

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0609736-7 A2**

(22) Data de Depósito: 03/04/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 513/04
A61K 31/519
A61P 11/06
A61P 25/00
A61P 9/10

(54) Título: COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACETÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR, OU REDUZIR O RISCO DE, UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO HUMANAS, DE DISTÚRBIOS OU DOENÇAS, E DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E PARA TRATAMENTO OU PROFILAXIA DA ATEROSCLEROSE, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACETÁVEL DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2005 SE 0500768-7

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): COLIN RAY, DANIEL SONH, Gunnar Nordvall, TOBIAS REIN

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006000398 de 03/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/107257de 12/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR, OU REDUZIR O RISCO DE, UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO HUMANAS, DE DISTÚRBIOS OU DOENÇAS, E DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E PARA TRATAMENTO OU PROFILAXIA DA ATEROSCLEROSE, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. São divulgados novos derivados [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin- 2(3H)-ona 5,7-dissubstituído da fórmula (I), em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos no relatório descritivo, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, junto com processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os compreendam e seu uso em terapia. Os compostos da fórmula (I) são antagonistas do receptor de CX₃CR1 e são desse modo particularmente úteis no tratamento ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardíaco e cerebrovasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor.

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR, OU REDUZIR O RISCO DE, UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO HUMANAS, DE DISTÚRBIOS OU DOENÇAS, E DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E PARA TRATAMENTO OU PROFILAXIA DA ATEROSCLEROSE, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

10 Campo da Invenção

A presente invenção divulga novos derivados de [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona 5,7-dissubstituído junto com processos para a sua preparação, formulações farmacêuticas que os compreendam e seu uso em terapia.

15 Fundamento da Invenção

As quimiocinas desempenham um papel importante em respostas imunes e inflamatórias em várias doenças e distúrbios, incluindo asma, aterosclerose e doenças alérgicas, patologias autoimunes tais como artrite reumatóide e esclerose múltipla. Estas pequenas moléculas secretadas são uma superfamília em crescimento de proteínas de 8 a 14 kDa caracterizada por um motivo de cisteína conservada. Até o presente momento, a superfamília de quimiocina compreende quatro grupos exibindo motivos estruturais característicos, as famílias C-X-C, C-C e C-X₃-C e XC. As famílias C-X-C e C-C têm similaridade de seqüência e são distinguidos entre si com base em uma única inserção de aminoácido entre o par proximal a NH de resíduos de cisteína. A família C-X₃ é distinguida das outras duas famílias com base de ter uma inscrição de aminoácido tripla entre o par proximal em NH de resíduos de cisteína. Uma inscrição, os membros da família XC carecem de um dos dois primeiros resíduos de cisteína.

As quimiocinas C-X-C incluem alguns quimioatraentes e ativadores potentes de neutrófilos tais como interleucina-8 (IL-8) e peptídeo ativador de neutrófilo 2 (NAP-2).

As quimiocinas C-C incluem quimioatraentes potentes de monócitos, linfócitos e neutrófilos. Os exemplos incluem proteínas quimiotáticas monocíticas humanas de 1 a 3 (MCP-1, MCP-2 e MCP-3), RANTES (Regulado na Ativação, Expressado e Secretado em Célula T Normal), eotaxina e as proteínas inflamatórias macrófagas 1 α e 1 β (MIP-1 α e MIP-1 β).

A quimiocina C-X₃-C (também conhecida como fractalcina) é um quimioatraente e ativador potente de micróglia no sistema nervoso central (CNS) assim como de monócitos, células T, células NK e mastóides.

Os estudos têm demonstrado que as ações das quimiocinas são medidas pelas subfamílias de receptores ligados à proteína G, entre os quais estão os receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família C-X-C) e CX₃CR1 para a família C-X₃. Os receptores representam bons alvos para o desenvolvimento de medicamento visto que os agentes que modulam os receptores seriam úteis no tratamento de distúrbios e doenças tais como aqueles mencionados acima.

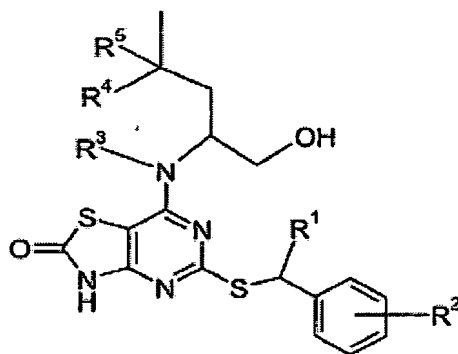
A WO 01/25242 divulga certos derivados de tiazolo[4,5-d]pirimidina que são úteis como antagonistas de receptores ligados às famílias de quimiocinas C-X-C e C-C, particularmente como antagonistas do receptor CXCR2.

A presente invenção diz respeito a um grupo de compostos que estão dentro do escopo genérico da WO 01/25242 mas são de um tipo estrutural não especificamente exemplificado nesta. Quando comparados aos Exemplos divulgados na WO 01/25242, os compostos da presente invenção

demonstram propriedades surpreendentemente úteis como antagonistas do receptor CX₃CR1 .

Divulgação da invenção

A presente invenção diz respeito aos compostos da fórmula (I)



(I)

em que:

R¹ representa CH₃ ou CH₃CH₂;

R² representa H, 3-CN, 2-CF₃, 2-F, 3-F, 3-CF₃, 3-CONH₂ ou 3-SO₂CH₃;

R³ representa H;

R⁴ representa H ou CH₃; e

R⁵ representa H; ou, quando R⁴ é CH₃, R⁵ representa H ou F;

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

Os compostos da fórmula (I) podem existir nas formas estereoisoméricas e/ou tautoméricas. Deve ser entendido que todos os enantiômeros, diastereômeros, racematos, tautômeros e misturas destes estão incluídos dentro do escopo da invenção.

Em uma forma de realização, R¹ representa CH₃. Em uma outra forma de realização, R¹ representa CH₃CH₂.

Em uma forma de realização, R² representa H, 3-CN, 2-F, 3-F ou 3-SO₂CH₃. Em uma outra forma de realização, R² representa H. Em uma outra forma de realização, R² representa 3-CN. Em uma outra forma de realização, R² representa 2-F. Em uma outra forma de realização, R²

representa 3-SO₂CH₃.

Em uma forma de realização, R⁴ representa CH₃. Em uma outra forma de realização, R⁴ representa H.

Em uma forma de realização, R⁵ representa H.

5 Em uma forma de realização, R⁴ representa CH₃ e R⁵ representa F.

Em uma forma de realização, R⁴ representa CH₃ e R⁵ representa H.

10 Em uma forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa H, 3-CN, 2-F ou 3-SO₂CH₃; R⁴ representa H; e R⁵ representa H.

Em uma forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa H, 3-CN, 2-F ou 3-SO₂CH₃; R⁴ representa CH₃; e R⁵ representa H.

Em uma outra forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa H; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

15 Em uma outra forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa 3-CN; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

Em uma outra forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa 2-F; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

20 Em uma outra forma de realização, R¹ representa CH₃; R² representa H, 2-F ou 3-CN; R³ representa H; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

Em uma forma de realização, R representa CH₃; R² representa 3-SO₂CH₃; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

Os compostos particulares da fórmula (I) incluem:

25 7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1R)-1-(metilsulfonyl)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-(trifluorometil) fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-5-{[(1S)-1-

feniletil]tio}[1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)- fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonil)- fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-[(1-fenileti)tio][1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1R)-1-feniletil]tio} [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio} [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3R)-ona;

3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-2-oxo-2,3-diidro [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(metilsulfonil)- fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3- diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzamida;

3-{(1R)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3- diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzamida;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino-5-[(1-fenilpropil)tiol][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

3-{(1S)-1-[(7-{(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil)amino}-2-oxo-2,3- diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila;

7-{(1R)-3-fluoro-1-(hidroximetil)-3-metilbutil)amino}-5-
 {[(1S)-1-(2- fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

5-{(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{(1R)-1-
 (hidroximetil)butil]-amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

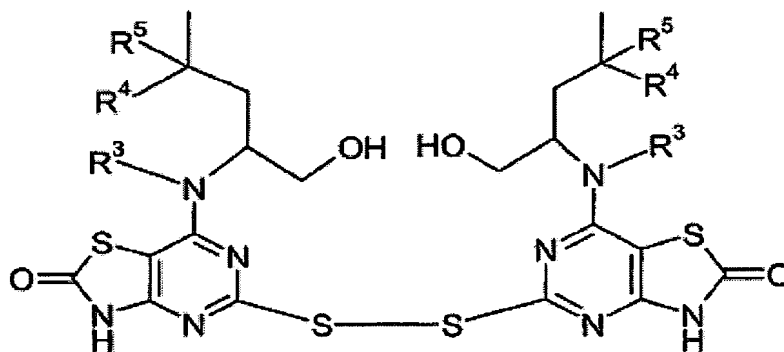
5-{(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}-7-{(1R)-1-(hidroximetil)-3-
 metilbutil] amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

Quando comparados aos compostos divulgados na WO 01/25242, os compostos da presente invenção são caracterizada pela presença do grupo tiobenzila ramificado na posição 5 do sistema de anel de tiazolopirimidina. Isto é, os compostos da presente invenção incorporam um grupo R^1 que não é hidrogênio.

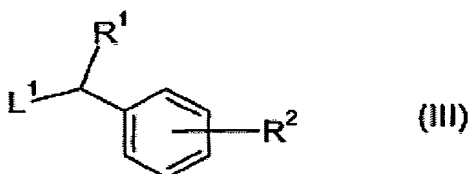
De acordo com a invenção, fornecemos ainda um processo para a preparação de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que compreende:

a) reagir um composto da fórmula (II):



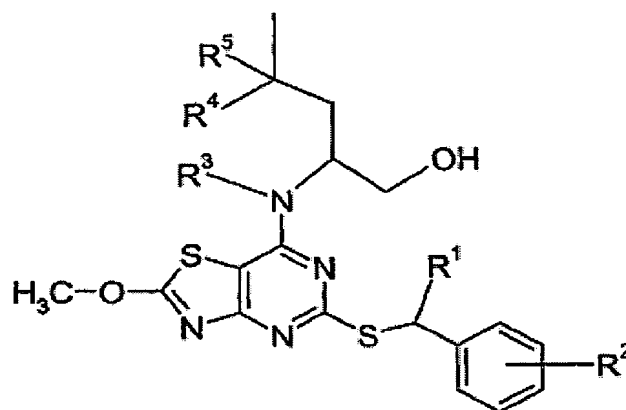
(II)

em que R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na fórmula (I); com um
 composto da fórmula (III):



em que R^1 e R^2 são como definidos na fórmula (I) e L^1 representa um grupo de partida; ou

b) hidrolisar um composto da fórmula (IV)



(IV)

em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como, definidos na fórmula (I);

e onde necessário converter o composto resultante da fórmula (I), ou um outro sal do mesmo, em um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou converter o composto resultante da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I); e onde desejado converter o composto resultante da fórmula (I) em um isômero óptico deste.

No processo (a), os reagentes (II) e (III) são ligados junto em um solvente orgânico adequado tal como sulfóxido de dimetila (DMSO), acetonitrila ou 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). A reação é opcionalmente realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica adicionada tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) ou hidreto de sódio. A reação é realizada na presença de um agente de redução brando tal como um boroidreto de sódio. A reação é conduzida até uma temperatura adequada, normalmente entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente. A reação é no geral continuada por um período de cerca de uma hora a uma

semana, ou até que a análise indique que a formação do produto requerido está completa. Um grupo de partida L¹ adequado é halogênio, particularmente cloro ou bromo. Em uma forma de realização, L¹ representa cloro.

5 No processo (b), o reagente (IV) é submetido à hidrólise catalisada por ácido em um solvente orgânico adequado tal como dioxano, tetraidrofurano (THF), sulfóxido de dimetila ou 1-metil-2-pirrolidinona. Os ácidos adequados incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ou ácidos orgânicos fortes tais como ácido trifluoroacético. A reação é conduzida até uma temperatura adequada, normalmente entre a
10 temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente. A reação é no geral continuada por um período de cerca de uma hora a um dia, ou até que a análise indique que a formação do produto requerido está completa.

Está evidente a uma pessoa de habilidade na técnica que nos processos acima pode ser desejável ou necessário proteger uma amina,
15 hidroxila ou outro grupo potencialmente reativo. Grupos de proteção adequados e detalhes de processos para a adição e remoção de tais grupos são, no geral, são bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edição (1999) por Greene e Wuts.

