-2-carbonitrilo (0,206 mol, 1 eq) foi adicionado ao borano (1-M em THF, 290 mL, 0,290 mol, 3 eq) a 0 °C sob nitrogênio. A reação foi então aquecida para refluxo por 5 horas, resfriada à temperatura ambiente e temperada com 100 mL de metanol (exotérmico) e evaporado. 2 M de HCl aquoso (310 mL) foi adicionado (pH 1) aos resíduos combinados. Após o tempero, a mistura foi trazida para pH 7 com 5 M NaOH (35 mL). A mistura aquosa foi extraída com 2 x 500 mL de diclorometano. Esses extratos orgânicos foram descartados. A fase aquosa foi trazida para pH 14 com 5-N NaOH (100 mL) e extraída com 2 x 1000 mL DCM. Os extratos orgânicos combinados (da solução alcalina) foram lavados com 100 mL de salmoura saturada, secados com Na₂SO₄ e evaporados para fornecer o composto de título (50,70 g, 39% em 2 etapas) como um óleo de âmbar; Tempo de retenção LC-MS 0,62 min; (M+H)⁺ 205.

EXEMPLO 2: 7-(5-METILFURAN-2-IL)-3-(6-[1-HIDROXI-1-METILETIL]PIRID-2-ILMETIL)-
3H-[1,2,3]TRIAZOLO[4,5-D]PIRIMIDIN-5-AMINA

[119] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina-5-amina e 2-(6-bromometilpiridina-2-il)propan-2-ol pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[120] IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3487, 3335, 3120, 2974, 2926, 1517, 1540, 1491 e 1418; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,74 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,30 (2H, br s), 6,95 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,52 - 6,51 (1H, m), 5,76 (2H, s), 5,15 (1H, s), 2,46 (3H, s), 1,27 (6H, s); (M+H)⁺ 366.

Exemplo 3: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina

[121] Preparado de 2-bromopiridina e ciclopentanona pelo método descrito no Exemplo 10.

2-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-N-óxido

[122] Preparado de 2-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina pelo método descrito acima por exemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,68 - 1,78 (2H, m), 1,96 - 2,06 (4H, m), 2,26 - 2,35 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,24 (1H, dd, J 6,5 Hz, 2,0 Hz), 7,32 - 7,41 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J 6,0 Hz, 1,0 Hz); (M+H)⁺ 180.

6-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-carbonitrilo

[123] Preparado de 2-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-N-óxido pelo método descrito acima por exemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,74 - 1,94 (6H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J 7,5 Hz, 1,5 Hz), 7,72 - 7,80 (2H, m)

6-(1-Hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metanamina

[124] Preparado de 6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-carbonitrilo pelo método descrito no Exemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,48 (2H, s), 1,66 - 1,75 (2H, m), 1,78 - 1,92 (6H, m), 3,83 (2H, s), 5,12 (1H, s), 7,01 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,51 (1H, t, J 8,0 Hz); (M+H)⁺ 194.

N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamido

[125] Preparado de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamido e 6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metanamina pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (0,256 g, 47 %) como um pó creme; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,68 - 1,80 (4H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,04 - 2,12 (2H, m), 4,56 (2H, d, J 5,5 Hz), 5,01 (1H, s), 6,45 (2H, s), 7,11 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,34 (1H, t, J 6,0 Hz), 7,52 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,69 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,19 (1H, s), 9,21 (1H, s); (M+H)⁺ 363.

7-Cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

[126] Preparado de N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclopentil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamido pelo método descrito no Exemplo 10; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,44 - 1,51 (2H, m), 1,55 - 1,62 (2H, m),

1,67 - 1,76 (4H, m), 4,96 (1H, s), 5,78 (2H, s), 7,07 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,54 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,61 (2H, s), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 335.

3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

[127] Preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina pelo método descrito no Exemplo 10.

[128] IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3325, 3203, 2959, 2871, 1537, 1504, 1433, 1325, 1206, 1107, 1026 e 794; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,47 - 1,55 (2H, m), 1,57 - 1,63 (2H, m), 1,67 - 1,76 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,46 (3H, s), 4,97 (1H, s), 5,76 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J 3,5 Hz, 1,0 Hz), 6,98 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,23 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,72 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,0 Hz); (M+H)⁺ 392.

Exemplo 4: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

1-(6-[*tert*-Butildimetilsililoximetil]piridina-2-il)-1-ciclohexanol

[129] Preparado de 6-bromo-O-(*tert*-butildimetilsilil)-2-piridinametanol e ciclohexanona pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (0,49 g, 15 %) como um óleo amarelo; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 0,13 (6H, s), 0,96 (9H, s), 1,61 - 1,91 (10H, m), 4,82 (2H, s), 5,17 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,5 Hz). TLC (Hex:EtOAc (9:1)) R_f = 0.30**

6-(1-Hidroxi-1-ciclohexil)-2-piridinametanol

[130] Preparado de 1-(6-[*tert*-butildimetilsililoximetil]piridina-2-il)-1-ciclohexanol pelo método descrito para a etapa final no Exemplo 27 para fornecer o composto de título (0,35 g, quantitativa) como um óleo amarelo; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,67 - 1,89 (10H, m), 3,73 - 3,77 (1H, m), 4,78 (2H, s), 7,17 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,71 (1H, t, J 7,5 Hz);

(M+H)⁺ 208.

1-(6-Bromometilpiridina-2-il)-1-ciclohexanol

[131] Preparado de 6-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-2-piridinametanol pelo método de brominação descrito no Exemplo 31 para fornecer o composto de título (0,30 g, 44 %) como um óleo amarelo; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,62 - 1,89 (10H, m), 4,55 (2H, s), 4,89 (1H, s), 7,30 (1H, dd, *J* 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,34 (1H, dd, *J* 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,71 (1H, t, *J* 7,5 Hz); (M+H)⁺ 270.

3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]piridina-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina

[132] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-ilamina e 1-(6-bromometilpiridina-2-il)-1-ciclohexanol pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[133] IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3321, 3205, 2931, 2857, 1604, 1573, 1537, 1503, 1433, 1326, 1206 e 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 0,81 - 0,87 (1H, m), 1,02 - 1,15 (1H, m), 1,33 - 1,43 (4H, m), 1,50 - 1,73 (4H, m), 2,46 (3H, s), 4,87 (1H, s), 5,76 (2H, s), 6,51 (1H, dd, *J* 3,5 Hz, 1,0 Hz), 6,95 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,29 (2H, s), 7,53 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 3,5 Hz).

Exemplo 5: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-5-amina

[134] Preparado como no Exemplo 10 de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina e 5-metil-2-ácido furanborônico conforme descrito acima para fornecer o composto de título.

[135] IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3305, 3206, 2956, 1731, 1680, 1622, 1494, 1372, 1226, 1142, 1029 e 792; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,39 (2H, d, *J* 12,5 Hz), 2,09 (2H, dt, *J* 12,5 Hz), 2,45 (3H, s), 3,63 - 3,73 (4H, m), 5,28 (1H, s), 5,97 (2H, s), 6,49 (1H, d, *J* 3,5 Hz), 7,03 (2H, s), 7,11 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,63 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,70 (1H, d, *J* 3,5 Hz), 7,82 (1H, t, *J* 7,5 Hz); (M+H)⁺ 408.

Exemplo 6: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

4-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridina-2-metilamino)-6-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-
amina

[136] Preparado de 6-(5-metil-2-furil)-5-nitro-4-(p-toluenosulfonilo)pirimidina-2-amina e 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina pelo método descrito no exemplo 1 para fornecer o composto de título (0,14 g, 38 %) como um sólido amarelo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,90 (1H, br t), 7,75 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,47 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,34 (2H, br s), 7,21 (1H, d, J 7,7 Hz), 6,90 (1H, d, J 2,9 Hz), 6,27 (1H, d, J 2,9 Hz), 5,71 (1H, br s), 4,78 (2H, d, J 3,9 Hz), 2,59 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,20 (2H, m), 1,89 (2H, m); (M+H)⁺ 397.

3-{6-[1-Hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[137] Preparado de 4-(6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridina-2-metilamino)-6-(5-metil-2-furil)-5-nitropirimidina-2-amina pelo método descrito no Exemplo 1 para fornecer o composto de título (0,05 g, 38 %) como um sólido bege.

[138] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,36 - 1,44 (1H, m), 1,61 - 1,69 (1H, m), 2,03 - 2,10 (2H, m), 2,19 - 2,25 (2H, m), 2,46 (3H, s), 5,62 (1H, s), 5,81 (2H, s), 6,51 (1H, d, J 2,5 Hz), 7,08 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 (2H, b), 7,44 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J 3,5 Hz); (M+H)⁺ 378.

Exemplo 7: S-7-fenil-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

N-[2-Amino-4-cloro-6-([6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il]formamido

[139] A mistura of *N*-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamido (17,24 g, 82,46 mmol), 6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetilamina (18,89 g, 90,70 mmol) e trietilamina (12,64 mL, 90,70 mmol) em propan-2-ol (165

mL) foi aquecido em refluxo por 2 horas, resfriada e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com propan-2-ol frio e seco para fornecer o composto de título (22,66 g, 73 %) como um sólido cor de rosa; Tempo de retenção LC-MS 1,46 min, (M+H)⁺ 379.

6-cloro-N⁴-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}pirimidina-2,4,5-triamina

[140] A mistura de *N*-[2-amino-4-cloro-6-({6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-amino)pirimidin-5-il]formamido (10,00 g, 26,40 mmol) e ácido hidrocloreídrico (6 M, 22 mL) em EtOH (100 mL) foi aquecido em refluxo por 15 horas, resfriado, basificado com hidróxido de sódio aquoso (5 M, 50 mL) e concentrado *in vacuo* para remover o EtOH. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (x2) e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura saturada, seca (Na₂SO₄) e concentrada *in vacuo* para fornecer o composto de título (8,09 g, 87%) como um sólido cor de rosa; Tempo de retenção LC-MS 1,52 min; (M+H)⁺ 351.

7-Cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[141] A solução de 6-cloro-N⁴-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}pirimidina-2,4,5-triamina (8,09 g, 23,06 mmol) em EtOH (85 mL) e ácido acético glacial (21 mL) a 0 °C, foi tratado com uma solução de nitrito de sódio (2,07 g, 29,979 mmol) em água (5,3 mL), agitado a 0 °C por 1 hora e o precipitado resultante foi filtrado, lavado com EtOH (85 mL) e seco para fornecer o composto de título (5,82 g, 70 %) como um sólido branco sujo; Tempo de retenção LC-MS 1,94 min, (M+H)⁺ 362.

7-Fenil-3-[6-(tetrahydro-furan-3-iloximetil)piridin-2-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[142] Isto foi preparado de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e ácido

fenilborônico pelo método do Exemplo 13 para fornecer 0,060 g (68 %).

[143] NMR δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 8,77 - 8,74 (2H, m), 7,79 (1H, t, J 8 Hz), 7,67 - 7,63 (3H, m), 7,35 (1H, d, J 8 Hz), 7,33 (2H, br s), 7,08 (1H, d, J 8 Hz), 5,79 (2H, s), 4,49 - 4,47 (2H, m), 4,23 - 4,20 (1H, m), 3,75 - 3,61 (4H, m) e 1,93 - 1,89 (2H, m); Tempo de retenção LC-MS 2,28 min; $(M+H)^+$ 404.