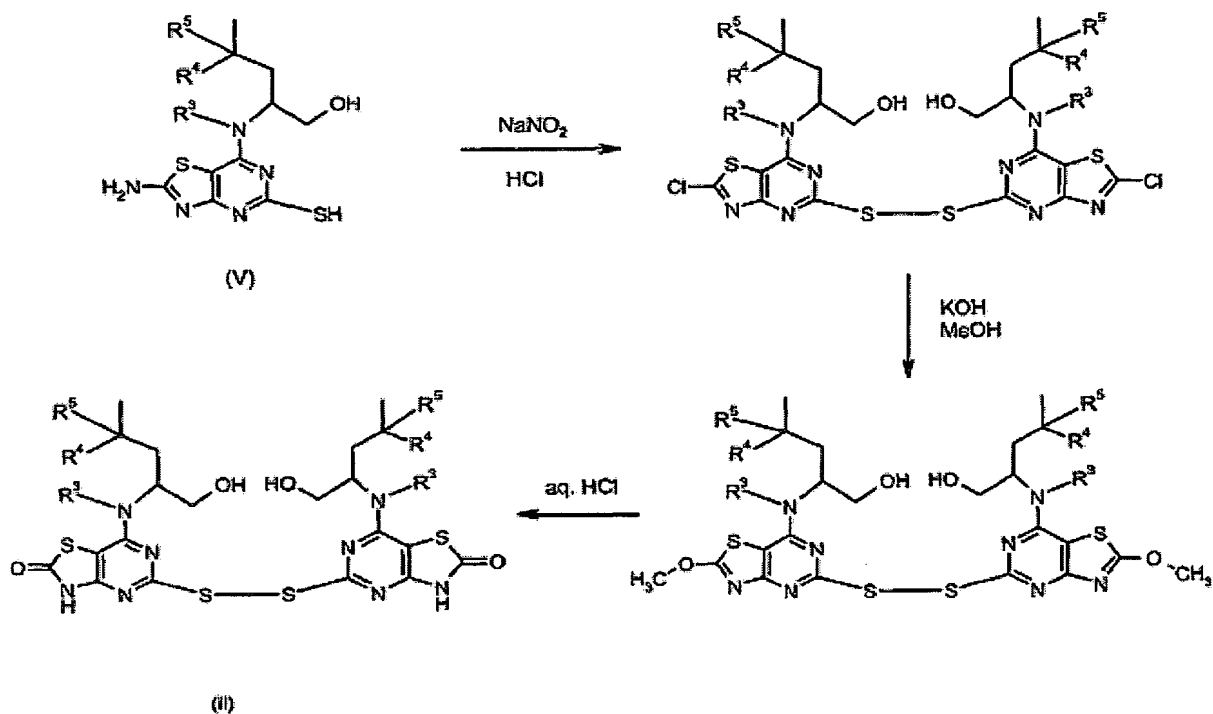
A presente invenção inclui compostos da fórmula (I) na forma
20 de sais. Os sais adequados incluem aqueles formados com ácidos orgânicos ou inorgânicos ou bases orgânicas ou inorgânicas. Tais sais serão normalmente farmaceuticamente aceitáveis embora sais de ácidos ou bases não farmaceuticamente aceitáveis possam ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão.

25 Os sais de compostos da fórmula (I) podem ser formados pela reação do composto livre, ou um sal, enantiômero ou racemato deste, com um ou mais equivalentes de ácido ou base apropriados. A reação pode ser realizada em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel ou em um solvente em que o sal é solúvel, por exemplo, água, dioxano, etanol,

tetraidrofurano ou éter dietílico, ou uma mistura de solventes, que pode ser removida a vácuo ou pela secagem por congelamento.

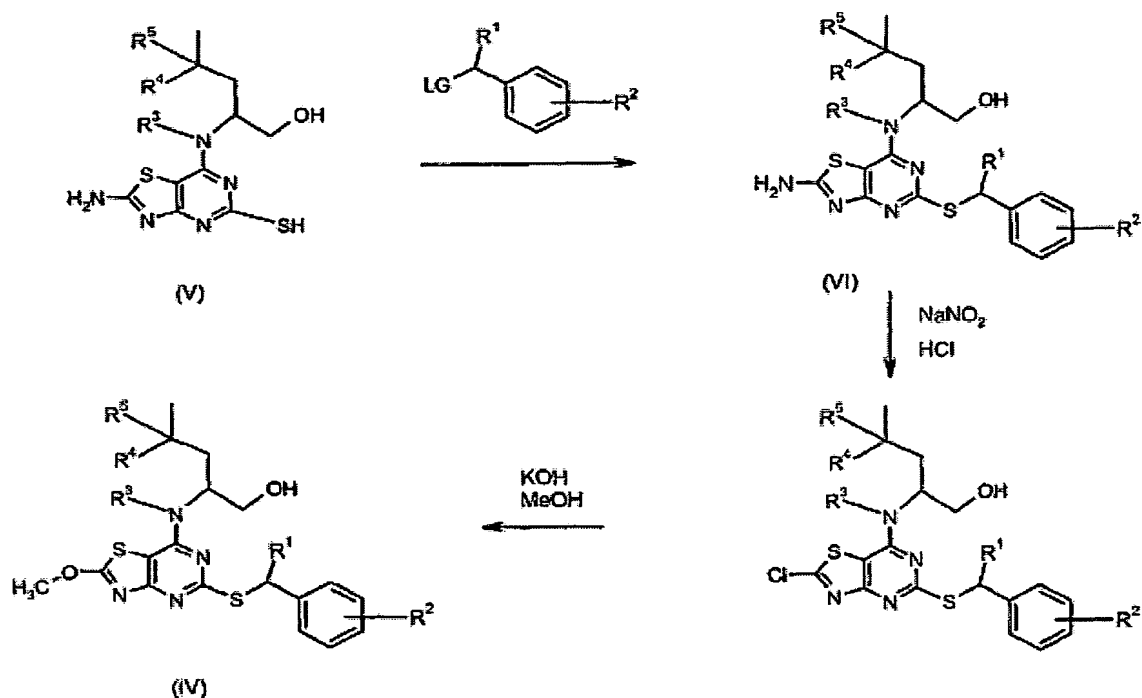
A reação também pode ser um processo matemático ou pode ser realizada em uma resina de troca iônica.

5 Os compostos da fórmula (II) podem ser, no geral, preparados usando métodos conhecidos que serão facilmente evidentes para uma pessoa habilitada na técnica. Uma tal via adequada é mostrada no Esquema seguinte.



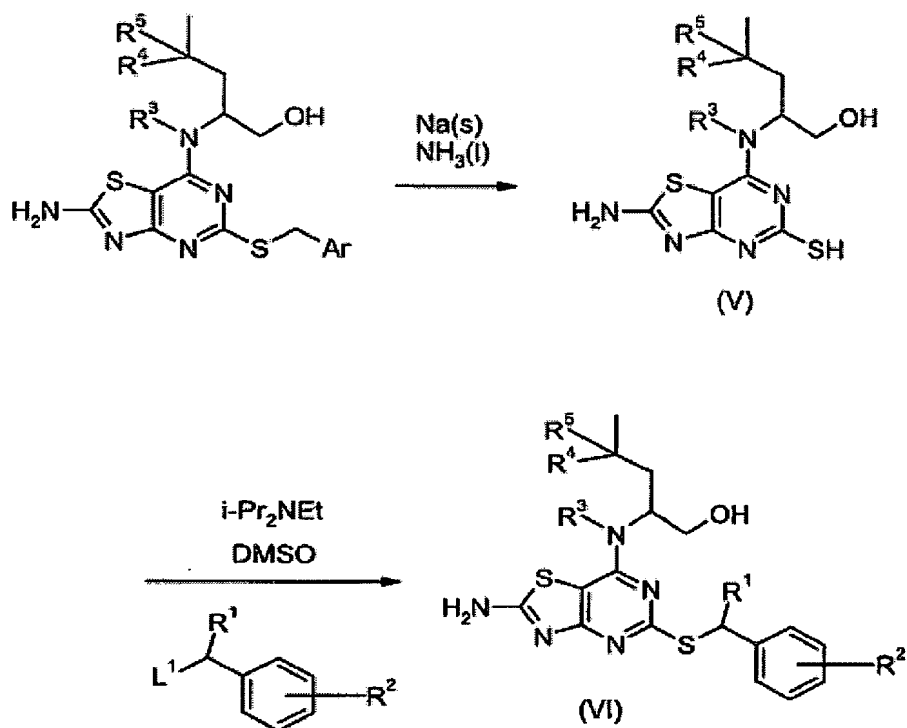
Os compostos da fórmulas (III) são comercialmente disponíveis, ou conhecidos na literatura, ou podem ser preparados usando métodos conhecidos que serão facilmente evidentes para uma pessoa habilitada na técnica.

Os compostos da fórmula (IV) são conhecidos da WO 01/25242 ou podem ser preparados usando métodos conhecidos que serão facilmente evidentes para uma pessoa habilitada na técnica. Uma tal via adequada é mostrada no Esquema seguinte.



Os compostos da fórmula (V) são conhecidos da WO 00/09511 ou podem ser preparados usando métodos conhecidos que serão facilmente evidentes para uma pessoa habilitada na técnica.

Por exemplo, os compostos da fórmula (V), e por esta razão aqueles da fórmula (VI), podem ser preparados como mostrado no Esquema seguinte:



Os métodos específicos adequados para a preparação dos compostos das fórmulas (II), (III), (IV), (V) e (VI) são detalhados na seção de Exemplos do presente pedido e tais métodos representam formas de realização específicas dos processos da invenção.

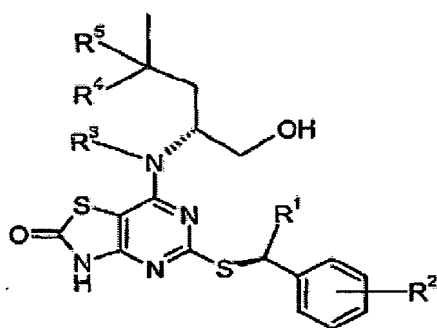
5 Os compostos intermediários podem ser usados como tais ou na forma protegida. Os grupos de proteção adequados e detalhes de processos para a adição e remoção de tais grupos são, no geral, bem conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Edição (1999) por Greene e Wuts.

10 Os compostos da invenção e intermediários para estes podem ser isolados a partir das suas misturas de reação e, se necessário purificado ainda, usando-se técnicas padrão.

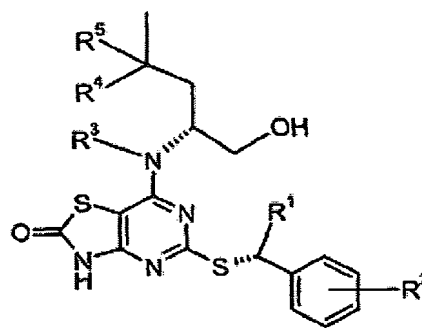
Os compostos da fórmula (I) podem existir nas formas estereoisoméricas. Portanto, todos os enantiômeros, diastereômeros, 15 racematos e misturas destes estão incluídos dentro do escopo da invenção. Os vários isômeros ópticos podem ser isolados pela separação de uma mistura estereoisomérica dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionária, ou HPLC.

Alternativamente, os vários isômeros ópticos podem ser 20 preparados diretamente usando materiais de partida opticamente ativos.

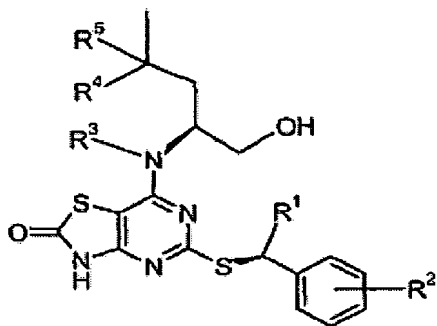
Os compostos da fórmula (I) contêm dois centros estereogênicos e podem assim existir em quatro formas estereoisoméricas diferentes como mostrado nas fórmulas (Ia) a (Id)



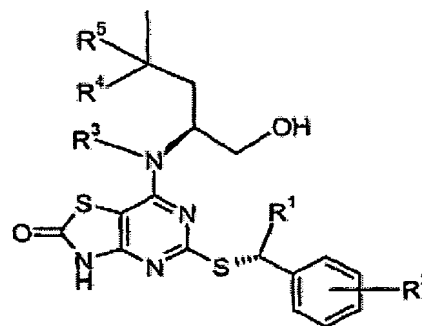
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

Todos de tais quatro estereoisômeros e quaisquer misturas destes estão incluídos dentro do escopo da invenção. Em uma forma de realização, os compostos da fórmula (I) têm a estereoquímica mostrada na fórmula (Ia). Em uma outra forma de realização, os compostos da fórmula (I) têm a estereoquímica mostrada na fórmula (Ib).

Os compostos intermediários também podem existir nas formas estereoisoméricas e podem ser usados como enantiômeros, diastereômeros, racematos purificados ou misturas.

Os compostos da fórmula (I), e seus sais farmacologicamente aceitáveis são úteis porque eles possuem atividades farmacológicas como antagonistas do receptor CX₃CR1. Em particular, quando comparados aos compostos especificamente exemplificados na WO 01/25242, os compostos da fórmula (I) da presente invenção possuem potências significativamente melhoradas para inibição do receptor CX₃CR1 e/ou potências diminuídas para inibição do receptor CXCR2. Os compostos preferidos da presente invenção demonstram tanto potência realçada para a inibição de CX₃CR1 quanto potência diminuída para a inibição de CXCR2.

Em um aspecto a presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para o uso como um medicamento.

5 Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de doenças ou condições em que o antagonismo do receptor CX₃CR1 é benéfico.

10 Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor.

15 Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia da esclerose múltipla (MS).

20 Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela prevenção e/ou redução da formação de novas lesões ou placas ateroscleróticas e/ou pela prevenção ou diminuição da progressão de lesões e placas existentes.

25 Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento, para o tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela mudança da composição das placas para reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

De acordo com a invenção, também é fornecido um método

para tratar, ou reduzir o risco de, doenças ou condições, em que o antagonismo do receptor CX₃CR1 é benéfico, que compreende administrar a uma pessoa sofre da, ou em risco da, dita doença ou condição, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Também é fornecido um método para tratar, ou reduzir o risco de, distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor em uma pessoa que sofre da, ou em risco da, dita doença ou condição, em que o método compreende administrar à pessoa uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Também é fornecido um método para tratar, ou reduzir o risco de, esclerose múltipla (MS) em uma pessoa que sofre da, ou em risco da, dita doença ou condição, em que o método compreende administrar à pessoa uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Também é fornecido um método para tratar, ou reduzir o risco da aterosclerose pela prevenção e/ou redução da formação de novas lesões ou placas ateroscleróticas e /ou pela prevenção ou diminuição da progressão de lesões e placas existentes em uma pessoa que sofre da, ou em risco da, dita doença ou condição, em que o método compreende administrar à pessoa uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Também é fornecido um método para tratar, ou reduzir o risco da aterosclerose pela mudança da composição das placas de modo a reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos em uma pessoa que sofre da, ou em risco da, dita doença ou condição, em que o método compreende

administrar à pessoa uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em um outro aspecto a invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, para o uso no tratamento ou profilaxia de doenças ou condições em que o antagonismo do receptor CX₃CR1 é benéfico.

Em um outro aspecto a invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, para o uso no tratamento ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, COPD, asma ou dor.

Em um outro aspecto a invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, para o uso no tratamento ou profilaxia da esclerose múltipla.

Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, para o uso no tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela prevenção e redução da formação de novas lesões e/ou placas ateroscleróticas e/ou pela prevenção ou diminuição da progressão de

lesões e placas existentes.

Em um outro aspecto a presente invenção diz respeito a uma formulação farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis, para o uso no tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela mudança da composição das placas de modo a reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são indicados para o uso no tratamento ou profilaxia de doenças ou condições em que a modulação da atividade no receptor CX₃CR1 é desejável. Em particular, os compostos são indicados para o uso no tratamento de distúrbios neurodegenerativos ou doença desmielinante em mamíferos incluindo ser humano. Mais particularmente, os compostos são indicados para o uso no tratamento da esclerose múltipla. Os compostos são também indicados como sendo úteis no tratamento da dor, artrite reumatóide, osteoartrite, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica e hipertensão da artéria pulmonar.

As condições que podem ser especificamente mencionadas são: doenças neurodegenerativas e distúrbios de demência, por exemplo, mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e outras doenças neuro motoras, doença de Creutzfeldt-Jacob e outras doenças priônicas, encefalopatia do HIV, doença de Huntington, demência frontotemporal, demência do corpo de Lewy e demência vascular; polineuropatias, por exemplo, síndrome de Guillain-Barre, polirradiculoneuropatia desmielinante inflamatória crônica, neuropatia motora multifocal e plexopatias; desmielinação do CNS, por exemplo, encefalomielite disseminada/hemorrágica aguda e panencefalite esclerosante subaguda; distúrbios neuromusculares, por exemplo, miastenia grave e Síndrome de Lambert-Eaton; distúrbios espinhais, por exemplo,

paraparese espática tropical e síndrome do homem rígido; síndromes paraneoplásticas, por exemplo, degeneração cerebelar e encefalomyelitis; lesão cerebral traumática; enxaqueca; câncer; rejeição de aloenxerto; esclerose sistêmica; infecções virais; doenças transmitidas por parasita, por exemplo, 5 malária; doença periodontal; infartação miocárdica; acidente vascular cerebral; doença cardíaca coronária; doença cardíaca isquêmica; e restenose; artrite reumatóide; doença pulmonar tal como COPD; asma ou dor.

Os compostos da invenção também são indicados para o uso no tratamento da aterosclerose pela prevenção e/ou redução da formação de 10 novas lesões ou placas ateroscleróticas e/ou pela prevenção ou diminuição da progressão de lesões e placas existentes.

Os compostos da invenção também são indicados para o uso no tratamento da aterosclerose pela mudança da composição das placas de modo a reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

15 Os compostos da invenção também são indicados para o uso no tratamento da doença inflamatória do intestino (IBD), por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa, induzindo a remissão e/ou mantendo a remissão de IBD.

A profilaxia é esperada ser particularmente relevante para o 20 tratamento de pessoas que tem sofrido um episódio anterior da, ou são de outro modo considerados como estando em risco aumentado da, doença ou condição em questão. As pessoas em risco de desenvolver uma doença ou condição particulares no geral incluem aqueles tendo uma história familiar de doença ou condição, ou aqueles que tenham sido identificados pelo teste ou 25 triagem genética sendo particularmente suscetível a desenvolvimento da doença ou condição.

Para as indicações terapêuticas acima mencionadas, a dosagem administrada, naturalmente, variará com o composto utilizado, o modo de administração e o tratamento desejado. Entretanto, no geral, os resultados

satisfatórios são obtidos quando os compostos são administrados a uma dosagem da forma sólida dentre 1 mg e 2000 mg por dia.

Os compostos da fórmula (I) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, podem ser usados por si mesmos, ou na forma de composições apropriadas farmacêuticas em que o composto ou derivado estão em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis. A administração pode ser, mas não é limitada, pelas vias enteral (incluindo oral, sublingual ou retal), intranasal, intravenosa, tópica ou outras vias parenterais. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritos em, por exemplo, “Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. A composição farmacêutica preferivelmente compreende menos do que 80 % e mais preferivelmente menos do que 50 % de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Também é fornecido um processo para a preparação de uma tal composição farmacêutica que compreende misturar os ingredientes.

Os compostos da fórmula (I) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, podem ser usados por si só, ou na forma de composições apropriadas farmacêuticas em que o composto ou derivado estão em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis. A administração pode ser, mas não é limitada, pelas vias enteral (incluindo oral, sublingual ou retal), intranasal, intravenosa, tópica ou outras vias parenterais. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritos em, por exemplo, “Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988. A composição farmacêutica preferivelmente compreende menos do que 80 % e mais preferivelmente menos do que 50 % de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

Também é fornecido um processo para a preparação de uma tal composição farmacêutica que compreende misturar os ingredientes.

5 A invenção ainda diz respeito às terapias de combinação em que um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição ou formulação farmacêuticas que compreendam um composto da fórmula (I), são administrados concorrente ou seqüencialmente com terapia e/ou um agente para o tratamento qualquer um dos distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares e doença da
10 artéria periférica.

Em particular, um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser administrados em associação com compostos de um ou mais dos seguintes grupos:

- 1) agentes anti-inflamatórios, por exemplo,
15 a) NSAIDs (por exemplo, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, indometacina);
b) inibidores da síntese de leucotrieno (inibidores 5-LO por exemplo, AZD4407, Zileuton, licofelone, 013610, CJ13454; inibidores FLAP por exemplo, BAY-Y-1015, DG-031, MK591, MK886, A81834; inibidores
20 de hidrolase LTA4 por exemplo, SC56938, SC57461A);
c) antagonistas do receptor de leucotrieno; (por exemplo, CP195543, amelubant, LY293111, accolate, MK571);
- 2) agentes anti-hipertensivos, por exemplo,
a) beta bloqueadores (por exemplo, metoprolol, atenolol,
25 sotalol);
b) inibidores de enzima que converte angiotensina (por exemplo, captoprila, ramiprila, quinaprila, enalaprila);
c) bloqueadores de canal de cálcio (por exemplo, verapamila, diltiazem, felodipina, amlodipina);

d) agonistas do receptor de angiotensina (por exemplo, irbesartano, candesartano, telemisartano, losartano);

3) anti-coagulantes, por exemplo,

a) inibidores de trombina (por exemplo, ximelagatran),
5 heparinas, inibidores do fator Xa;

b) inibidores de agregação de plaquetas (por exemplo, clopidrogrel, ticlopidine, prasugel, AZ4160);

4) moduladores do metabolismo de lipídeo, por exemplo,

a) sensibilizadores de insulina tais como agonistas de PPAR
10 (por exemplo, pioglitazona, rosiglitazona, Galida, muraglitazaar, gefemrozila, fenofibrato);

b) inibidores da HMG-CoA reductase, estatinas (por exemplo, sinvastatina, pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, pitavastatina);

15 c) inibidores de absorção de colesterol (por exemplo, ezetimibe);

d) inibidores de IBAT (por exemplo, AZD-7806);

e) agonistas de LXR (por exemplo, GW-683965A, T-0901317);

20 f) moduladores do receptor de FXR

g) inibidores de fosfolipase;

5) agentes anti-anginais, por exemplo, nitratos e nitritos;

6) moduladores do estresse oxidativo, por exemplo, anti-oxidantes. (probucol), inibidores de mieloperoxidase.

25 A invenção é ilustrada, mas de nenhum modo limitada, pelos seguintes exemplos:

Métodos Gerais

Todos os solventes usados foram de grau analítico e solventes anidros comercialmente disponíveis foram usados rotineiramente para as

reações. As reações foram tipicamente conduzidas sob uma atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em 400 MHz para próton e 100 MHz para o carbono-13 em um Espectrômetro de RMN
5 Varian Unity+ 400 equipado com um sonda BBO de 5 mm com gradientes Z, ou um espectrômetro de RMN Broker Avance 400 equipado com uma sonda de fluxo inverso duplo de 60 μl com gradientes Z, ou um espectrômetro de RMN Bruker DPX400 equipado com uma sonda de 4 núcleos equipada com gradientes Z. Os espectros de ^1H RMN a 600 MHz foram registrados em um
10 espectrômetro de RMN Bruker av600 equipado com uma ponta de sonda BBI de 5 mm com gradientes Z. os espectros de ^1H RMN a 300 MHz foram registrados em um espectrômetro de RMN Varian Gemini 300 equipado com uma ponta de sonda BBI de 5 mm.

A menos que especificamente mencionado nos exemplos, os
15 espectros foram registrados a 400 MHz para próton e 100 MHz para o carbono-13. Os seguintes sinais de referência foram usados: a linha central de DMSO- d_6 δ 2,50 (^1H), δ 39,51 (^{13}C); a linha central de CD_3OD δ 3,31 (^1H) ou δ 49,15 (^{13}C); acetona- d_6 2,04 (^1H), 206,5 (^{13}C); e CDCl_3 δ 7,26 (^1H), a linha central de CDCl_3 δ 77,16 (^{13}C) (a menos que de outro modo indicado).

20 O excesso enantiomérico foi determinado pela GC em uma coluna Cyclodex B (eluição isotérmica a 100°C).

Os espectros de massa foram registrados em um LCMS Waters consistindo de um Alliance 2795 (LC) e um espectrômetro de massa
25 quadrupolo único ZO. O espectrômetro de massa foi equipado com uma fonte iônica de eletropulverização (ESI) operada em um modo de íon positivo ou negativo. A voltagem de capilar foi de 3 kV e o espectrômetro de massa foi escaneado a partir de m/z 100-700 com um tempo de varredura de 0,3 ou 0,8 s. As separações foram realizadas em colunas Waters X-Terra MS, C8, (3,5 μm , 50 ou 100 mm x 2,1 mm d. i.), ou uma coluna ScantecLab's ACE 3 AQ

(100 mm x 2,1 mm d. i.). A temperatura da coluna foi ajustada a 40°C. Um gradiente linear foi aplicado usando um sistema de fase móvel neutro ou ácido, conduzido de 0 % a 100 % de fase orgânica em 4 a 5 minutos, taxa de fluxo de 0,3 ml/min. O sistema de fase móvel neutra: acetonitrila / [10 mM de NH₄OAc (aq.) / MeCN (95:5)], ou [10 mM de NH₄OAc (aq.) / MeCN (1/9)] / [10 mM de NH₄OAc (aq.) / MeCN (9/1)]. Sistema de fase móvel ácida: [133 mM de HCOOH (aq.) / MeCN (5/95)] / [8 mM de HCOOH (aq.) / MeCN (98/2)].

A identificação de composto foi realizada em um GC-MS (GC 6890, 5973N MSD) fornecido pela Agilent Technologies. A coluna usada foi uma VF-5 MS, 0,25 mm de DI x 30 m, 0,25 µm (Varian Inc.). Um gradiente de temperatura linear foi aplicado partindo a 40°C (contenção de 1 min) e terminando a 300°C (contenção de 1 min), 25°C/minuto. O MS foi equipado com uma fonte iônica de EI. O MS foi escaneado entre m/z 50-500 e a velocidade de varredura foi ajustada para 3,25 varreduras/s. A voltagem elétrica foi ajustada a 70 eV.

As análises de HPLC foram realizadas em um sistema Agilent HP1000 consistindo de Micro Desgaseificador a Vácuo G1379A, Bomba binária G1312A, Autoamostrador Wellplate G1367A, Compartimento de Coluna Controlado por Termostato G1316A e Detetor de Série de Diodo G1315B. Coluna: X-Terra MS, Waters, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm. A temperatura da coluna foi ajustada a 40°C e a taxa de fluxo a 1,5 ml/min. O Detetor de Série de Diodo foi escaneado de 210 a 300 nm, a largura da etapa e pico foram ajustados a 2 nm e 0,05 min, respectivamente. Um gradiente linear foi aplicado, conduzido de 0 % a 100 % de acetonitrila, em 4 min. Fase móvel: acetonitrila/10 mM de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ.

Um procedimento de trabalho típico depois de uma reação consistiu da extração do produto com um solvente tal como acetato de etila,

lavando com água seguido pela secagem da fase orgânica em MgSO_4 ou Na_2SO_4 , e concentração da solução a vácuo.

A cromatografia de camada fina (TLC) foi realizada em placas de TLC da Merck (Gel de Sílica 60 F254) e UV foi usada para visualizar as manchas. A cromatografia por vaporização instantânea foi realizada em um Combi Flash[®] Companion[®] usando colunas de vaporização instantânea de fase normal RediSep[®] ou em gel de sílica Merck 60 (0,040 a 0,063 mm). Os solventes típicos usados para a cromatografia por vaporização instantânea foram misturas de clorofórmio/metanol, tolueno/acetato de etila e acetato de etila/ hexanos.

A cromatografia preparativa foi conduzida em uma HPLC auto-preparativa Gilson com um detetor de série de diodo. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 7 μm . Gradiente com acetonitrila/0,1 M de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ, conduzido de 20 % a 60 % de acetonitrila, em 13 min. Taxa de fluxo: 20 ml/min. Alternativamente, a purificação foi obtida em uma HPLC semi preparativa Shimadzu LC-8A com um detetor de UV-visível Shimadzu SPD-10A equipado com uma coluna Waters Symmetry[®] (C18, 5 μm , 100 mm x 19 mm). Gradiente com acetonitrila/0,1 % de ácido trifluoroacético em Água MilliQ, conduzido de 35 % a 60 % de acetonitrila em 20 min. Taxa de fluxo: 10 ml/min.

A recristalização foi tipicamente realizada em solventes ou misturas de solvente tais como éter, acetato de etila/heptanos e metanol/água.

As seguintes abreviações foram usadas: DCM = diclorometano; DIPCl = β -clorodiisopinocanfenilborano (DIP-Cloreto[®]); DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetila; NCS = N-clorossuccinimida; NMP = 1-metil-2-pirrolidinona; THF = tetraidrofurano; aq = aquoso; conc = concentrado.