Exemplo 8: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[144] Preparado conforme descrito no Exemplo 20 de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (0,25 g, 0,78 mmol) e 3 ácido fenilborônico (0,11 g, 0,93 mmol) para fornecer o composto de título (48 mg, 17%) como um pó branco.

[145] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,76 (2H, m), 7,73 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,62 (3H, m), 7,55 (1H, d, J 4,3 Hz), 7,30 (2H, br s), 6,98 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,80 (2H, s), 5,12 (1H, s), 1,26 (6H, s); Tempo de retenção LC-MS 2,26 min; $(M+H)^+$ 362.

Exemplo 9: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[146] Preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina pelo método descrito no Exemplo 10.

[147] IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3316, 3200, 2963, 1740, 1602, 1505, 1429, 1236, 1010 e 772. NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,41 - 1,51 (2H, m), 1,55 - 1,62 (2H, m), 1,64 - 1,73 (2H, m), 1,76 - 1,83 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,81 (2H, s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,26 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,62 - 7,67 (3H, m), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz).

Exemplo 10: 7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina

[148] Em uma solução agitada, resfriada de 2-bromopiridina (5 g, 31,65 mmol) em THF (75 mL) a -78 °C foi adicionado n-butil lítio (2,5 M em

hexanos, 12,66 mL, 31,65 mmol) de gota em gota e a solução agitada a -78 °C por 10 minutos. Após este tempo, tetrahydro-4H-piran-4-ona (3,49 g, 34,81 mmol) foi adicionado, a reação aquecida em temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. A reação foi então temperada com solução de cloreto de amônio aquoso saturado e o THF removido *in vacuo*. A fase aquosa resultante foi duas vezes extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas secas (sulfato de magnésio) e filtradas. Após a concentração *in vacuo*, a purificação por cromatografia por coluna (SiO₂, eluindo com 2:1 hexanos:acetato de etila) forneceu um resíduo que foi triturado de hexano para produzir o composto de título (3,47 g, 61 %) como um sólido branco; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,49 (1H, m), 7,81 (1H, td, *J* 7,8 Hz, 1,8 Hz), 7,68 (1H, m), 7,25 (1H, ddd, *J* 7,5 Hz, 4,9 Hz, 1,1 Hz), 3,85 (4H, m), 3,30 (1H, m), 2,30 (2H, td, *J* 13,3 Hz, 5,3 Hz), 1,54 (1H, dd, *J* 13,8 Hz, 1,9 Hz); Tempo de retenção LC-MS 0,51 min, (M+H)⁺ 180.

2-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-N-óxido

[149] Em uma solução agitada de 2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina (2,08 g, 11,6 mmol) em diclorometano (100 mL) foi adicionado, com agitação, *m*-CPBA (77 %, 2,86 g, 12,76 mmol) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante toda a noite. Após este tempo, carbonato de potássio (1,62 g, 11,60 mmol) foi adicionado, a reação agitada por duas horas e a mistura filtrada. Outra parte de carbonato de potássio (1,62 g, 11,60 mmol) foi adicionada ao filtrado e a mistura novamente agitada por duas horas. Após a filtração e concentração *in vacuo*, o *N*-óxido foi obtido como um sólido marrom claro (2,28 g, quant.) e utilizado sem outra purificação; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,33 (1H, dd, *J* 6,3 Hz, 1,1 Hz), 7,65 (1H, dd, *J* 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,52 (1H, td, *J* 7,9 Hz, 1,3 Hz), 7,44 (1H, td, *J* 7,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, br s), 3,78 (4H, m), 2,23 (2H, td, *J* 12,5 Hz, 5,1 Hz), 1,80 (1H, d, *J* 11,4 Hz); Tempo de retenção LC-MS 0,99 min, (M+H)⁺ 196.

6-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-carbonitrilo

[150] Em uma solução agitada de 2-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-N-óxido (3,69 g, 18,91 mmol) em diclorometano anidroso foi adicionado cloreto de dimetilcarbamoil (3,05 g, 28,4 mmol) e trimetilsililcianoeto (2,82 g, 28,4 mmol). A mistura foi agitada por sessenta horas a 40 °C, após cujo tempo outras partes do cloreto de carbamoil dimetil (3,05 g, 28,4 mmol) e trimetilsililcianoeto (2,82 g, 28,4 mmol) foram adicionados. Após a agitação a 40 °C por mais 24 horas, a solução de carbonato de sódio (50 mL, 2 M solução aquosa) foi adicionado e a mistura agitada durante toda a noite. A mistura resultante foi filtrada e as camadas particionadas. A solução de carbonato de sódio (50 mL, 2 M solução aquosa) foi novamente adicionada à fase orgânica e agitada durante toda a noite. Após a separação das fases, a camada orgânica foi despressurizada em temperatura ambiente para fornecer o composto de título como um óleo marrom que foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação; Tempo de retenção LC-MS 1,62 min, (M+H)⁺ 205.

6-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-metanamina

[151] 6-(4-Hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-carbonitrilo (ca. 18.9 mmol) foi dissolvido em THF anidroso (80 mL) e a solução 1 M de BH₃ em THF (95 mL, 95 mmol) adicionada. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas, depois temperada com metanol. A solução foi ajustada para pH 1 pelo acréscimo de 2 N de solução de ácido hidrocloreídrico e depois neutralizada para pH 5 com uma solução 5 N de hidróxido de sódio. A extração com diclorometano foi acompanhada pelo acréscimo de mais 2 N de hidróxido de sódio à fase aquosa até que o pH atingisse 14. Esta fase foi extraída duas vezes com diclorometano e esses extratos combinados foram evaporados para fornecer uma goma amarela. Os extratos aquosos foram acidificados com 2 N ácido hidrocloreídrico e concentrado para secagem, para render um resíduo branco. Três triturações deste resíduo com metanol e concentração dos fluidos

metanólicos renderam um segundo grupo de goma amarela. A secagem *in vacuo* produziu o composto de título (2,51 g, 64 %) como um sólido amarelo espumoso; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,53 (1H, br s), 7,85 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 5,75 (1H, s), 3,72 (4H, m), 3,16 (2H, s), 2,29 (2H, m), 1,42 (1H, d, *J* 12,3 Hz); Tempo de retenção LC-MS 0,43 min, (M+H)⁺ 209.

7-Cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina

[152] Preparado de 2-amino-4,6-dicloro-5-formilaminopirimidina (1,77 g, 8,55 mmol) e 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)piridina-2-metanamina (1,96 g, 9,71 mmol) pelo método descrito na referência do exemplo 1 para fornecer o composto de título (0,42 g, 14 %) como um pó marrom; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,77 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,65 (2H, br s), 7,56 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 5,77 (2H, s), 5,19 (1H, s), 3,63 (4H, m), 1,90 (2H, m), 1,31 (2H, d, *J* 11,9 Hz); Tempo de retenção LC-MS 1,83 min, (M+H)⁺ 362.

3-(6-[4-Hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-7-fenil-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina

[153] A solução de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina (0,10 g, 0,27 mmol) e ácido fenilborônico (0,05 g, 0,41 mmol) e fosfato de potássio (0,12 g, 0,55 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) foi desgasificada por pulverização com nitrogênio. Tetrakis trifenilfosfino paládio (16 mg) foi então adicionado, a solução desgasificada novamente e a mistura resultante aquecida a 100 °C por sete horas. A mistura foi então concentrada ao Isolute-HM *in vacuo*, purificada por cromatografia por coluna (sílica, eluindo com 3:1 acetato de etila:hexano e acetato de etila puro) e triturada com éter dietil para fornecer o composto de título (41 mg, 37%) como um sólido bege claro.

[154] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,76 (2H, m), 7,77 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,64 (3H, m), 7,57 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,31 (2H, br s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,81 (2H, s), 5,20 (1H, s), 3,60 (4H, m), 1,97 (2H, m), 1,33 (2H, d, J 12,0 Hz); Tempo de retenção LC-MS 2,17 min; (M+H)⁺ 404.

Exemplo 11: 7-fenil-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina-2-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina

[155] Preparado de 2-bromopiridina e ciclobutanona pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (7,62 g, quantitativo) como um óleo laranja; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,54 (1H, m), 7,75 (1H, td, J 7,6, 1,7 Hz), 7,59 (1H, m), 7,22 (1H, m), 5,70 (1H, s), 2,58 (2H, m), 2,23 (2H, m), 1,91 (2H, m); (M+H)⁺ 151.

2-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-N-óxido

[156] Preparado de 2-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título como um óleo amarelo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,36 (1H, dd, J 6,3, 1,1 Hz), 8,31 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J 8,1, 2,1 Hz), 7,50 (1H, td, J 8,7, 1,1 Hz), 7,44 (1H, m), 6,84 (1H, s), 2,51 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,94 (2H, m); (M+H)⁺ 167.

6-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-carbonitrilo

[157] Preparado de 2-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-N-óxido pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (1,66 g, 21 %); NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,02 (1H, app t, J 8,0 Hz), 7,89 (1H, d, J 2,7 Hz), 7,87 (1H, dd, J 3,0, 0,9 Hz), 5,96 (1H, s), 2,54 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,79 (1H, m); (M+H)⁺ 177.

6-(1-Hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina

[158] Preparado de 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-carbonitrilo pelo método descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (0,87 g, 53 %) como um óleo amarelo; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,68 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,25 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,73 (1H,

s), 3,82 (2H, s), 2,55 (2H, m), 2,22 (2H, m), 1,83 (2H, m); (M+H)⁺ 181.

N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamido

[159] Preparado de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamido e 6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metanamina pelo método descrito no Exemplo 7 para fornecer o composto de título (0,92 g, 85 %) como um sólido laranja; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 9,77 (1H, s), 9,22 (1H, s), 7,70 (1H, t, *J* 7,7 Hz), 7,65 (2H, br s), 7,57 (1H, d, *J* 9,7 Hz), 7,37 (1H, t, *J* 5,7 Hz), 7,14 (1H, d, *J* 7,7 Hz), 5,66 (1H, s), 5,40 (2H, d, *J* 5,7 Hz), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,81 (1H, m); (M+H)⁺ 350.

7-Cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[160] Preparado de N-(2-amino-6-cloro-4-[6-(1-hidroxi-1-ciclobutil)piridina-2-metilamino]pirimidin-5-il)formamido pelo método descrito no Exemplo 7 para fornecer o composto de título (0,12 g, 66 %) como um sólido laranja; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,74 (1H, t, *J* 7,8 Hz), 7,60 (2H, br s), 7,43 (1H, d, *J* 7,8 Hz), 7,15 (1H, d, *J* 7,6 Hz), 5,83 (2H, s), 5,62 (1H, s), 2,12 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,64 (1H, m), 1,29 (1H, m); (M+H)⁺ 332.

3-{6-[1-Hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-7-fenil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[161] Preparado de 7-cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e ácido fenilborônico pelo método descrito no Exemplo 7 para fornecer o composto de título (0.03 g).

[162] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,32 - 1,39 (1H, m), 1,59 - 1,66 (1H, m), 2,01 - 2,09 (2H, m), 2,18 - 2,24 (2H, m), 5,62 (1H, s), 5,87 (2H, s), 7,10 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,25 (2H, b), 7,43 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,62 - 7,66

(3H, m), 7,74 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,74 - 8,77 (2H, m); (M+H)⁺ 374.