Os materiais de partida usados foram disponíveis de fontes comerciais ou preparados de acordo com os procedimentos da literatura e

tiveram dados experimentais de acordo com este relato. Os seguintes exemplos são de material de partida que foram preparados:

(2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol: WO 02/076990;

5 5-(benziltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina: WO 00/09511;

1[3-(metilsulfonil)fenilietanona: T. Fujita, J. Iwasa e C. Hansch, Journal of the American Chemical Society, 1964, 86, 5175-5180;

3-[(1-hidroxietil]benzonitrila: Belley, M. Bioorg. Med. Chem.,
10 1999, 7, 2697-2704;

3-(metilsulfonil)benzaldeído: P. L Ornstein *et al.*, J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, No. 3, 358-378;

3-(1-hidroxietil)benzamida: Watson, C. Y; Whish, W. J. D; Threadgill, M. D. Bioorg. Med. Chem. 1998 6(6) 721-34;

15 (1-cloropropil)benzeno: Desai, V. R.; Nechvatal, A.; Tedder, J. M. J. Chem. Soc. (B) 1969, 30-32.

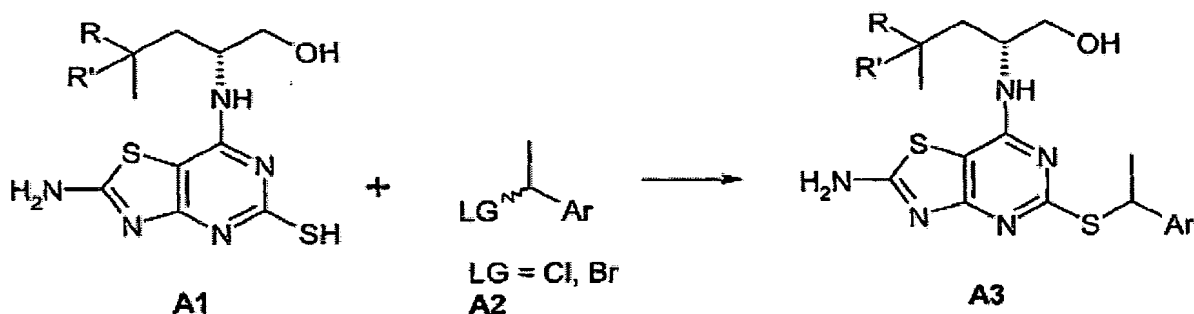
(1S)-1-(2-fluorofenil)etanol: Garrett, C. E. Tetrahedron: Asymmetry 2002, 13, 1347-1349; Doucet, H. Chem. Eur. J. 1999, 5, 1320-1330;

20 (2R)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol: Truong, V. L; Gauthier, J. Y; Boyd, M; Roy, B; Scheigetz, J. Synlett 2005, 8, 1279-1280; seguindo a via do enantiômero S:

(1S)-1-(3-fluorofenil)etanol: Pastor, I. M. Chem. Eur. J. 2003, 9, 4031-4045.

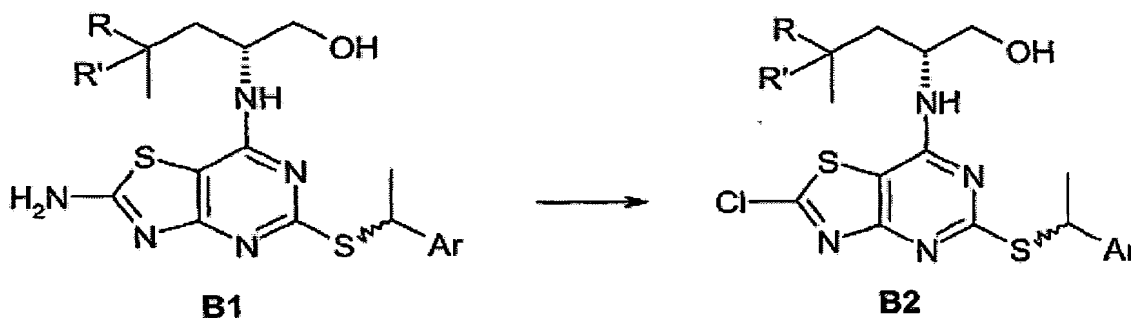
25 Nos métodos gerais que seguem, R representa H ou CH₃, R' representa H ou F; e Ar representa fenila substituído por R² em que R² é como definido na fórmula (I).

Método Geral A

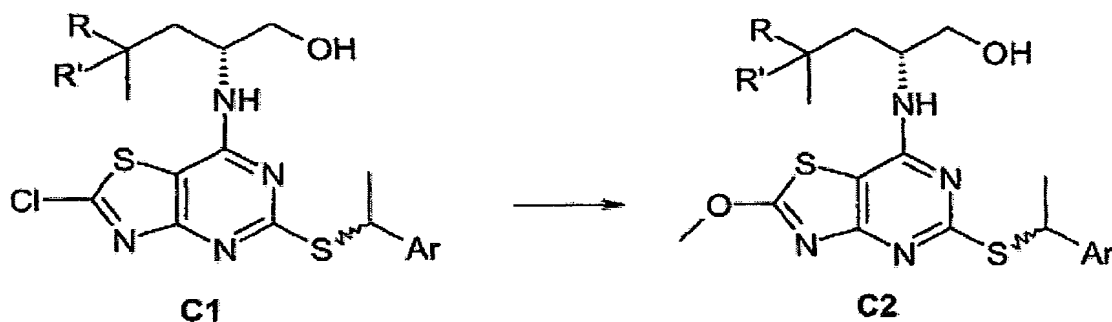


Boroidreto de sódio (0,1 equiv.), DIPEA (1,5 equiv.) e A2 (1,2 equiv.) foram adicionados A1 (1,0 equiv.) em DMSO sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação resultante foi agitada a 40° C até que a
 5 mistura fosse completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC). A mistura foi vertida em água gelada e o produto foi extraído com DCM ou EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas a vácuo. O produto bruto foi, se necessário, purificado usando HPLC preparativa ou pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea.

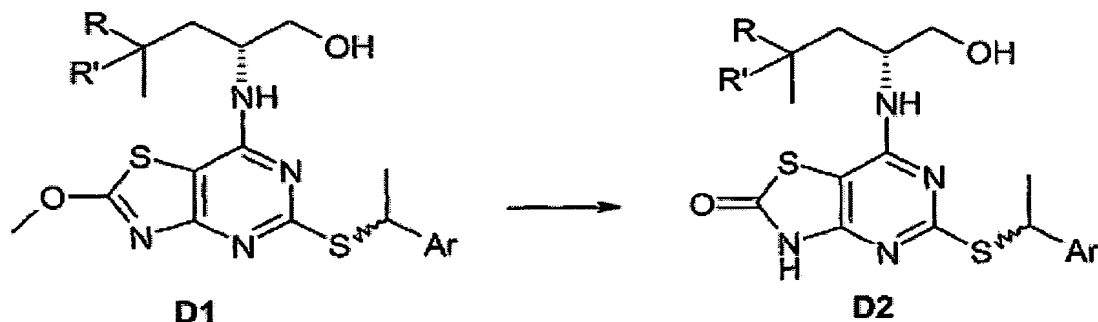
Método Geral B



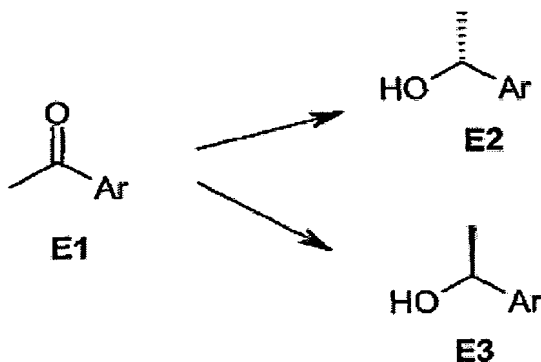
HCl conc. (2,5 ml/mmol de B1) foi adicionado a B1 (1,0 equiv.) em CH₃CN. A mistura de reação foi esfriada em um banho gelado e nitrito de sódio (2,0 equiv.) dissolvida em uma quantidade mínima de água foi adicionada às gotas. A reação foi agitada a 0° C até que a mistura fosse
 15 completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC) e foi depois vertida em água gelada, neutralizada com bicarbonato de sódio e extraída com DCM ou EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas a vácuo para dar o produto.

Método Geral C

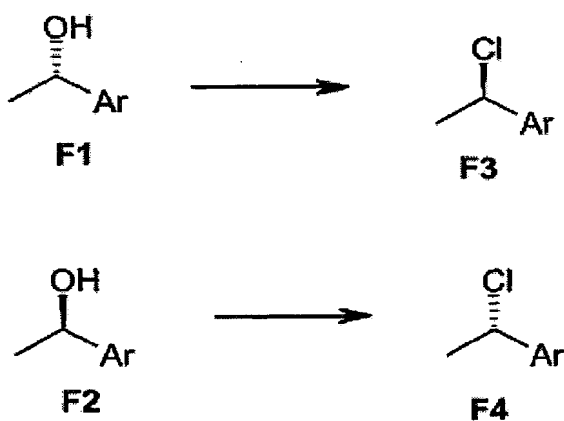
Hidróxido de potássio (2,0 equiv.) dissolvido em metanol foi adicionado às gotas a uma solução esfriada (0° C) de C1 (1,0 equiv.) em metanol. A mistura resultante foi agitada a 0° C até que a mistura fosse completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC). O solvente foi separado por evaporação e o produto foi usado na etapa de reação seguinte sem outra purificação.

Método Geral D

Uma solução de HCl concentrado (1,0 equiv.) foi adicionada a uma solução esfriada (0° C) de D1. (1,0 equiv.) em 1,4-dioxano. A mistura resultante foi agitada a 40° C até que a mistura fosse completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC). A mistura de reação foi neutralizada com NaHCO₃ saturado (aq) e o dioxano foi separado por evaporação. O resíduo foi dissolvido em DCM ou EtOAc, lavado com salmoura, secado e concentrado a vácuo. O produto bruto foi, se necessário, purificado usando HPLC preparativa ou pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea.

Método Geral E

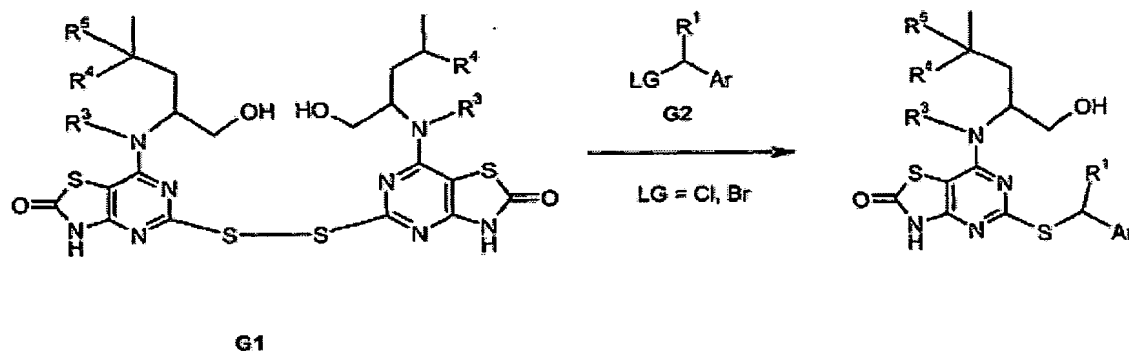
E1 (1,0 equiv.) em THF foi adicionado a 0° C a (+)-DIPCl (para dar E2) ou (-)-DIPCl (para dar E3) (1,5 equiv.) em THF sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi deixada atingir lentamente a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi separado por evaporação seguido pela adição de Et₂O e dietanolamina (2,2 equiv.). A mistura foi agitada até que a mistura fosse completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC). O precipitado que formou foi separado por filtração, lavado com Et₂O e filtrado foi concentrado a vácuo. O produto bruto foi, se necessário, purificado usando HPLC preparativa ou pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea.

Método Geral F

Trifenil fosfina (1,3 equiv.) em THF foi adicionada a 0° C a NCS (1,3 equiv.) em THF sob uma atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. F1 ou F2 (1 equiv.) foram adicionados a 0° C e a mistura de reação foi agitada na temperatura

ambiente até que a mistura fosse completa (monitorada por LC-MS, HPLC ou TLC). O solvente foi separado por evaporação seguido pela adição de hexano e removido do precipitado pela filtração. O filtrado foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi, se necessário, purificado usando HPLC preparativa ou

Método Geral G



Boroidreto de sódio (1 a 2 equiv.) foi adicionado a G1 (1,0 equiv.) em DMSO. Uma vez que a efervescência cessou, G2 (1,2 equiv.) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada a 40° C até que a

Exemplo 1

7-[[[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1R)-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]etil}tio)][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona
a) (1R)-1-[3-(Metilsulfonil)fenil]etanol

B(OMe)₃ (62 µl, 0,55 mmol) foi adicionado a (R)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinometanol em THF (5 ml) seguido por BH₃.Me₃S (2M em THF, 1,23 ml, 2,54 mmoles). A mistura foi agitada por 1 hora antes que 1-[3-(metilsulfonil)fenil]etanona (458 mg, 2,31 mmoles) em THF (5 ml) fosse adicionada em 1,5 hora. A mistura resultante foi agitada durante a noite e depois extinta com HCl 1 M (2 ml). A mistura foi concentrada e o produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea

(CH₂Cl₂/MeOH 50:1) para dar o composto do título (378 mg, 18 % de rendimento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H), 7,75 (m 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,92 (q, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,45 (d, 3H).

5 b) 3-1-(1S)-1-Cloroetil]fenil metil sulfona

O composto do título foi obtido em 86 % de rendimento usando método geral F partindo de (1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etanol (370 mg, 1,85 mmol).

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,95 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 5,10 (q, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).

c) (2R)-2-{(2-amino-5-((1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil} tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol

15 O composto do título foi obtido em 34 % de rendimento usando método geral A partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino]-4-metilpentan-1-ol (431 mg, 1,44 mmol) e 3-[(1S)-1-cloroetil]fenil metil sulfona (350 mg, 1,44 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 482 [M + H]⁺.

20 d) (2R)-2-[[2-Cloro-5-((R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio) [1,3]tiazolo 4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 92 % de rendimento usando método geral B partindo de (2R)-2-[[2-amino-5-((1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol (136 mg, 0,28 mmol).

25 MS (ESI⁺) m/z 500 [M + H]⁺.

e) (2R)-2-[[2-metóxi-5-((1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil} tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino)-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 91 % de rendimento usando método geral C partindo de (2R)-2-[[2-cloro-5-((1R)-1-[3-

(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo-[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol (130 mg, 0,26 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 497 [M + H]⁺.

f) 7-{[(7(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido em 19 % de rendimento usando método geral D partindo de (2R)-2-{[2-metóxi-5-({(1R)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol (118 mg, 0,24 mmol).

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,18 (t, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,91 (q, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,71 (d, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (d, 3H), 0,87 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 483 [M + H]⁺.

Exemplo 2

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5({1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (2R)-2-{2-Cloro-5-[-2-cloro-7-((1R)-1-hidroximetil-3-metil-butil-amino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metilpentan-1-ol

Nitrito de sódio (5,19 g, 75 mmoles) em água (25 ml) foi adicionado às gotas a 0° C a (2R)-2-[[2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-il]amino]-4-metilpentan-1-ol (7,50 g, 25 mmoles) em HCl conc. (150 ml) e CH₃CN (150 ml). A mistura de reação foi agitada por 18 horas a 0 a 5° C, e depois vertida em gelo (500 ml), e extraída com EtOAc. Qualquer sólido remanescente foi separado por filtração. As fases orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com solução saturada de NaCl e solução saturada aquosa de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada e evaporada e o sólido previamente separado por filtração foi adicionado a esta. O sólido total foi empastado em EtOAc, que depois da filtração forneceu o composto

do título (6,3 g, 80 % de rendimento) como um sólido.

¹H RMN (DMSO-d₆; os integrais são para a unidade monomérica) δ 7,98 (d, 1H), 4,47 (t, 1 H), 3,99 (br s, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 1,31 a 1,15 (m, 2 H), 0,98 (m, 1 H), 0,48 (d, 3 H), 0,30 (d, 3 H);

5 MS (ESI⁺) m/z 635 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-Hidroximetil-3-metil-butilamino)-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metil-pentan-1-ol

10 KOH (0,53 g, 9,4 mmoles) in MeOH (5 ml) foi adicionado a 0° C a uma solução de (2R)-2-{2-cloro-5-[2-cloro-7-((1R)-1-hidróxi-metil-3-metil-butilamino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metil-pentan-1-ol (3,0 g, 4,7 mmoles) em MeOH (200 ml). A reação foi mantida de 0 a 5° C por 18 horas. O solvente foi separado por evaporação e o resíduo absorvido em MeOH/EtOAc (1:1). Esta
15 solução foi rapidamente cromatografada (EtOAc) para fornecer o composto do título (2,0 g, 68 % de rendimento).

MS (ESI⁺) m/z 627 [M + H]⁺.

c) 5-[7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-butyl]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona
20

Uma mistura de HCl conc. (20 ml) e água (20 ml) foi adicionada a uma solução de (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-hidroximetil-3-metil-butilamino)-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-4-metil-pentan-1-ol (1,5 g, 2,4 mmoles)
25 em 1,4-dioxano (20 ml). A solução foi depois agitada a 45° C por 18 horas. O solvente foi separado por evaporação e o resíduo absorvido em EtOAc (o resíduo não dissolvido foi separado por filtração e foi descoberto ser puro por LCMS). A solução foi submetida a cromatografia por vaporização instantânea (MeOH:EtOAc 5:95). As duas amostras foram reunidas juntas para dar o

composto do título (600 mg, 42 % de rendimento).

^1H RMN (DMSO- d_6 ; os integrais são para a unidade monomérica) δ 12,45 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,17 (br s, 2H), 1,48 a 1,31 (m, 4H), 1,25 - 1,14 (m, 2H), 0,72 (d, 6H), 0,56 (d, 6H);

5 MS (EST $^+$) m/z 599 [M + H] $^+$.

d) 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(trifluorometil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de dois diastereômeros pelo método geral G da reação de 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (20 mg, 0,033 mmol) e 3-(1-bromoetil) trifluorometilbenzeno (11 μl , 0,066 mmol) para dar 10 mg (31 % de rendimento).

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,68 (m, 2 H) 7,51 (m, 1 H) 7,42 (m, 1 H) 4,97 (q, 1 H) 4,91 (m, 1 H) 4,38 - 4,27 (m, 0,5 H) 4,26 - 4,16 (m, 0,5 H) 3,85 (dd, 0,5 H) 3,64 (m, 1 H) 3,53 (dd, 0,5 H) 1,71 (dd, 3 H) 1,64 (m, 1 H) 1,57 - 1,46 (m, 1 H) 1,45 - 1,34 (m, 1 H) 0,96 (dd, 3 H) 0,88 (dd, 3 H);

MS (EST $^+$) m/z 473 [M + H] $^+$.

20 **Exemplo 3**

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (2R)-2-{[2-Amino-5-(benziltio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}pentan-1-ol

25 5-(Benziltio)-7-cloro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (6,0 g, 19,4 mmoles) foi dissolvido em NMP (30 ml). DIPEA (8,4 ml, 48,5 mmoles) e 2-amino-(2R)-1-pentanol (3,5 g, 33,9 mmoles) foram adicionados e a mistura foi aquecida até 110° C por 4 dias. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em água (200 ml). O produto

precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água e usado na etapa seguinte sem outra purificação (7,0 g, 97 % de rendimento).

MS (ESI⁺) m/z 376 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-[(2-Amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo(4,5-dipirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

Um frasco de fundo redondo foi equipado com um condensador de gelo seco-etanol e imerso em um em um banho de esfriamento de gelo seco-etanol. A amônia (250 ml) foi condensada no frasco seguida por adição de (2R)-2-{[2-amino-5-(benziltio)[1,3]-tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-il]amino}pentan-1-ol (6,8 g, 18,1 mmoles). A mistura resultante foi deixada aquecer até -33° C e metal sódio foi adicionada em pequenas porções até que uma cor azul aparecesse e persistisse por 30 segundos. A reação foi depois extinta pela adição de uma colher cheia de cloreto de amônio sólido. A amônia foi separada por evaporação e água (250 ml) foi adicionada ao resíduo. A mistura resultante foi neutralizada com HCl 1 M (aq). O produto precipitado foi coletado pela filtração, lavado com água e secado a vácuo para produzir 4,15 g (80 % de rendimento) do composto do título.

MS (ESI⁺) m/z 286 [M + H]⁺.

c) (2R)-2-{2-Cloro-5-[2-cloro-7-((1R)-1-hidroximetilbutilamino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil-tiazolo[4,5-d] pirimidin-7-ilamino} -pentan-1-ol

Seguindo o procedimento do Exemplo 2(a) deu o composto do título em 78 % de rendimento partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol (4,0 g, 14 mmoles), nitrito de sódio (1,93 g, 28 mmoles), HCl (100 ml), CH₃CN (100 ml) e H₂O (10 ml).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,27 (d, 1H), 4,32 - 3,81 (m, 2H), 3,50 - 3,23 (m, 2H), 1,37 - 1,19 (m, 2H), 1,10 - 0,93 (m, 1H), 0,94 - 0,78 (m, 1H), 0,49 (t, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 607 [M + H]⁺.

d) (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-Hidroximetilbulilamino)-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol

5 KOH (495 mg, 8,8 mmoles) foi adicionado a (2R)-2-{2-cloro-5-[2-cloro-7((R)-1-hidroximetilbutilamino)-tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino}-pentan-1-ol (2,68 g, 4,41 mmoles) em MeOH (200 ml) a 0° C. A reação foi agitada a 0° C durante a noite e depois o metanol foi separado por evaporação. O resíduo foi vertido
10 em água e precipitado resultante foi coletado pela filtração. O produto úmido bruto foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

MS (ESI⁺) m/z 599 [M + H]⁺.

e) 5-[7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil-7-{[(1R)-1-(hidroximetilbutil) amino}][1,3] tiazolo[4, 5-d]pirimidin-2(3H)- ona
15

Seguindo o procedimento do Exemplo 2(c) deu o composto do título em 59 % de rendimento (em duas etapas) partindo de (2R)-2-{5-[7-((1R)-1-hidroximetilbutilamino)-2-metoxitiazolo[4,5-d]pirimidin-5-ildissulfanil]-2-metóxi-tiazolo[4,5-d]pirirnidin-7-ilamino}-pentan-1-ol bruto
20 (4,41 mmoles) (Exemplo 3(d)), HCl conc. (2 ml), água (2 ml) e 1,4-dioxano (100 ml).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,10 (br. s., 1H), 3,35 (t, 2H), 1,37 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 1,10 (m, 1H), 0,96 - 0,82 (m, 1H), 0,59 (t, 3H)

25 MS (ESI⁺) m/z 571 [M + H]⁺.

f) [(1R)-1-Cloroetil]benzeno

O composto do título foi obtido em 67 % de rendimento usando método geral F e partindo de (1S)-1-feniletanol (25 g, 0,20 mol).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,42 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,30 (m, 1

H), 5,09 (q, 1 H), 1,85 (d, 3 H);

MS (CI) m/z 141 [M + 1].

g) 7-{[(R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

5 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona foi preparado em 22 % de rendimento a partir de 5,5'-ditiobis[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona] (40 mg, 0,07 mmol) e [(1R)-1-cloroetil]benzeno (29 mg, 0,21 mmol) usando método geral G.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,34 (br s, 1H) 7,44 (d, 2H) 7,33 (m, 2H) 7,23 (m, 2H) 4,93 (q, 1H) 4,68 (t, 1H) 4,21 (br s, 1H) 3,49 - 3,33 (m, 2H) 1,68 (d, 3H) 1,64 - 1,51 (m, 1H) 1,50 - 1,39 (m, 1H) 1,34 (m, 2H) 0,87 (t, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 391 [M + H]⁺.

15 **Exemplo 4**

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (1S)-1-[3-(Metilsulfonil)fenil]etanol

20 O composto do título foi preparado em 58 % de rendimento a partir de 1-[3-(metilsulfonil)fenil]etanona (2,00 g, 10,1 mmoles) usando método geral E.

MS (ESI⁺) m/z 201 [M + H]⁺.

b) 1-[(1R)-1-Cloroetil]-3-(metilsulfonil)benzeno

25 O composto do título foi preparado em 21 % de rendimento a partir de (1S)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etanol (100 mg, 0,50 mmol) usando método geral F.

MS (ESI⁺) m/z 219 [M + H]⁺.

c) (2R)-2-{[2-Amino-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi preparado a partir de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metil-pentan-1-ol (16,5 g, 55,3 mmoles) e 1-[(1R)-1-cloroetil]-3-(metilsulfonyl)benzeno (12,1 g, 55,3 mmoles) usando método geral A.

5 ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) 8,00 (m, 3H) 7,81 (m, 2H) 7,60 (t, 1H) 6,91 (d, 1H) 5,06 (q, 1H) 4,66 (t, 1H) 4,24 (br s, 1H) 3,38 (m, 1H) 3,28 (m, 1H) 3,23 (s, 3H) 1,69 (d, 3H) 1,59 (m, 1H) 1,46 - 1,34 (m, 2H) 0,86 (m, 6H);

MS (ESI $^+$) m/z 482 [M + H] $^+$.

10 d) (2R)-2-{-Cloro-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio) [1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi preparado a partir de (2R)-2-{[2-amino-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d] pirimidin-7-il]amino}-4- metilpentan-1-ol usando método geral B.

15 MS (ESI $^+$) m/z 501 [M + H] $^+$.

e) (2R)-2-{-metóxi-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio) [1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi preparado a partir de (2R)-2-{[2-cloro-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol usando método geral C.

MS (ESI $^+$) m/z 497 [M + H] $^+$.

f) 7-{[(1R)-1-(Hidroxiometil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1S)-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi preparado a partir de (2R)-2-{[2-metóxi-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il]amino}-4-metilpentan-1-ol usando método geral D. Rendimento global 490 mg, 38 % em três etapas.

^1H RMN (CDCl $_3$) δ 8,07 (m, 1H) 7,78 (m, 2H) 7,52 (m, 1H) 4,95 (q, 1H) 4,63 (m, 1H) 4,34 (br s, 1H) 3,73 (m, 1H) 3,57 (m, 1H) 3,07 (s,

3H) 1,70 (d, 3H) 1,64 (m, 1H) 1,48 - 1,38 (m, 2H) 0,93 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 483 [M + H]⁺.

Exemplo 5

5 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

A separação da mistura diastereomérica produzida no Exemplo 2 pela HPLC preparativa deu um diastereômero único (5 mg, 15 % de rendimento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,69 (s, 1 H) 7,66 (d, 1 H) 7,50 (m, 1 H)
10 7,42 (t, 1 H) 4,97 (q, 1 H) 4,77 (d, 1 H) 4,25 - 4,15 (m, 1 H) 3,84 (dd, 1 H)
3,64 (dd, 1 H) 1,72 (d, 3 H) 1,67 - 1,57 (m, 1 H) 1,57 - 1,47 (m, 1 H) 1,44 -
1,34 (m, 1 H) 0,87 (dd, 6 H);

MS (ESI⁺) m/z 473 [M + H]⁺.

Exemplo 6

15 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi sintetizado como uma mistura de dois diastereômeros pelo método geral G da reação de 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-
20 idissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (20 mg, 0,033 mmol) e 2-(1-bromoetil)trifluorometilbenzeno (11 µl, 0,066 mmol) para dar 13 mg (43 % de rendimento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,69 (d, 1H) 7,63 (m, 1H) 7,53 (q, 1H)
25 7,34 (m, 1H) 5,45 (q, 0,5H) 5,39 (q, 0,5H) 5,21 (t, 1H) 4,46 (d, 1H) 3,86 (m, 1H) 3,68 (m, 1H) 1,73 (d, 3H) 1,69 (m, 1H) 1,65 - 1,55 (m, 1H) 1,47 (m, 1H)
0,98 - 0,88 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 473 [M + H]⁺.