Exemplo 12: 7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[163] O composto de título foi preparado de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e o ácido arilborônico apropriado pelo método descrito no exemplo de referência 1.

[164] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 8,75 (2H, m), 8,35 (2H, br s), 7,78 (1H, t, J 6,9 Hz), 7,64 (2H, m), 7,34 (2H, br s), 7,04 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,78 (2H, s), 4,43 (2H, s), 3,37 (3H, s); Tempo de retenção LC-MS 2,25 min; (M+H)⁺ 348.

Exemplo 13: S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[165] A solução de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,100 g, 0,276 mmol) e 3-ácido metoxifenilborônico (0,084 g, 0,55 mmol) em 1,4-dioxano (4 mL) e salmoura saturada (1 mL) foi desgaseificada com nitrogênio, tratada com Tetrakis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,016 g, 0,014 mmol), aquecida a 90 °C por 6,5 horas, depois particionada entre água e EtOAc. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída novamente com EtOAc, o extrato orgânico combinado foi seco (Na₂SO₄), concentrado *in vacuo* e o sólido marrom resultante (0,150 g) purificado por LC-MS semi-preparado para fornecer o composto de título (0,052 g, 43 %) como um sólido branco sujo.

[166] NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,39 (1H, dt, J 7,5, 1 Hz), 8,30 (1H, dd, J 2,5, 0,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,65 - 7,53 (3H, m), 7,37 (2H, br s), 7,24 (1H, ddd, J 8,5, 2,5, 1 Hz), 7,09 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,78 (2H, S), 4,47 (2H, s), 4,23 - 4,19 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,76 - 3,60 (4H, m) e 1,93

- 1,88 (2H, m); Tempo de retenção LC-MS 2,32 min; (M+H)⁺ 434.

Exemplo 14: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-Bromometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

[167] Em uma solução de 2-hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,1 g, 30,5 mmol) em diclorometano (300 mL) foi adicionado tetrabrometo de carbono (8,81 g, 33,6 mmol) e trifenilfosfina (11,14 g, 33,6 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante toda a noite, depois despejada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada, concentrada na secagem e purificada por cromatografia por coluna, eluindo com um gradiente de hexano a 3:1 hexano:acetato de etila. O composto de título (5,21 g, 74 %) foi obtido como um óleo incolor; Tempo de retenção LC-MS 2,08 min, (M+H)⁺ 230, 232

2-Azidometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

[168] 2-Bromometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (7,61 g, 33 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (100 mL) e azida de sódio (2,6 g, 39,7 mmol) adicionada. Após a agitação, a mistura resultante durante toda a noite em temperatura ambiente, a reação foi despejada no diclorometano e lavada bem com água. A camada orgânica foi seca (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado para secagem. O óleo amarelo resultante (5,88 g, 93%) foi utilizado sem outra purificação; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,70 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 4,82 (1H, br s), 4,42 (2H, s), 1,51 (6H, s); Tempo de retenção LC-MS 2,06 min, (M+H)⁺ 193.

6-(1-Hidroxi-1-metiletil)piridina-2-metanamina

[169] 2-Azidometil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,88g, 30,6 mmol) foi dissolvido em metanol (100 mL) e paládio (5% w/w em carbono) adicionado. A suspensão foi suavemente agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante toda a noite, filtrada por celite e concentrada para secagem

para fornecer 4,61 g (90%) da amina como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,63 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J 7,6 Hz), 3,93 (2H, s), 1,49 (6H, s) ; Tempo de retenção LC-MS 0,42 min, $(M+H)^+$ 167.

7-Cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-
d]pirimidin-2-amina

[170] A solução de 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina-2-metanamina (2,5 g, 15,0 mmol), 2-amino-4,6-dicloro-5-formilarninopirimidina (3,12 g, 15,0 mmol) e trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) em álcool isopropílico (35 mL) foi aquecida a 90 °C por quatro horas, depois resfriada a 0 °C e despejada em água gelada. Esta mistura foi filtrada e os fluidos concentrados na secagem. Os sólidos resultantes foram dissolvidos novamente em etanol (35 mL) e ácido hidrocloreídrico concentrado (12 M, 2,5 mL, 30 mmol) adicionado. Esta mistura foi então aquecida a 90 °C por duas horas antes de resfriar novamente a 0 °C. Uma solução de nitrito de sódio (1,24 g, 18 mmol) em água (2,5 mL) foi adicionada de gota em gota e a mistura agitada a 0 °C por 30 minutos. Após despejar em uma solução de bicarbonato de sódio gelada e saturada e após a remoção do etanol residual *in vacuo* seguida pela filtração e secagem *in vacuo*, o composto de título (2,25 g, 47 %) foi obtido como um pó marrom / vermelho; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,66 (1H, t, J 7,7 Hz), 7,28 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,02 (1H, d, J 7,7 Hz), 5,77 (2H, d), 5,45 (2H, br s), 1,47 (6H, s); Tempo de retenção LC-MS 1,89 min, $(M+H)^+$ 320.

3-(6-[1-Hidroxi-1-metiletil]piridin-2-ilmetil)-7-(3-metoxifenil)-3H-
[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina

[171] Preparado conforme descrito no Exemplo 20 de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina e 3-ácido metoxifenilborônico (0,08 g, 0,56 mmol) para fornecer o composto de título (68 mg, 37 %) como um sólido amarelo.

[172] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 8,49 (1H, d, J 7,7 Hz), 8,38 (1H,

br s), 7,64 (1H, t, 8,0 Hz), 7,47 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J 7,9 Hz, 3,4 Hz), 6,99 (1H, d, J 7,7 Hz) 5,84 (2H, s), 5,45 (2H, br s), 3,93 (2H, s), 1,49 (6H, s); Tempo de retenção LC-MS 2,27 min; (M+H)⁺ 392.

Exemplo 15: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[173] Preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina pelo método descrito acima no Exemplo 10.

[174] IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3375, 3187, 2954, 1602, 1522, 1219, 1017 e 793; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,42 - 1,52 (2H, m), 1,57 - 1,84 (6H, m), 3,88 (3H, s), 4,96 (1H, s), 5,81 (2H, s), 7,02 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 - 7,28 (3H, m), 7,54 - 7,58 (2H, m), 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 8,29 - 8,30 (1H, m), 8,38 (1H, dt, J 8,0, 1,5 Hz); (M+H)⁺ 418.

Exemplo 16: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[175] Preparado de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina e 3-ácido metoxifenilborônico (0,08 g, 0,55 mmol) conforme descrito no Exemplo 10 para fornecer o composto de título (45 mg, 38 %) como um sólido.

[176] NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 8,40 (1H, dt, J 7,9, 1,1 Hz), 8,30 (1H, m), 7,77 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,56 (2H, t, J 8,1 Hz), 7,31 (2H, br s), 7,24 (1H, m), 7,02 (1H, d, J 7,2 Hz), 5,81 (2H, s), 5,43 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,58 (4H, m), 3,41 (2H, m), 1,33 (2H, d, J 12,2 Hz); Tempo de retenção LC-MS 2,18 min; (M+H)⁺ 434.

Exemplo 17: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[177] Preparado de 7-cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 3-ácido metoxifenilborônico pelo método descrito no Exemplo 7 para fornecer o composto de título (0,04 g,

16 %).

[178] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,32 - 1,38 (1H, m), 1,57 - 1,66 (1H, m), 2,01 - 2,09 (2H, m), 2,17 - 2,24 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,63 (1H, s), 5,86 (2H, s), 7,10 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,22 - 7,30 (3H, m), 7,43 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,56 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,74 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,40 (1H, d, J 7,5 Hz); (M+H)⁺ 404.

Exemplo 18: 7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[179] O composto de título foi preparado de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e o ácido arilborônico apropriado pelo método descrito no exemplo de referência 1.

Exemplo 19: S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrathidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[180] Este foi preparado de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 3-ácido cianofenilborônico pelo método do Exemplo 13 para fornecer 0,039 g (33 %).

[181] NMR δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 9,04 (1H, s), 8,14 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,89 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,80 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,50 (2H, br s), 7,36 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,81 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,25 - 4,18 (1H, m), 3,75 - 3,60 (4H, m) e 1,93 - 1,90 (2H, m); Tempo de retenção LC-MS 2,29 min; (M+H)⁺ 429.

Exemplo 20: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[182] A solução de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (0,15 g, 0,47 mmol) e 3-ácido cianofenilborônico (0,08g, 0,56 mmol) em THF (5 mL) e solução de bicarbonato de sódio saturado (0,8 mL) foi desgaseificada sob três ciclos alternativos de vácuo e nitrogênio. Tetrakis trifenilfosfino paládio (50 mg) foi então adicionado,

a solução desgaseificada novamente e a mistura resultante aquecida a 70 °C durante toda a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e carregada diretamente em uma coluna pré-embalada de sílica de 20 g. Ela foi eluída utilizando um gradiente de diclorometano para diclorometano:metanol 95:5 para fornecer um óleo ceroso amarelo, que foi ainda purificado por HPLC preparativo, para fornecer o composto de título (15 mg, 8 %) como um pó amarelo.

[183] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 9,17 (1H, dt, J 8,1, 1,4 Hz), 9,11 (1H, br s), 7,83 (1H, dt, J 7,8, 1,3 Hz), 7,66 (2H, m), 7,28 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,86 (2H, s), 5,40 (2H, br s), 1,48 (6H, s); Tempo de retenção LC-MS 2,25 min; $(M+H)^+$ 387.

Exemplo 21: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[184] Preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina pelo método descrito no Exemplo 10.

[185] IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3323, 2967, 2232, 1732, 1595, 1507, 1436, 1234, 1012 e 794; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,40 - 1,48 (2H, m), 1,55 - 1,81 (6H, m), 4,96 (1H, s), 5,83 (2H, s), 7,04 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,40 (2H, s), 7,55 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,73 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,90 (1H, t, J 8,0 Hz), 8,14 (1H, dt, J 8,0, 1,5 Hz), 9,02 - 9,07 (2H, m); $(M+H)^+$ 413.

Exemplo 22: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[186] Preparado conforme descrito no Exemplo 10 de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]piridina-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina e 3-ácido cianofenilborônico (0,09 g, 0,66 mmol) para fornecer o composto de título (28 mg, 20 %) como um sólido amarelo.

[187] NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 9,06 (2H, m), 8,13 (1H, dt, J 7,8, 1,3 Hz), 7,89 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,78 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,45

(2H br s), 7,05 (1H, d, J 7,6 Hz), 5,83 (2H, s), 5,20 (1H, s), 3,63 (4H, m), 1,95 (2H, td, J 11,4, 4,5 Hz), 1,33 (1H, d, J 12,4 Hz); Tempo de retenção LC-MS 2,16 min; $(M+H)^+$ 429.

Exemplo 23: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidrox ciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[188] Preparado de 7-cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclobutil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 3-ácido cianofenilborônico pelo método descrito no Exemplo 7 para fornecer o composto de título (0,06 g) como um pó branco.

[189] NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,31 -1,39 (1H, m), 1,60 - 1,66 (1H, m), 2,04 - 2,08 (2H, m), 2,17 - 2,26 (2H, m), 5,62 (1H, s), 5,89 (2H, s), 7,15 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,40 - 7,51 (3H, m), 7,75 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,90 (1H, t, J 7,5 Hz), 8,15 (1H, d, J 7,5 Hz), 9,04 - 9,12 (2H, m); $(M+H)^+$ 399.