Exemplo 7

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)-fenilietil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

A separação da mistura diastereomérica produzida no Exemplo 6 pela HPLC preparativa deu um diastereômero único (4 mg, 13 % de rendimento).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,71 (d, 3H) 7,65 (d, 1H) 7,55 (t, 1H) 7,36 (t, 1H) 5,40 (q, 1H) 4,71 (d, 1H) 4,42 (m, 1H) 3,83 (dd, 1H) 3,68 (dd, 1H) 1,76 (d, 3H) 1,74 - 1,64 (m, 1H) 1,64 - 1,53 (m, 1H) 1,54 - 1,43 (m, 1H) 0,96 (dd, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 473 [M + H]⁺.

Exemplo 8

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonyl)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido em 55 % de rendimento usando método geral G partindo de 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetilbutil)amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (55 mg, 0,087 mmol) e 1-[(1R)-1-cloroetil]-3-(metilsulfonyl)benzeno (38 mg, 0,17 mmol).

¹H RMN (CDCl₃) δ 10,64 (br s, 13H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 1,67 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 0,89 (m, 5H);

MS (ESI⁺) m/z 469 [M + H]⁺.

Exemplo 9

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-[(1-feniletil)tio]-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (2R)-2-({2-Amino-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4- metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 67 % de rendimento de

acordo com o método geral A partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (320 mg, 1,01 mmol) e (1-bromoetil)-benzeno (245 mg, 1,21 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,72 (dd, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,85 (dd, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 405 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-({2-Cloro-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 71 % de rendimento de acordo com o método geral B partindo de (2R)-2-({2-amino-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol (335 mg, 0,83 mmol);

MS (ESI⁺) m/z 423/425 [M + H]⁺.

c) (2R)-2-({2-metóxi-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 70 % de rendimento de acordo com o método geral C partindo de (2R)-2-({2-cloro-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol (500 mg, 1,2 mmol);

MS (ESI⁺) m/z 419 [M + H]⁺.

d) 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido como uma mistura de dois diastereômeros em 68 % de rendimento de acordo com o método D partindo de (2R)-2-({2-metóxi-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol (320 mg, 0,76 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) 7,43 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,31 (m,

1H), 6,37 (br s, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,85 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 405 [M + H]⁺.

5

Exemplo 10

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}
[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin -7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

10

A purificação pela HPLC de (2R)-2-({2-amino-5-[(1-feniletil)tio][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il}amino)-4-metilpentan-1-ol (Exemplo 9(a), 500 mg) forneceu o composto do título (150 mg) como um diastereômero único.

15 RMN (DMSO-d₆) 7,98 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,95 (q, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,68 (d, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

b) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

20 O composto do título foi obtido em 51 % de rendimento usando o método B e partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (150 mg, 0,37 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 423/425 [M + H]⁺.

25 c) (2R)-2-[(2-metóxi-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 91 % de rendimento usando o método C e partindo de (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (70 mg, 0,17 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 419 [M + H]⁺.

d) 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido em 67 % de rendimento de acordo com o método D e partindo de (2R)-2-[(2-metóxi-5-{[(1R)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (65 mg, 0,15 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) 12,36 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 4,91 (q, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 1,69 (d, 3H), 1,58 (d, 1H), 1,38 (m, 2H), 0,88 (d, 3H), 0,84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 405 [M + H]⁺.

Exemplo 11

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5d] pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 42 % de rendimento usando método geral A e partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (27 g, 90 mmoles) e [(1R)-1-cloroetil]benzeno (19 g, 135 mmoles).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,95 (br s, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,96 (q, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 1,66 (d, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 404 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 85 % de rendimento de acordo com o método geral B e partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-

feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (70 mg, 0,17 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 423/425 [M + H]⁺.

c) (2R)-2-[(2-metóxi-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]-pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 51 % de rendimento de acordo com o método geral C e partindo de (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (77 mg, 0,18 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 419 [M + H]⁺.

d) 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido em 37 % de rendimento de acordo com o método geral D e partindo de (2R)-2-[(2-metóxi-5-{[(1S)-1-feniletil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (50 mg, 0,12 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (br s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 1,62 (d, 3H), 1,55 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,84 (d, 3H), 0,78 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 405 [M + H]⁺.

Exemplo 12

3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

a) 3-[(1R)-1-Cloroetil]benzonitrila

O composto do título foi obtido em 79 % de rendimento de acordo com o método geral F e partindo de 3-[(1S)-1-hidroxietil]benzonitrila (3,35 g, 22,8 mmoles).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,60 (t,

1H), 5,40 (q, 1H), 1,80 (d, 3H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6): δ 144,1, 131,2, 131,6, 130,3, 129,9, 118,4, 111,6, 57,41, 25,5;

MS (ESI $^+$) m/z 166 [M + H] $^+$.

b) 3-{(1S)-1-[(2-Amino-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil] amino}[1,3]tiazolo
5 [4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido em 75 % de rendimento de acordo com o método geral A e partindo de 2-amino-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidina-5(6H)-tione (2,87 g, 10,0 mmoles) e 3-[(1R)-1-cloroetil]benzonitrila (2,31 g, 13,9 mmoles).

10 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,00 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,00 (q, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,13 (br s, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,66 (d, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (m, 2H), 0,86 (t, 3H);

15 ^{13}C RMN (DMSO- d_6): δ 170,8, 168,7, 165,1, 155,7, 145,9, 132,3, 130,8, 130,6, 129,5, 118,7, 111,2, 63,3, 59,7, 51,8, 42,3, 33,0, 21,8, 18,8, 14,0;

MS (ESI $^+$) m/z 415 [M + H] $^+$.

c) 3-{(1S)-1-[(2-Cloro-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo
20 [4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido em 84 % de rendimento de acordo com o método geral B e partindo de 3-{(1S)-1-[(2-amino-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila (3,09 g, 7,46 mmoles).

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,19 (d, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 5,05 (q, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, 3H);

MS (ESI $^+$) m/z 434 [M + H] $^+$.

d) 3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-2-metóxi[1,3]tiazolo

[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi produzido de acordo com o método geral C e partindo de 3-{(1S)-1-[(2-cloro-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila (2,43 g, 5,61 mmoles).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,94 (br s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 5,04 (q, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,18 (br s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 1,69 (d, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,35 - 1,23 (m, 2H), 0,86 (t, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 430 [M + H]⁺.

e) 3-{(1S)-1-[(7-[(1R)-1-(Hidroximetil)butil]amino}-2-oxo-2,3-diidro-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido em 19 % de rendimento de acordo com o método geral D partindo de 3-{(1s)-1-[(7-[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 12,39 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,95 (q, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 2H), 0,86 (t, 3H);

¹³C RMN (DMSO-d₆): δ 171,9, 169,2, 165,8, 154,9, 145,4, 132,3, 130,8, 130,8, 129,6, 118,7, 111,4, 91,0, 63,1, 59,7, 42,6, 32,8, 21,0, 18,8, 13,8;

MS (ESI⁺) m/z 416 [M + H]⁺.

Exemplo 137-[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(metilsulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-onaa) 1-[3-(Metilsulfonil)fenil]etanol

Iodeto de metilmagnésio (3M em THF, 13,2 ml, 4,4 mmoles)

foi adicionado às gotas por intermédio de seringa a 0° C a 3-(metilsulfonyl)benzaldeído (0,74 g, 4,0 mmoles) em THF (15 ml). A mistura de reação resultante foi agitada a 0° C até que mais nenhuma conversão para o produto ocorresse (monitorada por GC-MS). A reação foi extinta com cloreto de amônio saturado, a fase aquosa foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea em sílica (EtOAc: hexano 1: 4) para dar o composto do título (260 mg) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação (pureza aproximada de 50 %).

GC-MS (EI) (HP5MS, 0,25 mm x 30 m, 0,25 µm) m/z 200 M⁺.

b) 1-(1-Cloroetil)-3-(metilsulfonyl)benzeno

Cloreto de tionila (0,11 g, 0,91 mmol) foi adicionada a uma solução de N,N-dietilanilina (0,19 g, 1,3 mmol) e 1-[3-(metilsulfonyl)-fenil]etanol (0,26 g, 1,3 mmol) em tolueno (4 ml) a 0° C. A mistura de reação foi agitada a 0° C por 30 minutos seguida pela adição de EtOAc. A fase orgânica foi lavada subsequencialmente com HCl 2 M (aq), água, bicarbonato de sódio saturado, e salmoura, e depois secada (MgSO₄), filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea em sílica (acetato de etila: eluição em gradiente de hexano 20:80 a 25:75) para dar o composto do título (60 mg) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação (pureza aproximada de 75 %).

GC-MS (EI) (HP5MS, 0,25 mm x 30 m, 0,25 µm) m/z 218 M⁺.

c) 7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metil-5-({1-[3-(metilsulfonyl) fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido como uma mistura de dois

diastereômeros em 42 % de rendimento partindo de 1-(1-cloroetil)-3-(metilsulfonil)benzeno (27 mg, 0,12 mmol) e 5-[7-{{[(1R)-1-(hidróxi-metil)-3-metilbutil]amino}}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-il-dissulfanil]-7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}}[1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (30 mg, 0,05 mmol) usando o método geral G mas com as seguintes modificações: boroidreto de sódio (3 equiv.) foi adicionado e a reação foi agitada na temperatura ambiente.

¹H RMN (MeOH-d₄) δ 8,06 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,41 (m, 0,5H de um diastereômero), 4,36 - 4,25 (m, 0,5H de um diastereômero), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,12 (s, 1,5H de um diastereômero), 3,11 (s, 1,5H de um diastereômero), 1,74 (d, 1,5H de um diastereômero), 1,72 (d, 1,5H de um diastereômero), 1,70 - 1,56 (m, 1H),

1,56 - 1,36 (m, 2H), 0,93 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 483 [M + H]⁺.

Exemplo 14

3-{1-[(7-{{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzamida;

3-{(1S)-1-[(7-{{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzamida-, e

3-{(1R)-1-[(7-{{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzamida

a) 3-(1-Cloroetil)benzamida

Dietilanilina (390 µl, 2,45 mmoles) foi adicionada 3-(1-hidroxietil)benzamida (400 mg, 2,45 mmoles) empastada em DCM (20 ml) e a mistura de reação foi esfriada com um banho gelado. Cloreto de tionila ((255 µl, 2,47 mmoles) foi adicionado às gotas e a reação foi colocada no refrigerador durante a noite. Água foi adicionada, a mistura de reação foi extraída duas vezes com DCM, lavada com uma solução de HCl a 10 %, neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato, tratada com salmoura,

secada (MgSO₄), filtrada e evaporada até a secura. O produto bruto foi a partir de éter dietílico / hexano para dar 335 mg (75 %) do composto do título como um sólido branco.

¹H RMN (Clorofórmio-d) δ 7,90 (s, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,62 (d, 1H) 7,46 (t, 1H) 5,14 (q, 1H) 1,88 (d, 3H) 1,60 (s, 21H);

MS (ESI⁺) m/z 183, 185 [M + H]⁺.

b) 3-{1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tiol etil}benzamida

O composto do título foi obtido como uma mistura de dois diastereômeros em 36 % de rendimento usando método geral G partindo de 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (30 mg, 0,050 mmol) e 3-(1-cloro-etil)-benzamida (18 mg, 0,10 mmol).

Os diastereômeros do composto do título (58,6 mg, 0,131 mmol) foram purificados pela HPLC de fase reversa [coluna Kromacil-C18, 250 x 20 mm, tamanho de partícula = 10 µm, fluxo = 15 ml/ min, fase móvel = água/ MeCN/ trietilamina (80/ 20/ 0,1; v/v/v)]. A liofilização deu 3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]-amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tiol etil]- benzamida (23 mg, 39 % de rendimento, 99,9 % de).

¹H RMN (CD₃OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,08 (q, 1H, J = 7,3 Hz), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H, J = 11,0, 5,4 Hz), 3,53 (dd, 1H, J = 11,0, 5,4 Hz), 1,94 (s, 2H), 1,73 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,94 (d, 3H, J = 7,1 Hz) MS (ESI) m/z 448 [M + 1];

e 3-{(1R)-1-[(7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tiol etil}benzamida (19 mg,

32 % de rendimento, 99,9 % de).

^1H RMN (CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 5,05 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H, $J = 10,8, 5,8$ Hz), 3,53 (dd, 1H, $J = 10,8, 5,8$ Hz), 1,94 (s, 2H), 1,72 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 0,92 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 0,82 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). MS (ESI) m/z 448 $[\text{M} + 1]$.

Exemplo 15

7-{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino-5-[(1-fenilpropil) tiol][1,3] -
 10 tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido como uma mistura de dois diastereômeros em 41 % de rendimento usando método geral G partindo de 5-[7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona-5-ildissulfanil]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-
 15 butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona (30 mg, 0,050 mmol) e (1- cloropropil)benzeno (15 mg, 0,10 mmol).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,31 (br. s., 1H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 4,77 - 4,65 (m, 2H), 4,40 - 4,19 (m, 1H), 3,51 - 3,31 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,52 - 1,32
 20 (m, 2H), 0,95 - 0,76 (m, 9H);

MS (ESI) m/z 419 $[\text{M} + 1]$.

Exemplo 16

5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-
butil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona
 25 a) 1-[(1R)-1-Cloroetil]-2-fluorobenzeno

O composto do título foi obtido em 65 % de rendimento com 93 % excesso enantiomérico usando método geral F partindo de (1S)-1-(2-fluorofenil)etanol (3,56 g, 25 mmoles).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,53 (td, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H),

7,04 (m, 1H), 5,42 (q, 1H), 1,84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 158 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

5 O composto do título foi obtido em 41 % de rendimento usando método geral A partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (800 mg, 2,67 mmoles), e 1-[(1R)-1-cloroetil]-2-fluorobenzeno (509 mg, 3,21 mmoles).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 2H), 7,53 (td, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,22 (q, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,38 (dt, 1H), 3,28 (m, 1H), 1,65 (d, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 422 [M + H]⁺.

15 c) (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirinzidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 72 % de rendimento de acordo com o método geral B e partindo de (2R)-2-{(2-Amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metil-pentan-1-ol (1,12 g, 2,67 mmoles).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 5,25 (q, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,73 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,43 - 3,33 (m, 2 H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,59 (m, 1 H), 1,48 (m, 1 H),
25 1,38 (m, 1 H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 441 [M + 1].

d) (2R)-2[(5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 85 % de rendimento

usando método geral C (exceto que a mistura de reação foi agitada a 40°C até que a reação fosse completa) partindo de (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (200 mg, 0,45 mmol).

5 MS (ESI) m/z 437 [M + H]⁺.

e) 5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

O composto do título foi obtido como um sólido em 38 % de rendimento usando método geral D partindo de (2R)-2-[(5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (140 mg, 0,32 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H) 7,55 (t, 1H) 7,24 - 7,35 (m, 2H) 7,16 - 7,22 (m, 2H) 5,20 (q, 1H) 4,65 (m, 1H) 4,28 (m, 1H) 3,37 (m, 1H) 3,29 (m, 1H) 1,68 (d, 3H) 1,60 (m, 1H) 1,47 (m, 1H) 1,37 (m, 1H) 0,87 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 423 [M + H]⁺.

Exemplo 17

3-{(1S)-1-[(7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

20 a) 3 - 1(1R)-1-Cloroetil]benzonitrila

O composto do título foi obtido em 79 % de rendimento de acordo com o método geral F partindo de 3-[(1S)-1-hidroxietil]-benzonitrila (3,35 g, 22,8 mmoles).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,97 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 5,40 (q, 1H), 1,80 (d, 3H);

¹³C RMN (DMSO-d₆): δ 144,1, 131,2, 131,6, 130,3, 129,9, 118,4, 111,6, 57,41, 25,5;

MS (ESI⁺) m/z 166 [M + H]⁺.

b) 3-{(1S)-1-[(2-Amino-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}

[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi preparado em 31 % de rendimento a partir de (2R)-2-[(2-amino-5-mercapto[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (200 mg, 0,67 mmol) e 3-[(1R)-1-cloroetil]benzonitrila (166 mg, 1,0 mmol) de acordo com o método geral A.

^1H RMN (CD_3OD) δ 7,89 - 7,76 (m, 2H) 7,57 (d, 1H) 7,49 (m, 1H) 5,12 (q, 1H) 4,42 (br s, 1H) 3,53 (m, 1H) 3,44 (m, 1H) 1,63 - 1,76 (m, 4H) 1,41 - 1,60 (m, 2H) 0,96 (t, 6H);

MS (ESI^+) m/z 429 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 c) 3-[(1S)-1-[(2-cloro-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] amino]
[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido como um sólido em 70 % de rendimento usando método geral B (exceto que na conclusão a mistura de reação foi vertida em gelo e o material precipitado foi coletado pela filtração) partindo de 3-[(1S)-1-[(2-amino-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil] amino)][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila (92 mg, 0,21 mmol).

MS (ESI) m/z 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 d) 3-[(1S)-1-[(7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)-2-metóxi]
[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido em 45 % de rendimento usando método geral C (exceto que a mistura de reação foi agitada a 40°C até que a reação fosse completa) partindo de 3-[(1S)-1-[(2-cloro-7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)][1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila (67 mg, 0,15 mmol).

MS (ESI^+) m/z 444 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

e) 3-[(1S)-1-[(7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila

O composto do título foi obtido como um sólido em 32 % de

rendimento usando método geral D partindo de 3-{(1S)-1-[(7-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino)-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil}benzonitrila (60 mg, 0,14 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,41 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,84 (d, 1H) 7,71 (d, 1H) 7,53 (t, 1H) 7,25 (d, 1H) 4,95 (q, 1H) 4,25 (m, 1H) 3,27 (m, 1H) 1,67 (d, 3H) 1,56 (m, 1H) 1,34 -1,49 (m, 2H) 0,86 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 430 [M + H]⁺.

Exemplo 18

7-[(1R)-3-fluoro-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-[(1S)-1-(2-

fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) 1-[(1R)-1-Cloroetil]-2-fluorobenzeno

O composto do título foi obtido em 65 % de rendimento com 93 % excesso enantiomérico usando método geral F partindo de (1S)-1-(2-fluorofenil)etanol (3,56 g, 25 mmoles).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,53 (td, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,42 (q, 1H), 1,84 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 158 [M + H]⁺.

b) 6-Amino-2-[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}pirimidin-4-ol

NaH (60 % em óleo, 1,05 g, 26,3 mmoles) foi adicionado em porções seguido por NaBH₄ (0,099 g, 2,7 mmoles) a 6-amino-2-mercaptopirimidin-4-ol mono-hidratado (4,23 g, 26,3 mmoles) em DMF (40 ml). Depois de 30 minutos, 1-[(1R)-1-cloroetil]-2-fluorobenzeno (5,0 g, 31,5 mmoles) em DMF (10 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada e dividida entre água e DCM, a fase orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea (um gradiente escalonado de 5 a 10 % de MeOH em CHCl₃) para dar o composto do título (5,20 g, 75 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H),

6,99 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 5,00 (q, 1H), 4,76 (br s, 1H), 1,49 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 266 [M + H]⁺.

c) 2-Amino-5-{-[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]-pirimidin-7-ol

5 KSCN (10,76 g, 110,7 mmoles) e piridina (3,9 ml, 49,2 mmoles) foram adicionados a 6-amino-2-{-[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio} pirimidin-4-ol (6,53 g, 24,6 mmoles) em DMF (70 ml). A mistura foi esfriada a 0° C e Br₂ foi adicionado às gotas. Depois de 3,5 horas a mistura de reação foi vertida em água e o precipitado formado foi coletado pela filtração. O
10 sólido foi colocado em suspensão em uma mistura de DMF (75 ml) e água (15 ml) e aquecido até 120° C por 8 horas. A mistura de reação foi vertida em água e o sólido foi coletado pela filtração e secado a vácuo a 40° C para dar o composto do título (6,42 g, 81 % de rendimento).

MS (ESI⁺) m/z 323 [M + H]⁺.

15 d) 7-Cloro-5-{-[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d] pirimidin-2-amina

POCl₃ (2,77 ml, 29,7 mmoles) foi adicionado a DMF (3,07 ml, 39,6 mmoles) em dioxano (30 ml). Depois de 30 minutos esta mistura foi adicionada a uma solução de 2-amino-5-{-[(1S)-1-(2-
20 fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ol (6,38 g, 19,8 mmoles) em dioxano (100 ml). Depois de 30 minutos POC₁₃ (2,77 ml, 29,7 mmoles) foi adicionado, a mistura de reação foi aquecida até 80° C por 2 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, água (20 ml) foi cuidadosamente adicionada e a mistura resultante foi agitada a 80° C por 30 minutos e na
25 temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água e o precipitado formado foi coletado. O sólido foi purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea (5 % MeOH em CHCl₃) para dar o composto do título (5,91 g, 88 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,94 (s, 2H), 7,58 (m, 1H),

7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,22 (q, 1H), 1,71 (d, 3H);

MS (ESI⁺) m/z 341 [M + H]⁺.

e) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol

5 DIPEA (2,09 ml, 12,0 mmoles) foi adicionado a 7-cloro-5-
 {[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2-amina (1,36 g,
 4,0 mmoles) e (2R)-2-amino-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol (4 mmoles) em
 NMP (3 ml). Depois de agitar a mistura de reação a 120° C por 22 h a mesma
 foi vertida em água e o precipitado foi coletado pela filtração. O sólido foi
 10 purificado pela cromatografia de coluna de vaporização instantânea (um
 gradiente escalonado de 5 % a 10 % de MeOH em CHCl₃) e HPLC
 preparativa para dar o composto do título (0,22 g, 13 % de rendimento).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,35 (m, 1H), 7,03 (m, 1H),
 6,91 (m, 2H), 5,15 (q, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m,
 15 2H), 1,50 (d, 3H), 1,17 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 440 [M+H]⁺.

f) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo [4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi preparado usando o método geral B
 20 partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]
 tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-fluoro-4-metilpentan-1-ol (0,20 g, 0,44
 mmol) e NaNO₂ (0,092 g, 1,33 mmol).

MS (ESI⁺) m/z 459 [M + H]⁺.

g) (2R)-4-Fluoro-2-[(5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

25 KOH (0,050 g, 0,89 mmol) foi adicionado a (2R)-2-[(2-cloro-
 5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-
 fluoro-4-metilpentan-1-ol em MeOH (5 ml) e a mistura foi aquecida até 50°
 C. Depois de 3 h a mistura foi diluída com NaCl (aq) e extraída com CHCl₃, a

fase orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada para dar o composto do título.

MS (ESI⁺) m/z 455 [M + H]⁺.

h) 7-{[(1R)-3-Fluoro-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

5 Usando o método geral D e partindo de (2R)-4-fluoro-2-[(5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol o composto do título foi obtido (0,067 g, 34 % de rendimento calculado para as etapas f-h).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,57 (m, 1H), 7,29 (m, 1H),
10 7,19 - 7,08 (m, 2H), 5,34 (q, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 2,08 - 1,90 (m, 2H);

MS (ESI⁺) m/z 441 [M + H]⁺.

Exemplo 19

5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}
15 [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona
a) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 96 % de rendimento usando método geral A partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol (703 mg, 2,46 mmoles) e 1-[(1R)-1-cloroetil]-2-fluorobenzeno (469 mg, 2,96 mmoles). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,38 (br s, 2H), 7,55 (td, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,26 (q, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,43 (dd, 5,6 Hz, 1H), 3,35 (dd, 1H), 1,69 (d, 3H), 1,66 - 1,42 (m, 2H), 1,39 - 1,21 (m, 2H), 0,86 (t, 3H);

25 MS (ESI⁺) m/z 408 [M + H]⁺.

b) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

O composto do título foi preparado usando o método geral B partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]

tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol (0,32 g, 0,79 mmol) e NaNO_2 (0,16 g, 2,37 mmol).

MS (ESI^+) m/z 427 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

c) (2R)-2-[(5-{[(1S)-1-(2-Fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3]-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol

KOH (0,089 g, 1,58 mmol) foi adicionado a (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol em MeOH (10 ml) e a mistura foi aquecida até 50° C. Depois de 3 h a mistura foi diluída com NaCl (aq) e extraída com CHCl_3 , a fase orgânica foi secada (MgSO_4) e evaporada para dar o composto do título.

MS (ER^+) m/z 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

d) 5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butilamino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

Usando método geral D e partindo de (2R)-2-[(5-{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]pentan-1-ol o composto do título foi obtido (0,22 g, 67 % de rendimento calculado para as etapas b-d).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,56 (t, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,26 (q, 1H), 4,30 8 (br s, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,60 - 1,36 (m, 4H), 0,93 (t, 3H);

MS (ESI^+) m/z 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Exemplo 20

5-{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etilitio]-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutilamino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

a) 1-[(1R)-1-Cloroetil]-3-fluorobenzeno

O composto do título foi obtido em 49 % de rendimento com 94,5 % de excesso enantiomérico usando o método geral F partindo de (1S)-1-(3-fluorofenil)etanol (4,20 g, 30 mmoles).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47 - 7,30 (m, 3H); 7,16 (t,

1H); 5,36 (q, 1H); 1,78 (d, 3H).

b) (2R)-2-[(2-Amino-5-{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi obtido em 61 % de rendimento usando o método geral A partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-mercaptop[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (0,30 g, 1,0 mmol), 1-[(1R)-1-cloroetil]-3-fluorobenzeno (0,17 g, 1,1 mmol) e NaBH₄ (0,019 g, 0,5 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,63 (d, 3H), 1,44 (m, 2H), 0,88 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 422 [M + H]⁺.

c) (2R)-2-[(2-Cloro-5-{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

O composto do título foi preparado usando o método geral B partindo de (2R)-2-[(2-amino-5-{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol (0,24 g, 0,56 mmol) e NaNO₂ (0,12 g, 1,69 mmol).

MS (BSI⁺) m/z 441 [M + H]⁺.

d) (2R)-2-[(5-{[(1S)-1-(3-Fluorofenil)etil]tio}-2-metóxi[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol

KOH (0,063 g, 1,12 mmol) foi adicionado a (2R)-2-[(2-cloro-5-{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol em MeOH (5 ml) e a mistura foi aquecida até 50° C. Depois de 4 h a mistura foi diluída com NaCl(aq) e extraída com CHCl₃, a fase orgânica foi secada (MgSO₄) e evaporada para dar o composto do título.

MS (BSI⁺) m/z 437 [M + H]⁺.

e) 5-{[(1S)-1-(3-Fluorofenil)etil]tio}-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

Usando o método geral D e partindo de (2R)-2-[(5-[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio)-2-metóxi[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino]-4-metilpentan-1-ol o composto do título foi obtido (0,16 g, 65 % de rendimento calculado para as etapas c-e).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 0,94 (m, 6H);

MS (ESI⁺) m/z 423 [M + H]⁺.

Triagens Farmacológicas

10 *Materiais*

A fractalcina humana recombinante (hCX₃CL1) e interleucina-8 humana recombinante (IL-8 ou hCXCL8) foram adquiridas da PeproTech Inc., UK. A [¹²⁵I]-fractalcina (humana) e [¹²⁵I] hIL-8 com a atividade específica de 2200 Ci/mmol, foram adquiridas da NEN[®] Life Science Products, Inc., UK. Fluo4-AM foi adquirido da Molecular Probes, US. Todos os outros produtos químicos foram de grau analítico.