Exemplo 24: 7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[190] O composto de título foi preparado de 7-cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e o ácido arilborônico apropriado pelo método descrito no exemplo de referência 1.

Exemplo 25: S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[191] Este foi preparado de 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 4-metiltiazolo pelo método do Exemplo 38.

Exemplo 26: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[192] Este é preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e 4-metiltiazolo pelo método do Exemplo 38.

Exemplo 27: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

7-Cloro-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[193] Uma solução de 7-cloro-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,5 g, 1,5 mmol) no THF seco (15 mL) em temperatura ambiente foi tratada com cloreto de trimetilsilil (0,38 mL, 3,0 mmol) depois trietilamina (0,42 mL, 3,0 mmol); agitado a 35 °C durante toda a noite, tratado com quantidades adicionais de cloreto de trimetilsilil (0,19 mL, 1,5 mmol) depois trietilamina (0,21 mL, 1,5 mmol) e agitado a 35 °C por 24 horas. A mistura foi despejada em água (60 mL), extraída com EtOAc (x2), concentrada a vácuo e purificada por cromatografia (SiO₂: isohexano - EtOAc (3:1)) para fornecer o composto de título (0,55 g, 88 %); NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,78 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,59 (2H, br s), 7,43 (1H, d, J 7,8 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,8 Hz), 5,79 (2H, s), 1,68 (7H, m), 1,40 (2H, m), -0,11 (9H, s); (M+H)⁺ 418.

7-(4-Metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[194] Preparado de 7-cloro-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 4-metiltiazolo pelo método descrito no Exemplo 30 para fornecer o composto de título (0,105 g, 20 %); NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,77 (1H, t, J 7,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,44 (1H, d, J 7,9 Hz), 7,35 (2H, br s), 7,14 (1H, d, J 7,4 Hz), 5,82 (2H, s), 2,56 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,40 (3H, m), -0,10 (9H, s); (M+H)⁺ 481.

7-(4-Metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[195] A solução de 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-{6-[1-trimetilsililoxi-1-

ciclopentil]piridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,105 g, 0,22 mmol) em THF (6 mL) foi tratada com fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 0,33 mL, 0,33 mmol), em refluxo por 90 min, resfriada, concentrada a vácuo e particionada entre água e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc e a fase orgânica combinada seca (MgSO₄), concentrada a vácuo, triturada com EtOAc e o sólido filtrado resultante para fornecer o composto de título (0,021 g, 24 %) como um sólido amarelo claro.

NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 1,43 - 1,51 (2H, m), 1,58 - 1,62 (2H, m), 1,67 - 1,73 (2H, m), 1,77 - 1,83 (2H, m), 2,57 (3H, s), 4,97 (1H, s), 5,82 (2H, s), 7,02 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,38 (2H, b), 7,55 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,72 - 7,75 (2H, m); (M+H)⁺ 409.

Exemplo 28: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[196] Este foi preparado de 7-cloro-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e 4-metiltiazolo pelo método do Exemplo 38.

Exemplo 29: 7-[4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[197] Este foi preparado de 7-cloro-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina e 4-metiltiazolo pelo método do Exemplo 38.

Exemplo 30: 7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

N-[2-Amino-4-cloro-6-({6-metoximetil]piridin-2-ilmetil}amino)pirimidin-5-il]formamido

[198] Preparado de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamido (comercialmente disponível) e 6-metoximetilpiridine-2-metanamina pelo método descrito no exemplo de referência 1.

7-Cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[199] Preparado de N-[2-amino-4-cloro-6-({6-metoximetil}piridin-2-ilmetil)amino)pirimidin-5-il]formamido pelo método descrito no exemplo de referência 1 para fornecer o composto de título; Tempo de retenção LC-MS 1,91 min, (M+H)⁺ 306.

3-(6-Metoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(4-metiltiazol-2-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[200] A solução de 4-metiltiazolo (0,15 mL, 1,65 mmol) no THF seco (7,5 mL) foi resfriada a -78 °C sob nitrogênio, tratada com n-BuLi (1,0 mL, 1,65 mmol) e agitada por 30 minutos, depois ZnCl (1-M, 1,65 mL, 1,65 mmol) foi adicionado, e a mistura da reação foi aquecida à temperatura ambiente. 7-Cloro-3-(6-metoximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina (250 mg, 0,825 mmol) foi então adicionada seguido por Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0,04 mmol) e a mistura da reação aquecida em refluxo por 1 hora. A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, temperada com cloreto de amônia e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada a vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia (eluente: EtOAc-heptano 1:1 a 2:1) para fornecer o composto de título (38 mg, 13 %) como um sólido amarelo.

[201] IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3324, 3302, 2921, 1651, 1596, 1519, 1418, 1366, 1257, 1198 e 1112; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,78 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,43 (2H, br s), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J 7,0 Hz), 5,78 (2H, s), 4,42 (2H, s), 3,33 (3H, s) e 2,56 (3H, s); Tempo de retenção LC 1,01 min (50:80); (M+H)⁺ 369.

Exemplo 31: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]-pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

Etil 6-difluorometoximetilpiridina-2-carboxilato

[202] 2,2-Difluoro-2-(fluorosulfonil)ácido acético (495 mL, 4,79

mmol) foi adicionado de gota em gota a uma solução de etil 6-hidroximetilpiridina-2-carboxilato (800 mg, 4,79 mmol) e CuI (91 mg, 0,479 mmol) em MeCN (10 mL) em temperatura ambiente a uma taxa para manter a temperatura interna < 30 °C. A mistura foi agitada por mais 20 min em temperatura ambiente, despejada em salmoura / água e extraída com EtOAc (x3). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados, evaporados e purificados por cromatografia por coluna (4:1 a 2:1, isoexano:EtOAc) para fornecer o composto de título (130 mg, 13 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,01 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,89 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,66 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,41 (1H, t, J 74,0 Hz), 5,14 (2H, s), 4,49 (2H, q, J 7,0 Hz), 1,44 (3H, t, J 7,0 Hz); (M+H)⁺ 232.

6-Difluorometoximetilpiridina-2-metanol

[203] NaBH₄ (377 mg, 9,96 mmol) foi adicionado em uma solução de etil 6-difluorometoximetilpiridina-2-carboxilato (2,30 g, 9,96 mmol) em EtOH (50 mL) a 0 °C, a mistura foi aquecida a 80 °C e agitada por 5 horas. A mistura foi resfriada a 0 °C, temperada com sat. aq. NH₄Cl, concentrada *in vacuo* e particionada entre EtOAc e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer o composto de título (1,50 g, 80 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,73 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,39 (1H, t, J 74,0 Hz), 5,02 (2H, s), 4,76 (2H, s); (M+H)⁺ 190.

2-Bromometil-6-difluorometoximetilpiridina

[204] Preparado de 6-difluorometoximetilpiridina-2-metanol pelo método de brominação descrito no Exemplo 36 para fornecer o composto de título (52 %); NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,74 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J 8,0 Hz), 6,40 (1H, t, J 74,0 Hz), 5,01 (2H, s), 4,53 (2H, s); (M+H)⁺ 252, 254

3-(6-Difluorometoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[205] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 2-bromometil-6-difluorometoximetilpiridina pelo método

de alquilação descrito no Exemplo 36.

[206] Mp: 194,8 - 195,1 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3512, 3295, 3172, 1632, 1574, 1499, 1464, 1436 e 1417; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, *J* 3,5 Hz), 7,84 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,31 (2H, br s), 7,10 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,81 (1H, t, *J* 75,8 Hz), 6,52 (1H, m), 5,76 (2, s), 4,92 (2H, s), 2,46 (3H, s); (M+H)⁺ 388; Anal. Calculada para C₁₇H₁₅N₇O₂F₂: C, 52,17; H, 3,90; N, 25,30. Encontrada: C, 52,69; H, 3,97; N, 25,19.

Exemplo 32: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-etoxietoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
3-(6-Bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[207] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 2,6-bis(bromometil)piridina pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 2,46 (3H, s), 4,64 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,50 (1H, d, *J* 3,5 Hz), 7,04 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,31 (2H, s); 7,49 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,80 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7:88 (1H, d, *J* 3,5 Hz). TLC (Hexano:EtOAc (1:1)) R_f = 0.28**

3-(6-Etoxietoximetilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[208] A solução de 2-etoxietanol (242 μ l, 2,5 mmol) em THF anidroso (15 mL) foi resfriada a 0 °C e tratada com NaH (100 mg, 2,5 mmol). A reação foi agitada a 0 °C por 10 minutos, depois tratada com 3-(6-bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (100 mg, 0,25 mmol), agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi temperada com NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas *in vacuo*. O sólido resultante foi suspenso em MeOH (10 mL) e tratado com 4M HCl em dioxano (2mL), a mistura da reação foi então diluída com dietil éter (40 mL) e o sólido

resultante isolado por filtração para fornecer o produto (34 mg, 31%) como um sólido amarelo.

[209] IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3519, 3296, 3177, 2877, 1625, 1574, 1499, 1433, 1322, 1228, 1112, 1023, 958 e 767; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 1,09 (3H, t, *J* 7,0 Hz), 2,46 (3H, s), 3,42 (2H, q, *J* 7,0 Hz), 3,50 (2H, dd, *J* 5,5 Hz, 3,0 Hz), 3,58 (2H, dd, *J* 5,5 Hz, 4,0 Hz), 4,51 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,51 (1H, dd, *J* 3,5 Hz, 1,0 Hz), 7,03 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,29 (2H, s), 7,36 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,88 (1H, d, *J* 3,5 Hz).

Exemplo 33: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-2-ilmetil]oximetilpiridin-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

2-Bromometil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridina

[210] Preparado de 2,6-bis(bromometil)piridina e (RS)-tetrahydrofuran-2-metanol pelo método de alquilação descrito na etapa final do Exemplo 32 para fornecer o composto de título (19 %); NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,70 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,42 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,33 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 4,73 - 4,65 (2H, m), 4,52 (2H, s), 4,17 - 4,10 (1H, m), 3,93 - 3,87 (1H, m), 3,82 - 3,77 (1H, m), 3,62 - 3,55 (2H, m), 2,03 - 1,85 (3H, m), 1,71 - 1,62 (1H, m); (M+H)⁺ 286, 288.

(RS)-3-{6-(Tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[211] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 2-bromometil-6-(tetrahydrofuran-2-ilmetoximetil)piridina pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[212] Mp: 154,2 - 154,5 °C; IR $\nu_{\max}$ (DR)/cm⁻¹ 3334, 3188, 2871, 1738, 1652, 1600 e 1419; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, *J* 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, *J* 8,0 Hz), 7,36 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 7,29 (2H, br s), 7,04 (1H, d, *J* 8,0 Hz), 6,53 - 6,51 (1H, m), 5,73 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,98 - 3,93 (1H, m), 3,74 - 3,68 (1H, m), 3,64 - 3,58 (1H, m), 3,45 - 3,43 (2H, m), 2,46 (3H, s), 1,91 - 1,71 (3H, m), 1,56 - 1,48 (1H, m); (M+H)⁺ 422.

Exemplo 34: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-Bromometil-6-(tetrahidrofuran-3-ilmetoximetil)piridina

[213] Preparado de 2,6-bis(bromometil)piridina e (RS)-tetrahidrofuran-3-metanol pelo método de alquilação descrito para a etapa final do Exemplo 32 para fornecer o composto de título (37 %); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,70 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,37 - 7,33 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,53 (2H, s), 3,89 - 3,82 (2H, m), 3,77 - 3,72 (1H, m), 3,65 - 3,61 (1H, m), 3,56 - 3,46 (1H, m), 2,66 - 2,56 (1H, m), 2,09 - 1,99 (1H, m), 1,69 - 1,60 (1H, m); $(M+H)^+$ 286, 288.

(RS)-3-{6-(Tetrahidrofuran-3-ilmetoximetil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[214] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 2-bromometil-6-(tetrahidrofuran-3-ilmetoximetil)piridina pelo método de alquilação descrito no exemplo 36.

[215] Mp: 168,7 - 168,9 °C; IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3514, 3293, 3171, 2935, 2860, 1610, 1575, 1498 e 1434; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,34 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,28 (2H, br s), 7,06 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J 3,5, 1,0 Hz), 5,73 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,71 - 3,55 (3H, m), 3,44 - 3,33 (3H, m), 2,51 - 2,41 (1H, m), 2,46 (3H, s), 1,93 - 1,84 (1H, m), 1,54 - 1,45 (1H, m); $(M+H)^+$ 422.

Exemplo 35: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietioxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-Bromometil-6-(isopropiloxietoximetil)piridina

[216] Preparado de 2,6-bis(bromometil)piridina e 2-(isopropiloxi)etanol pelo método de alquilação descrito para a etapa final do Exemplo 32 para fornecer o composto de título (28 %); NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,69 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,43 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,33 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,69 (2H, s), 4,53 (2H, s), 3,73 - 3,69 (2H, m), 3,68 - 3,58 (3H, m), 1,18 (6H, d, J 6,0

Hz); (M+H)⁺ 288, 290.

3-{6-(Isopropiloxietoximetil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[217] Preparado de 7-(5-metil-2-furil)-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e 2-bromometil-6-(isopropiloxietoximetil)piridina pelo método de alquilação descrito no Exemplo 36.

[218] Mp: 127,4 - 127,6 °C; IR ν_{max} (DR)/cm⁻¹ 3484, 3326, 3210, 2968, 2869, 1640, 1569, 1541, 1512, 1438 e 1416; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, J 3,5 Hz), 7,78 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,28 (2H, br s), 7,03 (1H, d, J 7,5 Hz), 6,51 (1H, dd, J 3,5, 1,0 Hz), 5,73 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,58 - 3,47 (5H, m), 2,46 (3H, s), 1,06 (6H, d, J 6,0 Hz); (M+H)⁺ 424.

Exemplo 36: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletinoximetilpirid-2-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina
2-Hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-memiletil)piridina

[219] Brometo de metilmagnésio (1,0 M em tolueno/THF 3:1, 19,7 mL, 27,6 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução agitada de metil 2-(hidroximetil)piridina-2-carboxilato (1,0 g, 5,52 mmol) em THF (15 mL) a 0 °C, a mistura foi deixada para aquecer em temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A mistura da reação foi temperada com NH₄Cl aq, particionada entre EtOAc e sat aq NH₄Cl, a porção orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. Este resíduo foi purificado por cromatografia por coluna (1:1, EtOAc:isohexano) para fornecer o composto de título (530 mg, 58%) como um óleo incolor; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 7,72 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,32 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,19 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,79 (2H, s), 4,42 (1H, br s), 3,18 (1H, br s), 1,57 (6H, s); (M+H)⁺ 168.

2-tert-Butildimetilsililoximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina

[220] Imidazol (2,27 g, 33,3 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-hidroximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (5,30 g, 31,7 mmol) e

tert-butildimetilsililcloreto (5,02 g, 33,3 mmol) em DMF (70 mL) e a mistura foi agitada por 16 horas em temperatura ambiente. A mistura foi despejada em água, extraída com EtOAc, a porção orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer o composto de título (8,19 g, 92 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,74 - 7,70 (1H, m), 7,40 - 7,38 (1H, m), 7,20 - 7,18 (1H, m), 5,34 (1H, s), 4,83 (2H, s), 1,52 (6H, s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s); (M+H)⁺ 282.

2-*tert*-Butildimetilsililoximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

[221] NaH (285 mg, 7,12 mmol) foi adicionado de porção em porção a uma solução agitada de 2-*tert*-butildimetilsililoximetil-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina (2,0 g, 7,12 mmol) em DMF (30 mL) em temperatura ambiente. Após 20 min, iodeto de metila (1,33 mL, 21,4 mmol) foi adicionado, a mistura foi aquecida a 50 °C e agitada por 16 horas nesta temperatura. A mistura foi despejada em água, extraída em EtOAc (x3), os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados, evaporados e o resíduo purificado por cromatografia por coluna (20:1 a 10:1, isohexano:EtOAc) para fornecer o composto de título (1,20 g, 57 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,69 - 7,65 (1H, m), 7,38 - 7,34 (2H, m), 4,81 (2H, s), 3,15 (3H, s), 1,53 (6H, s), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

2-Hidroximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

[222] A solução de 2-*tert*-butildimetilsililoximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (1,20 g, 4,08 mmol) em AcOH (45 mL), THF (15 mL) e H₂O (15 mL) foi agitada por 48 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido *in vacuo*, o resíduo foi particionado entre DCM e sat aq NaHCO₃, a porção orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer o composto de título (740 mg, 100 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,70 - 7,66 (1H, m), 7,48 - 7,45 (1H, m), 7,07 - 7,04 (1H, m), 4,74 (2H, d, *J* 5,0 Hz), 4,14 (1H, t, *J* 5,0 Hz), 3,18 (3H, s), 1,57 (6H, s).

2-Bromometil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina

[223] Tetrabrometo de carbono (1,59 g, 4,80 mmol) foi adicionado de porção em porção em uma solução agitada de 2-hidroximetil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (724 mg, 4,00 mmol) e trifenilfosfino (1,15 g, 4,40 mmol) em DCM (50 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora, depois concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia por coluna (20:1 a 5:1 isohexano:EtOAc) para fornecer o composto de título (732 mg, 75 %) como um óleo incolor; NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,69 - 7,65 (1H, m), 7,46 - 7,43 (1H, m), 7,32 - 7,30 (1H, m), 4,55 (2H, s), 3,17 (3H, s), 1,55 (6H, s).

3-{6-(2-Metoxi-2-propil)piridin-2-ilmetil}-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[224] NaH (100 mg, 2,50 mmol) foi adicionado de porção em porção em uma suspensão agitada de triazol (538 mg, 2,50 mmol) em DMF (10 mL) a 0 °C. Após 15 min 2-bromometil-6-(1-metoxi-1-metiletil)piridina (732 mg, 3,00 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado, a mistura foi deixada para aquecer em temperatura ambiente e agitada por 16 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, o resíduo foi retirado em MeOH e evaporado em sílica antes da purificação por cromatografia por coluna (1:1 a 2:1 EtOAc:isohexano) para fornecer o composto de título (280 mg, 30 %) como um sólido branco sujo.

[225] Mp: 178,0 - 178,5 °C; IR ν_{max} (DR)/ cm^{-1} 3469, 3317, 3175, 2982, 2932, 2825, 1648, 1568, 1512 e 1436; NMR δ_H (400 MHz, DMSO) 7,88 (1H, d, *J* 3,0 Hz), 7,76 (1H, t, *J* 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,24 (2H, br s), 7,02 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 6,52 - 6,50 (1H, m), 5,77 (2H, s), 3,01 (3H, s), 2,46 (3H, s), 1,28 (6H, s); (M+H)⁺ 380.

Exemplo 37: 7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetinoximetilpirid-2-ilmetil]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina

[226] Preparado de 3-(6-bromometilpiridin-2-ilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina e trifluoroetanol pelo método

descrito no Exemplo 32.

[227] IR $\nu_{\max}$ (DR)/ cm^{-1} 3282, 3098, 1954, 1649, 1520, 1463, 1282, 1165, 1029 e 761; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO) 2,46 (3H, s), 4,14 (2H, q, J 9,0 Hz), 4,68 (2H, s), 5,76 (4H, s), 6,52 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,11 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,37 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,84 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,89 (1H, d, J 3,0 Hz).

Exemplo 38: S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetil)pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

[228] A solução de tiazol (0,070 g, 0,822 mmol) em THF seco (8 mL) a -78°C foi tratada com *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 0,39 mL, 0,987 mmol), agitada por 20 min, tratada com uma solução de ZnCl_2 (0,5 M em THF, 2,47 mL) depois aquecida em temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura foi tratada com 7-cloro-3-{6-[(S)-(tetrahydrofuran-3-il)oximetil]piridin-2-ilmetil}-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-ilamina (0,099 g, 0,274 mmol) e Tetrakis(trifenilfosfino) paládio(0) (0,016 g, 0,014 mmol), aquecida em refluxo por 5 horas, resfriada, concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia (SiO_2 ; EtOAc) para fornecer o composto de título (0,024 g, 21 %) como um sólido.

[229] NMR δ_{H} (400 MHz, d_6 -DMSO) 8,28 (1H, d, J 3,0 Hz), 8,17 (1H, d, J 3,0 Hz), 7,79 (1H, t, J 8,0 Hz), 7,50 (2H, br s), 7,35 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J 8,0 Hz), 5,78 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,22 - 4,19 (1H, m), 3,75 - 3,60 (4H, m) e 1,99 - 1,88 (2H, m); Tempo de retenção LC-MS 1,89 min; $(\text{M}+\text{H})^+$ 411.

[230] O exemplo a seguir não forma uma parte da invenção.

Exemplo de referência 1: 7-fenil-3-(6-[2-oxopirrolidin-1-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina

6-Bromopiridina-2-metanol

[231] Uma solução de 6-bromopiridina-2-carbaldeído (10,00 g, 53,76 mmol) em MeOH (120 mL) foi tratada com borohidreto de sódio (2,04 g, 53,76 mmol), agitada por 1 hora e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada e extraída novamente aquosa com acetato de etila. Os

extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para fornecer o composto de título (9,76 g, 97 %) como um líquido amarelo claro; Tempo de retenção LC-MS 1,52 min, $(\text{M}+\text{H})^+$ 188 e 190.

1-(6-Hidroximetilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

[232] Uma mistura de (6-bromopiridina-2-metanol (9,76 g, 51,9 mmol), cobre(I) iodeto (0,99 g, 5,19 mmol) N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (1,12 mL, 10,38 mmol), 1,4-dioxano (400 mL) e carbonato de potássio (14,35 g, 103,84 mmol) foi aquecida em refluxo por 8 horas, resfriada, concentrada *in vacuo* e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa extraída novamente com EtOAc e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para fornecer o composto de título (10,19 g, quantitativo) como sólido amarelo claro; NMR δH (400 MHz, CDCl_3) 8,32 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J 8,5, 7,5 Hz), 6,96 (1H, dd, J 7,5, 1,5 Hz), 4,71 (2H, d, J 5,0 Hz), 4,17 - 4,13 (2H, m), 3,50 (1H, t, J 5,0 Hz), 2,70 - 2,66 (2H, m), 2,19 - 2,11 (2H, m); $(\text{M}+\text{H})^+$ 193; Tempo de retenção LC-MS 1,46 min.

1-(6-Bromometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

[233] A solução agitada de 1-(6-hidroximetilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (10,19 g, 53,01 mmol), em diclorometano (600 mL), foi tratada com trifenilfosfina (15,29 g, 58,31 mmol) seguido por tetrabrometo de carbono (15,66 g, 58,31 mmol), agitado por 1 hora, concentrado a vácuo e purificada por cromatografia por coluna (SiO_2 ; EtOAc : hexano (1:1)) para fornecer o composto de título (10,19 g) como um sólido branco também contendo óxido de trifenilfosfina como impureza; NMR δH (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) *inter alia* 8,22 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,81 (1 H, t, J 7,5 Hz), 7,28 (1 H, d, J 7,5 Hz), 4,63 (2 H, s), 3,98 (2 H, t, J 7,0 Hz), 2,58 (2 H, t, J 8,0 Hz) e 2,08 - 2,00 (2 H, m); $(\text{M}+\text{H})^+$ 255, 257.

1-(6-Azidometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

[234] Uma solução de 1-(6-bromometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (10,19 g, 39,94 mol) contendo impureza de óxido de trifenilfosfina em DMF (80

mL) foi tratada com azida de sódio (2,60 g, 39,94 mmol), agitada por 18 horas e particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída novamente com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo* para fornecer o composto de título como um óleo amarelo, contaminados com óxido de trifenilfosfina; utilizados na próxima etapa sem outra purificação; Tempo de retenção LC-MS 2,19 min, (M+H)⁺ 218.

1-(6-Aminometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

[235] Uma solução de 1-(6-azidometil-piridin-2-il)pirrolidin-2-ona cru (contendo óxido de trifenilfosfina), em etanol (100 mL) foi tratada com platina (5% em carbono), agitada sob hidrogênio a 45 °C e pressão ambiente por 18 horas, filtrada por meio de uma almofada de Celite, concentrada *in vacuo* depois co-evaporada com tolueno e depois clorofórmio para fornecer o composto de título (11,32 g) como um sólido branco, contaminado com óxido de trifenilfosfina; Tempo de retenção LC-MS 0,66 min, (M+H)⁺ 192.

N-(2-Amino-4-cloro-6-{[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-ilmetil]amino}pirimidin-5-il)formamido

[236] Uma mistura de N-(2-amino-4,6-dicloropirimidin-5-il)formamido (3,61 g, 17,43 mmol) e 1-(6-aminometilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona (contendo óxido de trifenilfosfina) (10,00 g, ca. 50 mmol) e trietilamina (4,86 mL, 34,86 mmol) em propan-2-ol (100 mL) foi aquecida em refluxo por 18 horas, resfriada e o precipitado resultante filtrado para fornecer o composto de título (3,41 g) como um sólido branco sujo; NMR δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 9,21 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, J 1 Hz), 8,12 (1 H, d, J 8,5 Hz), 7,73 (1 H, t, J 7,5 Hz), 7,38 (1 H, t, J 6 Hz), 7,02 (1 H, d, J 7,5 Hz), 6,45 (2 H, br s), 4,53 (2 H, d, J 6,0 Hz), 4,00 - 3,95 (2 H, m), 2,57 (2 H, t, J 8,0 Hz) e 2,08 - 2,00 (2 H, m).

1-{6-[(2,5-diamino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)metil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

[237] Uma mistura de N-(2-amino-4-cloro-6-{[6-(2-oxo-pirrolidin-1-il)piridin-2-ilmetil]amino}pirimidin-5-il)formamido (3,41 g, 9,43 mmol) em etanol

(36 mL) foi tratada com ácido hidrocloreídrico (6 M, 8 mL), aquecida em refluxo por 2 horas, resfriada e o pH ajustado para 13 com hidróxido de sódio aquoso (5 M). A mistura foi extraída com EtOAc (x3) e os extratos orgânicos combinados foram secos (Na_2SO_4) e concentrados a vácuo para fornecer o composto de título (2,12 g, 68 %) como sólido coral cor de rosa; Tempo de retenção LC-MS 1,64 min; $(\text{M}+\text{H})^+$ 334.

1-[6-(5-Amino-7-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
pirrolidin-2-ona

[238] Uma suspensão de 1-{6-[(2,5-diamino-6-cloro-pirimidin-4-ilamino)metil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona (2,10 g, 6,29 mmol) em ácido acético glacial (6 mL) e EtOH (24 mL) a 0 °C foi tratada com uma solução de nitrito de sódio (0,564 g, 8,17 mmol) em água (1,5 mL), agitada por 2 horas, aquecida em temperatura ambiente e o precipitado resultante filtrado e seco para fornecer o composto de título (1,67 g, 77 %) como um sólido branco sujo; Tempo de retenção LC-MS 1,99 min, $(\text{M}+\text{H})^+$ 345.

1-[6-(5-Amino-7-fenil[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilmetil)piridin-2-il]pirrolidin-
2-ona

[239] Uma mistura de 1-[6-(5-amino-7-cloro[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-ilmetil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona (0,50 g, 1,45 mmol) e ácido fenilborônico (0,354 g, 2,90 mmol) em carbonato de hidrogênio sódico aquoso saturado (5 mL) e 1,4-dioxano (20 mL) foi desgaseificada com uma corrente de nitrogênio por 10 min depois tratada com Tetrakis(trifenilfosfina) paládio(0) (0,083 g, 0,0725 mmol), em refluxo por 2 horas depois particionada entre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída novamente com EtOAc (x2). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), concentrados *in vacuo* para fornecer um sólido amarelo (1,00 g) que foi purificado por cromatografia por coluna [SiO_2 ; EtOAc-hexano (1:1) depois EtOAc]. O sólido amarelo resultante (0,68 g) foi triturado com dietil éter para fornecer o composto de título (0,38 g, 68 %) como um

sólido branco sujo.

[240] NMR δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO) 8,77 - 8,74 (2H, m), 8,19 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,79 (1H, t, J 7,5 Hz), 7,66 - 7,65 (2H, m), 7,32 (2H, br s), 6,96 (1H, d, J 7,5 Hz), 5,77 (2H, s), 3,67 (2H, t, J 7 Hz) e 1,99 - 1,89 (2H, m); Tempo de retenção LC-MS 2,32 min; $(M+H)^+$ 387.

Métodos Biológicos

Ligação do Receptor de Adenosina: Afinidades de Ligação em Receptores hA_1

[241] Os compostos foram examinados em um teste que media a ligação *in vitro* aos receptores da adenosina A_1 humana pela determinação do deslocamento do radioligando do receptor da adenosina A_1 seletivo 8-Ciclopentil-1,3-dipropilxantina ($[^3H]$ DPCPX), utilizando técnicas padrão. Vide, por exemplo, Lohse MJ, et al., (1987), 8-Ciclopentil-1,3-dipropilxantina (DPCPX) - um radioligando do antagonista seletivo de afinidade elevada para receptores de adenosina A_1 . *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **336**(2):204-10, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade.

[242] Células CHO-K1 congeladas (transfectadas com um vetor da expressão do receptor humano da adenosina A_1) foram homogeneizadas em 130 mL de 50 mM Tris HCl de solução-tampão (pH 7,5) contendo 10 mM $MgCl_2$ e 0,1 UI/mL adenosina deaminase por paleta utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax. O homogeneizado resultante foi mantido para uso imediato na ligação.

[243] Os testes de ligação foram realizados em um volume total de 250 μ L, contendo $[^3H]$ -DPCPX (3,0 nM), membranas e drogas adicionais. A ligação total foi determinada utilizando a solução-tampão de diluição da droga (50 mM Tris-HCl pH:7,5, 10 mM $MgCl_2$, 5% DMSO). a ligação não específica foi determinada utilizando 300 μ M N6-ciclohexiladenosina (CHA). após a incubação por 90 minutos a 21 °C, os testes foram encerrados por filtração rápida com filtros GF/B (pré-embebido em 0,1% (w/v) de polietilenimina) utilizando uma tela de filtragem Canberra Packard 196, lavados 3 vezes com Tris-HCl de gelo frio (pH

7,4). Os filtros foram deixados para secar durante toda a noite, e o fluido de cintilação Microscint-0 foi então adicionado aos filtros. Os filtros foram então deixados por pelo menos 2 horas antes de a radioatividade ser avaliada utilizando um contador de cintilação da microplaca Canberra Packard TopCount.

[244] Para determinar a concentração livre do ligante, três frascos foram contados com 25 µL de [³H]DPCPX contendo 4 mL de cintilante Ultima-Gold MV em um contador de cintilação Beckman LS6500 para múltiplos fins.

[245] Os dados foram analisados utilizando uma equação logística de 4 parâmetros e regressão não linear, que rendeu constantes de afinidade (pIC₅₀) e parâmetros de inclinação:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]^{inclinação}}{\log[A]} \right)}$$

onde E é a quantidade de ligação e [A] é a concentração concorrente. O K_i é então determinado utilizando a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Ligação do Receptor de Adenosina: Afinidades de Ligação nos Receptores

hA_{2A}

[246] Os compostos foram examinados em um teste que mede a ligação *in vitro* aos receptores humanos da adenosina A_{2A} pela determinação do deslocamento do radioligante seletivo do receptor da adenosina A_{2A} 4-[2-[[6-Amino-9-(N-etil-β-D-ribofuranuronamidosil)-9H-purin-2-il]amino]etil]ácido benzenopropanoico hidrocloreto ([³H]CGS-21680) utilizando técnicas padrão. Vide, por exemplo, Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, **251**(3):888-93, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade.

[247] Células HEK-293 congeladas foram homogeneizadas em 65 mL de 50 mM Tris Solução-tampão HCl (pH 7,5) contendo 10 mM de $MgCl_2$ e 0,1 UI /mL de adenosina deaminase por paleta utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax. O resultante homogeneizado foi mantido para uso imediato no teste de ligação. Os testes de ligação foram realizados em um volume total de 250 μ L, contendo [3H]-CGS21680 (20,0 nM), membranas e drogas adicionais. A ligação total foi determinada utilizando a solução-tampão de diluição da droga (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 10mM $MgCl_2$, 5% DMSO). A ligação não específica foi determinada utilizando 300 μ M CHA. Após a incubação por 90 minutos a 21 °C, os testes foram encerrados por filtração rápida com filtros GF/B (pré-embebido em 0,1% (w/v) de polietilenimina) utilizando uma tela de filtragem Canberrapackard 196, lavados 3 vezes com Tris-HCl de gelo frio (pH 7,4). Os filtros foram deixados para secar durante toda a noite, e o fluido de cintilação Microscint-0 foi então adicionado aos filtros. Os filtros foram então deixados por pelo menos 2 horas antes de a radioatividade ser avaliada utilizando um contador de cintilação da microplaca Canberrapackard TopCount.

[248] Para determinar a concentração livre do ligante, três frascos foram contados com 25 μ L de [3H]CGS21680 contendo 4 mL de cintilante Ultima-Gold MV em um contador de cintilação Beckman LS6500 para múltiplos fins.

[249] Os dados foram analisados utilizando uma equação logística de 4 parâmetros e regressão não linear, que rendeu constantes de afinidade (pIC_{50}) e parâmetros de inclinação:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]^{inclinação}}{\log[A]} \right)}$$

onde E é a quantidade de ligação e [A] é a concentração concorrente. O K_i é então determinado utilizando a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Ligação do Receptor de Adenosina: Afinidades de Ligação nos Receptores hA_{2B}

[250] Os compostos foram examinados em um teste medindo a ligação *in vitro* ao receptor humano da adenosina A₃ pela determinação do deslocamento do receptor da adenosina A_{2B} do radioligante 4-(2-[7-Amino-2-(2-furil)[1,2,4]triazolo[2,3-a][1,3,5]triazin-5-ilamino]etil)fenol ([³H]-ZM241385) utilizando técnicas padrão. Vide, por exemplo, Ji and Jacobson., *Drug Design and Discovery*, **16**:217-226, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade.

[251] Células HEK-293 congeladas foram homogeneizadas em 65 mL de 50 mM Tris solução-tampão HCl (pH 7,5) contendo 10 mM de MgCl₂, 10mM de EDTA, 0,1 mM de Benzamidina e 0,1 UI /mL de adenosina deaminase por paleta utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax. O resultante homogeneizado foi mantido para uso imediato no teste de ligação.

[252] Os testes de ligação foram realizados em um volume total de 250 µL, contendo [³H]-ZM 241385 (20nM), membranas e drogas adicionais. A ligação total foi determinada utilizando a solução-tampão de diluição da droga (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 10mM MgCl₂, 5% DMSO). A ligação não específica foi determinada utilizando 10 µM ZM 241385. Após a incubação por 60 minutos a 21 °C, os testes foram encerrados por filtração rápida com filtros GF/B (pré-embebido em 0,1% (w/v) de polietilenimina) utilizando uma tela de filtragem Canberra Packard 196, lavados 3 vezes com Tris-HCl de gelo frio (pH 7:4). Os filtros foram deixados para secar durante toda a noite, e o fluido de cintilação Microscint-0 foi então adicionado aos filtros. Os filtros foram então deixados por pelo menos 2 horas antes de a radioatividade ser avaliada utilizando um contador de cintilação da microplaca Canberra Packard TopCount.

[253] Para determinar a concentração livre do ligante, três frascos foram contados com 25 µL de [³H]-ZM 241385 contendo 4 mL de cintilante Ultima-Gold MV em um contador de cintilação Beckman LS6500 para múltiplos fins.

[254] Os dados foram analisados utilizando uma equação logística de 4 parâmetros e regressão não linear, que rendeu constantes de afinidade (pIC₅₀) e parâmetros de inclinação:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]^{inclinação}}{\log[A]} \right)}$$

onde E é a quantidade de ligação e [A] é a concentração concorrente. O K_i é então determinado utilizando a equação de Cheng-Prusoff

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

Ligação do Receptor de Adenosina: Afinidades de Ligação nos Receptores hA₃

[255] Os compostos foram examinados em um teste medindo a ligação *in vitro* ao receptor humano da adenosina A₃ pela determinação do deslocamento do adenosina A₃ receptor seletivo do radioligante 4-aminobenzil-5'-N-metilcarboxamidoadenosina ([¹²⁵I]-AB MECA) utilizando técnicas padrão. Vide, por exemplo, Olah et al., *Mol Pharmacol.*, **45**(5):978-82, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade.

[256] Células CHO-K1 congeladas foram homogeneizadas em 45 mL de 50 mM Tris HC1 de solução-tampão (pH 7,5) contendo 10 mM MgCl₂, 1mM EDTA e 0,1 UI /mL adenosina deaminase por paleta utilizando um homogeneizador Ultra-Turrax. O resultante homogeneizado foi mantido para uso imediato no teste de ligação.

[257] Os testes de ligação foram realizados em um volume total de 250 µL, contendo [¹²⁵I]-AB MECA (0.04-0.08 nM), membranas e drogas adicionais. A ligação total foi determinada utilizando a solução-tampão de diluição da droga (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 5% DMSO). A ligação não específica foi determinada utilizando 10 µM IB-MECA. Após a incubação por 60 minutos a 21 °C, os testes foram encerrados por filtração rápida com filtros GF/B (pré-embebido em 0,1% (w/v) de polietilenimina) utilizando uma tela de filtragem Canberra Packard 196, lavados 3 vezes com Tris-HCl de gelo frio (pH 7,4). Os filtros foram deixados para secar durante toda a noite, e o fluido de cintilação Microscint-0 foi então adicionado aos filtros. Os filtros foram então deixados por pelo menos 2 horas antes de a radioatividade ser avaliada utilizando um contador de cintilação da microplaca Canberra Packard TopCount.

[258] Para determinar a concentração livre do ligante, três frascos foram contados com 25 µL de [¹²⁵I]-AB MECA contendo 4 mL de cintilante Ultima-Gold MV em um contador de cintilação Beckman LS6500 para múltiplos fins.

[259] Os dados foram analisados utilizando uma equação logística de 4 parâmetros e regressão não linear, que rendeu constantes de afinidade (pIC₅₀), e parâmetros de inclinação:

$$E = NSB + \frac{Total - NSB}{1 + \left(\frac{\log[IC_{50}]^{inclinação}}{\log[A]} \right)}$$

onde E é a quantidade de ligação e [A] é a concentração concorrente. O K_i é então determinado utilizando a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{[L]}{[K_D]} \right)}$$

[260] Utilizando os testes descritos acima, os dados de ligação foram coletados por diversos compostos exemplificados de uma presente invenção. Esses dados são exibidos na Tabela 1, abaixo.

TABELA 1

	Afinidade de Ligação				Seletividade de Ligação		
Exemplo nº	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
1 (isômero S)	192	3,4	3975	2498	56	1157	727
1 (isômero R)	143	3,4	5513	2516	42	1605	733
2	360,3	1,9	2192,3	706,3	192	1165	375
3	366,2	1,6	976,2	754,1	226	602	465
4	196,5	3,1	1134,3	1635,1	63	366	528
5	852,6	4,3	4199,7	8521,5	199	980	1989
6	354,1	1,1	1373,4	1498,2	313	1216	1326
7	731,2	13,4	1244,7	8522,8	54	93	634
8	214,3	4,8	1299,2	3762,2	44	269	780
9	706,1	9,8	3405,9	NT	72	347	NT
11	319,9	5,2	3265,6	4304,6	62	634	836
12	270,2	2,8	1000,3	8173,7	96	354	2893
14	498,4	6,0	437,1	612,9	83	73	102
17	385,7	9,9	4688,7	1947,4	39	472	196
20	731,2	13,4	1244,7	8522,8	54	93	634
21	2389,1	23,9	2047,7	NT	100	86	NT

	Afinidade de Ligação				Seletividade de Ligação		
Exemplo nº	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a
23	1333,3	14,8	6821,6	NT	90	462	NT
27	1729,3	11,3	5741,2	7523,2	154	510	668
30	798,6	4,8	2373,4	4599,9	168	498	965
32	333,7	4,6	2022,4	2495,9	73	442	545
33	298,9	7,2	1975,7	2178,5	42	274	303
34	164,4	4,1	1893,9	2123,5	40	457	513
35	357,2	4,5	3452,9	2396,4	79	761	528
36	421,6	4,5	NT	939,3	93	NT	208
37	231,2	4,4	2383,9	2489,3	52	536	560
38	2089,3	28,4	2979,8	NT	73	105	NT

NT = não testado.

[261] Para fins comparativos, diversos antagonistas conhecidos da adenosina A_{2A} que são descritos na Publicação do Pedido de Patente Internacional WO 02/055083 também foram testados. Os resultados obtidos são exibidos na Tabela 2, abaixo.

TABELA 2

	Afinidade de Ligação				Seletividade de Ligação		
WO 02/05508 3	hA1-Ki	hA2A-Ki	hA2B-Ki	hA3-Ki	A1/A2a	A2b/A2a	A3/A2a

	Afinidade de Ligação				Seletividade de Ligação		
Exemplo nº							
151	101,5	5,3	276,3	830,8	19	52	156
183	84,1	1,3	231,0	655,6	67	183	519
213	584,5	2,7	270,7	1695,3	216	100	625
217	153,1	2,9	381,7	475,5	53	131	163
247	276,0	3,0	453,8	1461,2	92	151	487

[262] Exemplo 151 = 3-(3-aminobenzil)-7-fenil-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina-5-amina. Exemplo 183 = 3-(6-metoximetil-2-piridilmetil)-7-(5-metil-2-furil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina-5-amina.

[263] Exemplo 213 = 7-(2-furil)-3-(6-hidroximetil-2-piridilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina-5-amina hidrocloreto.

[264] Exemplo 217 = 7-(2-furil)-3-(6-isobutiloximetil-2-piridilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina-5-amina.

[265] Exemplo 247 = 7-(2-furil)-3-(6-isopropoximetil-2-piridilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidina-5-amina.

Avaliação da Atividade Anti-Parkinsoniana Potencial *In Vivo*: Modelo

Hipolocomoção Induzido por Haloperidol

[266] Foi anteriormente demonstrado que os antagonistas de adenosina, como teofilina, podem reverter os efeitos depressivos comportamentais dos antagonistas da dopamina, como haloperidol, em roedores (vide, por exemplo, Mandhane S. N. et al., Adenosine A₂ receptors modulate haloperidol-induced catalepsy in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 328, 135-141, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Esta abordagem também é considerada um método válido para triagem das drogas

com efeitos antiparkinsonianos em potencial. Dessa forma, a capacidade de novos antagonistas da adenosina em bloquear os déficits induzidos por haloperidol na atividade locomotora em camundongos pode ser utilizada para avaliar a eficácia antiparkinsoniana *in vivo* e potencial.

[267] Camundongos TO fêmeas (25-30 g) são utilizadas para todos os experimentos. Os animais são alojados em grupos de 8 (tamanho da gaiola 40 cm (largura) por 40 cm (comprimento) por 20 cm (altura)) sob 12 horas de ciclo luz / escuridão (luzes acesas às 08h00), em um ambiente com temperatura (20 ± 2 °C) e umidade ($55 \pm 15\%$) controlada. Os animais possuem um acesso livre a alimentos e água, e podem pelo menos 7 dias aclimatizar após o parto antes do uso experimental.

[268] Haloperidol líquido injetável (por exemplo, 1 mL de ampolas Serenance de Baker Norton, Harlow, Essex, cada um contendo haloperidol BP 5 mg) são diluídos em uma concentração final de 0,02 mg/mL utilizando solução-salina. Os compostos em teste são tipicamente preparados conforme suspensões aquosas em 8% Tween. Todos os compostos são administrados por via intraperitoneal em um volume de 10 mL/kg.

[269] 1,5 horas antes do teste, os camundongos são administrados com 0,2 mg/kg de haloperidol, uma dose que reduz a atividade locomotora basal em pelo menos 50%. As substâncias em teste são tipicamente administradas 5-60 minutos antes do teste. Os animais são então colocados individualmente em gaiolas limpas, de policarbonato (20 cm (largura) por 40 cm (comprimento) por 20 cm (altura), com uma tampa plana perfurada, Perspex). A atividade locomotora horizontal é determinada pela colocação das gaiolas dentro de uma estrutura contendo uma matriz 3 por 6 de fotocélulas ligadas a um computador, que tabula as quebras do raio. Os camundongos são deixados sem serem perturbados para explorar por 1 hora, e o número de quebras de raios feitas durante este período serve como registro da atividade locomotora que é

comparada aos dados para os animais de controle para diferenças estatisticamente significativas.

[270] Diversos dos compostos exemplificados da presente invenção foram testados neste ensaio e os resultados obtidos são exibidos na Tabela 3, abaixo.

TABELA 3

	Atividade <i>In Vivo</i>		Atividade <i>In Vivo</i>
Exemplo nº	HaloLMA MED (mg/kg)	Exemplo nº	HaloLMA MED (mg/kg)
1	0,3	24	10
2	1	25	3
3	1	27	10
4	3	30	3
5	3	31	1
6	1	32	1
8	3	33	3
9	10	34	1
12	10	36	1-3
14	30	37	1
18	<30	38	10
20	3		

Avaliação da Atividade Anti-Parkinsoniana Potencial *In Vivo*: Modelo 6-OHDA

[271] O mal de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado por sintomas de rigidez muscular, tremor, escassez de movimento (hipocinesia) e instabilidade postural. Foi estabelecido por algum tempo que o déficit primário em PD é uma perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra que projeta para o estriato, e na verdade uma proporção substancial da dopamina estriatal é perdida (ca 80-85%) antes que os sintomas sejam observados. A perda dos resultados da dopamina estriatal na atividade

anormal dos gânglios basais, uma série de núcleos que regulam o movimento suave e bem coordenado (vide, por exemplo, Blandini F. et al., Glutamate e Parkinson's Disease. *Mol. Neurobiol.* 1996, 12, 73-94, que se encontra incorporado por referência em sua integralidade). Os déficits neuroquímicos observados no mal de Parkinson podem ser reproduzidos por injeção local da neurotoxina dopaminérgica 6-hidroxidopamina nas regiões cerebrais contendo corpos celulares ou fibras axonais dos neurônios nigroestriatais.

[272] Ao lesionar unilateralmente a via nigroestriatal em apenas um lado do cérebro, uma assimetria comportamental na inibição do movimento é observada. Embora animais lesionados unilateralmente ainda estejam móveis e capazes de auto-manutenção, os neurônios sensíveis à dopamina restantes sobre o lado lesionado se tornam supersensíveis ao estímulo. Isto é demonstrado pela observação que a próxima administração sistêmica do agonista da dopamina, como apomorfina, os animais mostram uma rotação pronunciada em uma direção contralateral ao lado da lesão. A capacidade dos compostos em induzir rotações contralaterais em ratos 6-OHDA lesionados comprovou ser um modelo sensível em prever a eficácia da droga no tratamento do mal de Parkinson.

[273] Ratos Sprague-Dawley machos, obtidos de Charles River, são utilizados para todos os experimentos. Os animais são alojados em grupos de 5 sob 12 horas de ciclo de luz / escuridão (luzes acesas às 08h00), em um ambiente com temperatura (20 ± 2 °C) e umidade ($55 \pm 5\%$) controlada. Os animais possuem livre acesso a alimentos e água e podem aclimatizar pelo menos 7 dias após o parto antes do uso experimental.

[274] Ácido ascórbico, desipramina, 6-OHDA e apomorfina são obtidos comercialmente. 6-OHDA é recentemente preparado conforme a solução em 0,2% de ascorbato a uma concentração de 4 mg/mL antes da cirurgia. A desipramina é dissolvida em solução-salina aquecida, e administrada em um

volume de 1 mL/kg. A apomorfina é dissolvida em 0,02% de ascorbato e administrada em um volume de 2 mL/kg. Os compostos em teste são suspensos em 8% Tween e injetados em um volume de 2 mL/kg.

[275] 15 minutos antes da cirurgia, os animais recebem uma injeção intraperitoneal do inibidor de recaptação noradrenérgico desipramina (25 mg/kg) para prevenir dano aos neurônios não-dopamina. Os animais são então colocados em uma câmara anestésica, e anestesiados utilizando uma mistura de oxigênio e isoflurano. Quando estiverem inconscientes, os animais são transferidos para uma estrutura estereotática, onde a anestesia é mantida por meio de uma máscara. A parte de cima da cabeça do animal é depilada e esterilizada utilizando uma solução de iodo. Quando estiver seca, uma incisão de 2 cm de comprimento é feita ao longo da linha mediana do crânio e a pele é retraída e grampeada para expor o crânio. Um pequeno orifício é então perfurado através da pele acima do local da injeção. Para lesionar a via nigroestriatal, a cânula da injeção é lentamente abaixada para se posicionar acima do ramo do prosencéfalo medial direito a -3,2 mm anterior posterior, -1,5 mm medial lateral do bregma e em uma profundidade de 7,2 mm abaixo do dura-máter. Dois minutos após o rebaixamento da cânula, 2 VAL de 6-OHDA é infundido a uma taxa de 0,5 μ L/min sobre 4 minutos, produzindo uma dose final de 8 μ g. A cânula é então colocada no lugar por mais 5 minutos, para facilitar a difusão antes de ser lentamente retirada. A pele é então suturada utilizando Ethicon W501 Mersilk e o animal é removido da estrutura estereotática e devolvido à sua gaiola. Os ratos têm 2 semanas para se recuperar da cirurgia antes do teste comportamental.

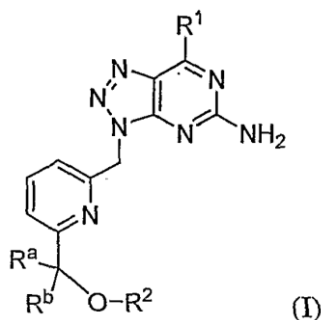
[276] O comportamento rotacional é medido utilizando um sistema de rotâmetro de oito estações, como o vendido por Med Associates, San Diego, EUA. Cada estação é compreendida por uma tigela de aço inoxidável (45 cm de diâmetro por 15 cm de altura) fechada em uma tampa Plexiglas transparente

rodando ao redor da beira da tigela e se estendendo para uma altura de 29 cm. Para avaliar a rotação, os ratos são colocados em uma jaqueta de tecido acoplada a um téter de mola conectado ao rotâmetro óptico posicionado acima da tigela, que avalia o movimento à esquerda ou à direita como rotações parciais (45°) ou plenas (360°). Todas as oito estações são interagidas a um computador que tabulou os dados.

[277] Para reduzir o estresse durante o teste da droga, os ratos são inicialmente habituados ao aparelho por 15 minutos em quatro dias consecutivos. No dia do teste, os ratos recebem uma injeção intraperitoneal do composto em teste 30 minutos antes do teste. Imediatamente antes do teste, os animais recebem uma injeção subcutânea de uma dose sub-limite de apomorfina, depois são colocados no arnês e o número de rotações é registrado por uma hora. O número total de rotações plenas contralaterais durante o período de teste de hora serve como um índice da eficácia da droga antiparkinsoniana.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO DE FÓRMULA (I):



caracterizado por:

R^1 ser fenil ou heteroaril, em que referido grupo fenil ou referido grupo heteroaril pode ser opcionalmente substituído com alquila, alcóxi, halogênio ou -CN;

R^a ser H ou alquila;

R^b ser H ou alquila;

ou R^a e R^b em conjunto com o átomo no qual eles são ligados formarem um anel de hidrocarboneto com 3 a 8 membros saturado ou parcialmente saturado ou formarem um anel heterocíclico com 4 a 8 membros saturado ou parcialmente saturado, compreendendo um membro do anel selecionado de O, N(R^3) e S;

R^2 ser H, alquila ou heterocicloalquila, em que referida alquila pode opcionalmente ser substituída com halogênio, alcóxi ou heterocicloalquila;

contanto que R^2 seja selecionado de heterocicloalquila e alquila substituída com halogênio, alcóxi ou heterocicloalquila, quando R^1 é furan-2-il ou 5-metil-furan-2-il e R^a e R^b são ambos H;

R^3 ser H ou alquila;

em que:

heteroaril é um anel aromático com 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois membros do anel selecionado de N, N(R^4), S e O;

alquila (ou o grupo alquila do grupo alcóxi) é um hidrocarboneto saturado linear ou ramificado contendo até 10 átomos de carbono;

heterocicloalquila é um anel monocíclico com 3 a 10 membros não aromático, ligado em C ou ligado em N, em que referido anel heterocicloalquila compreende 1, 2 ou 3 membros do anel independentemente selecionados de N, N(R⁴), S(O)_q e O;

R⁴ é H ou alquila;

q é 0, 1 ou 2;

e tautômeros, estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos deles.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser selecionado de fenil, 2-furanil, 2-pirrolil, 2-imidazoil, 2-oxazolil, e 2-tiazolil, em que cada um pode ser opcionalmente substituído com alquila ou alcóxi.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser 5-metil-furan-2-il.

4. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R^a e R^b em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados formarem um anel de tetrahidropirila, um anel de ciclobutila, um anel de ciclopentila ou um anel de ciclohexila.

5. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R^a e R^b serem independentemente selecionados de H e (C₁-C₆)alquila.

6. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R² ser selecionado de H, (C₁-C₄)alquila e tetrahidrofuranil, em que referida (C₁-C₄)alquila pode ser opcionalmente substituída com fluoro, (C₁-C₃)alcóxi e tetrahidrofuranil.

7 COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 5, caracterizado por R² ser selecionado de H e tetrahydrofuranil.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser selecionado de:

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-isopropiloxietioxi]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-fenil-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(3-metoxifenil)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahydrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo

[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclohexil]pirid-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(3-cianofenil)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-metoxifenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo

[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil) -

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-

[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil) -

3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxiciclobutil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]

triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[metoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[difluorometiloximetil]-pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-fenil-3-(6-[4-hidroxitetrahidropiran-4-il]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2-etoxietoximetil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-2-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-ilmetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[1-metoxi-1-metiletil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(3-cianofenil)-3-(6-[1-hidroxi-1-ciclopentil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[2,2,2-trifluoroetil]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

S-7-(tiazol-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

7-(4-metiltiazol-2-il)-3-(6-[1-hidroxi-1-metiletil]pirid-2-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina;

e sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos deles.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser S-7-(5-metilfuran-2-il)-3-(6-[tetrahidrofuran-3-il]oximetilpirid-2-ilmetil) -3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-5-amina ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele.

10. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um veículo farmaceuticamente aceitável e um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele.

11. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio tratável por bloqueador do receptor de purina, dito tratamento compreendendo administrar uma dose efetiva de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato dele, a um sujeito em necessidade.

12. USO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelos receptores de purina serem receptores da adenosina A_{2A} .

13. USO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo distúrbio ser um distúrbio de movimento selecionado de mal de Parkinson, Síndrome das pernas inquietas, mioclono noturno, Parkinsonismo induzido por droga, Parkinsonismo pós-encefálico, Parkinsonismo induzido por envenenamento ou mal de Parkinson pós-traumático, paralisia supranuclear progressiva, doença de Huntington, atrofia sistêmica múltipla, degeneração corticobasal, doença de Wilson, Doença de Hallerorden-Spatz, atrofia palidal progressiva, Parkinsonismo - distonia responsiva à dopamina e espasticidade ou outros distúrbios dos gânglios basais, que resultam em discinesias.

14. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo distúrbio de movimento ser mal de Parkinson.

15. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo medicamento compreender uma droga adicional útil no tratamento dos distúrbios de movimento.

16. USO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pela

droga adicional útil no tratamento de distúrbios de movimento ser uma droga útil no tratamento do mal de Parkinson.

17. USO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pela droga adicional ser L-DOPA ou um agonista da dopamina.

18. USO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo distúrbio ser depressão, um distúrbio de disfunção cognitiva ou de memória, dor aguda ou crônica, ADHD ou narcolepsia.

19. USO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo distúrbio de disfunção cognitiva ou de memória ser mal de Alzheimer.