Células

O cDNA de CX₃CR1 humano completo (Acesso do GenBank número U20350) foi extraído do mRNA cerebral humano (Superscript, Life Technologies) e ligado no vetor pCR-Blunt II TOPO (InVitrogen). O inserto hCX₃CR1 correspondente foi isolado e ainda subclonado em pcDNA3.1zeo. O DNA plasmídico foi preparado usando o Kit Plasmid Midi (Qiagen). Usando Reagente de Transfecção Superfect (Qiagen) de acordo com o protocolo do fabricante o plasmídeo de expressão para hCX₃CR1 foi depois introduzido na linhagem de célula 293 em suspensão renal embrionária humana (HEKS) contendo um vetor para a expressão estável de uma proteína G quimérica Gα_{q15}. Um clone estável foi gerado utilizando seleção em zeocina (500 µg/ml) e higromicina (100 µg/ml). Para outras aplicações as células foram mantidas em meio de Eagle modificado de Dulbecco/mistura nutriente

de Ham F12 (DMEM/F12) contendo piridoxina e suplementada com 10 % (v/v) de soro bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina e 100 mg/ml de estreptomicina, 250 µg/ml de zeocina e 100 µg/ml de higromicina.

5 As células que expressam CXCR2 humano obtidas da AstraZeneca Charnwood são cultivadas em EMEM contendo Glutamax e suplementadas com 10 % de FBS (da PAA, Áustria), 1 % de aminoácidos não essenciais (NEAA), 100 U/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina (PEST) e 500 µg/ml de geneticina/G418.

10 *Preparação de Membrana*

As células são cultivadas a 37°C e 5 % de CO₂ e colhidas a 60-80 % de confluência em tampão contendo 10 mM de Tris-HCl pH 7,4, 5 mM de EDTA, 0,1 mg/ml de bacitracina. As células são centrifugadas a 300xg por 10 min e a pelota é recolocada em suspensão em tampão de colheita (10 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 5 mM de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) e 0,1 mg/ml de bacitracina), reunidas e homogeneizadas usando um homogeneizador de Dounce. O homogeneizado é centrifugado em 48000xg por 10 min e recolocado em suspensão em tampão de colheita usando Ultra-Turrax T8. As alíquotas de membrana são armazenadas a -80°C. A
15
20 concentração de proteína foi determinada em placas de microtítulo como descrito por Harrington (1990, Anal. Biochem. 186, 285 - 287).

Ensaio de Ligação de Receptor In Vitro

Os estudos de ligação de competição de [¹²⁵I]fractalcina foram realizados em placas de 96 reservatórios profundos de 2 ml (Beckman, Alemanha) em um volume total de 1000 µL/reservatório. Cada reservatório
25 conteve 10 pM de [¹²⁵I]-fractalcina e equivalente de membrana para a concentração de receptor de 1 pM em tampão de ensaio (50 mM de Hepes-KOH, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA, 0,1 % (p/v) de gelatina). Dez concentrações (2 pontos/unidade log) dos compostos de teste foram pré-

dissolvidas em DMSO e adicionadas para atingir uma concentração final de 1 % (v/v) de DMSO. O ensaio foi iniciado com a adição de membranas e incubado a 25°C por 24 h. As reações foram interrompidas pela filtração rápida através de filtros de fibra de vidro Whatman GF/B pré tratados com 0,3 % de polietilimina e lavagem subsequente com tampão gelado (10 mM de Hepes-KOH pH 7,4, 500 mM de NaCl) usando uma colhedora de ligação de receptor Brandel. O coquetel de cintilação foi adicionado e a radioatividade foi determinada em um contador de cintilação líquida Packard 2500TR. (Perkin Elmer, USA)

Os estudos de ligação de competição de [125 I]-hIL-8 são realizados em *singlicates* em isoplasmas de 96 reservatórios de fundo claro branco com um volume final de 200 μ l e cada reservatório contém 150 pM de [125 I]-hIL-8 (atividade específica 2200 Ci/mmol), a preparação de membrana-SPA equivalente a 20 pM de receptores e 1,5 mg de pérolas de SPA em tampão de ensaio [50 mM de HEPES-KOH pH 7,4, 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA, 0,5 % (p/v) de gelatina]. Os compostos de teste foram tratados como acima. A ligação não específica é determinada na presença de 500 nM de hIL-8 não rotulados. O hIL-8 agonista (uma curva de concentração-resposta de 3 pM a 30 nM), é usado como composto de referência em cada ocasião de teste. A curva de peptídeo não contém DMSO. A reação de ligação é iniciada pela adição de 140 μ l de preparação de membrana-SPA, e as amostras são incubadas no escuro na temperatura ambiente por 4 h. As placas de ensaio são contadas em um contador de cintilação líquida (Wallac MicroBeta® TriLux 1450 da PerkinElmer, USA).

Ligação de [35 S] GTP γ S

Os estudos de ligação de [35 S] GTP γ S foram realizados em placas microtituladoras de fundo claro em duplicatas com 10 concentrações do inibidor (2 conc/unidades log) diluído em DMSO (conc final 1 %) e na temperatura ambiente. As membranas que expressam o receptor de hCX3CR1

(concentração final 20 µg proteína/ reservatório) foram adicionadas junto com pérolas SPA (concentração final de 1 mg/reservatório) todas colocadas em suspensão em tampão de ligação de GTPγS (50 mM de Tris-HCl, 100 mM de NaCl, 0,1 % de gelatina, 15 µg de saponina/ml e 3 µM de GDP, pH 7,4 na temperatura ambiente). As membranas, as pérolas de SPA e os medicamentos foram pré-incubadas 30 min antes da adição de 310 µM de fractalcina para a estimulação máxima. A atividade basal foi definida como a atividade encontrada sem estimulação pela fractalcina (tampão de ligação de GTPγS). Depois de mais 30 min a reação foi iniciada com a adição de [³⁵S]GTPγS a uma concentração final de 0,1 nM e um volume de ensaio final de 0,2 ml. O experimento foi terminado 30 minutos mais tarde pela centrifugação a 2000 rpm por 2 x 5 minutos (direções diferentes) e a radioatividade determinada em um contador de cintilação líquida (Wallac MicroBeta[®] TriLux 1450).

Resultados

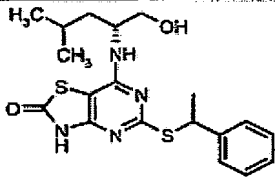
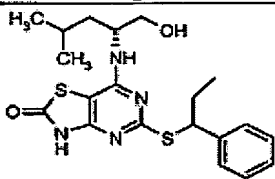
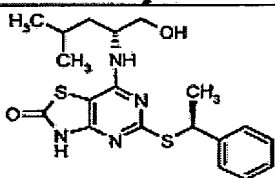
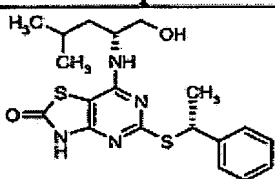
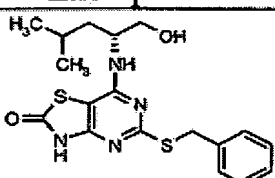
Os dados de ligação de receptor para os compostos selecionados da presente invenção e para o composto de referência 5-(benziltio)-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo [4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona são mostrados na Tabela.

O composto de referência 5-(benziltio)-7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona foi preparado a partir do (R)-2-(5-fenilmetiltio-2-bromo-tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilamino)-4-metil-pentan-1-ol (WO 02/076990) usando os métodos gerais C e D do presente pedido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (br s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 4,37 - 4,28 (m, 3H), 3,44 - 3,31 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 6H); LCMS (ESI+) m/z 391 [M + H]⁺.

A comparação dos dados na Tabela mostra claramente que os compostos da presente invenção em que R1 representa Me ou Et são ambos antagonistas mais potentes no receptor de CX3CR1 e antagonistas menos

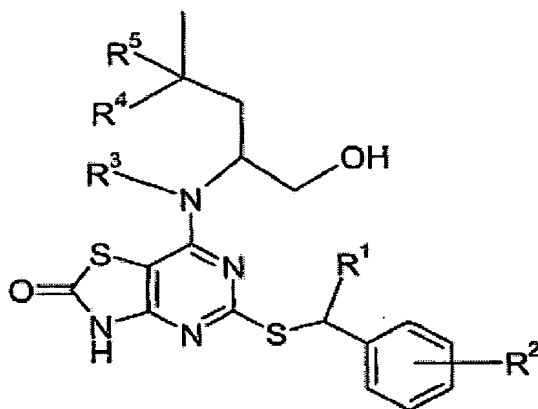
potentes no receptor de CXCR2 do que a referência correspondente. Tal seletividade realçada com respeito ao antagonismo do receptor CX3CR1 é esperado resultar em benefício terapêutico significativo.

Tabela

Composto	K _i nM	
	CX ₃ CR1	CXCR2
 Exemplo 9	1,3	276
 Exemplo 15	5,8	651
 Exemplo 11	7,8	238
 Exemplo 10	8,0	1359
 Composto de Referência	54	79

REIVINDICAÇÕES

1. Composto e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



(I)

em que:

R^1 representa CH_3 ou CH_3CH_2 ;

R^2 representa H, 3-CN, 2- CF_3 , 2-F, 3-F, 3- CF_3 , 3- CONH_2 ou 3- SO_2CH_3 ;

R^3 representa H;

R^4 representa H ou CH_3 ; e

R^5 representa H; ou, quando R^4 é CH_3 , R^5 representa H ou F.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 representa CH_3 .

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 representa CH_3CH_2 .

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^2 representa H, 2-F, 3-F, 3-CN ou 3- SO_2CH_3 .

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^4 representa H.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^4 representa CH_3 .

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R⁵ representa H.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R⁵ representa F.

5 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ representa CH₃; R² representa H, 2-F ou 3-CN; R³ representa H; R⁴ representa H ou CH₃; e R⁵ representa H.

10. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é:

10 7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1R)-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

15 7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-5-({(1S)-1-feniletal]tio}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metil-sulfonil)fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona,

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[3-(trifluorometil)-fenilietil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

20 7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({1-[2-(trifluorometil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

25 7-{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-5-({(1S)-1-[3-(metilsulfonil)-fenil]etil}tio)[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-[(1-feniletal]tio)[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-({(1R)-1-feniletal]tio} [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{{[(1S)-1-feniletíl]tio}} [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

3-{{[(1S)-1-[(7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil} benzonitrila;

5 7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{{1-[3-(metilsulfonil)-fenil]etil}tio}}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

3-{{[(1S)-1-[(7-{{[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil} benzamida;

10 3-{{[(1R)-1-[(7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil} benzamida;

7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{{1-(fenilpropil)tio}}[1,3] tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

5-{{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}}-7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]amino}}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

15 3-{{[(1S)-1-[(7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-2-oxo-2,3-diidro[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-5-il)tio]etil} benzonitrila;

7-{{[(1R)-3-fluoro-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino}-5-{{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}}[1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

20 5-{{[(1S)-1-(2-fluorofenil)etil]tio}-7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)butil]amino}} [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona;

5-{{[(1S)-1-(3-fluorofenil)etil]tio}}-7-{{[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]amino}}[1,3]tiazolo[4,5-c]pirimidin-2(3H)-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para o uso como um medicamento.

12. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, em mistura com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitáveis.

13. Método para tratar, ou reduzir o risco de, uma doença ou condição humanas em que o antagonismo do receptor CX3CR1 é benéfico, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a uma pessoa que sofre de ou suscetível a uma tal doença ou condição, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Método para tratar, ou reduzir o risco de, distúrbios ou doenças, os distúrbios ou doenças sendo distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardio- e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a uma pessoa que sofre de ou suscetível a uma tal doença ou condição, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Método para tratar, ou reduzir o risco de, esclerose múltipla, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a uma pessoa que sofre de ou suscetível a uma tal doença ou condição, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

16. Método para tratamento ou profilaxia da aterosclerose, caracterizado pelo fato de que é pela mudança da composição das placas para reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

17. Método para tratamento ou profilaxia da aterosclerose, caracterizado pelo fato de que é pela prevenção e/ou redução da formação de

novas lesões ou placas ateroscleróticas e/ou pela prevenção ou diminuição da progressão de lesões e placas existentes.

18. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 to 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de doenças ou condições humanas em que o antagonismo do receptor de CX₃CR1 é benéfico.

19. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardíaco e cérebro-vasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor.

20. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da esclerose múltipla.

21. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela mudança da composição das placas para reduzir o risco de ruptura da placa e eventos aterotrombóticos.

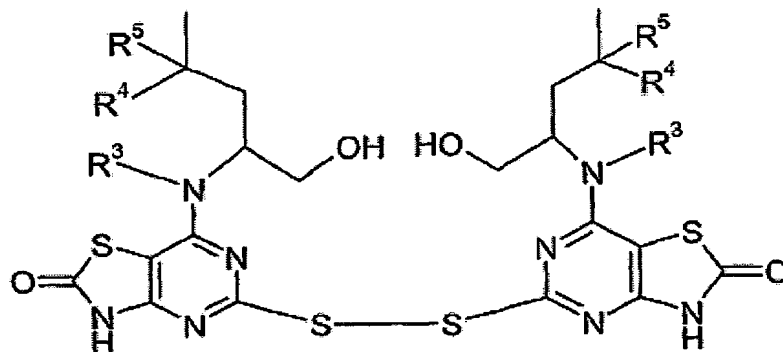
22. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da aterosclerose pela prevenção e/ou redução da formação de novas lesões ou placas ateroscleróticas e/ou pela

prevenção ou diminuição da progressão de lesões e placas existentes.

23. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que

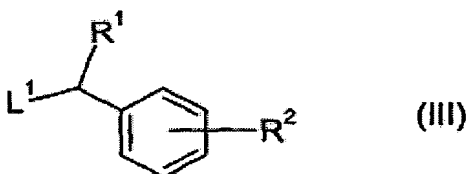
5 compreende:

a) reagir um composto da fórmula (II):



(II)

em que R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na fórmula (I); com um composto da fórmula (III):

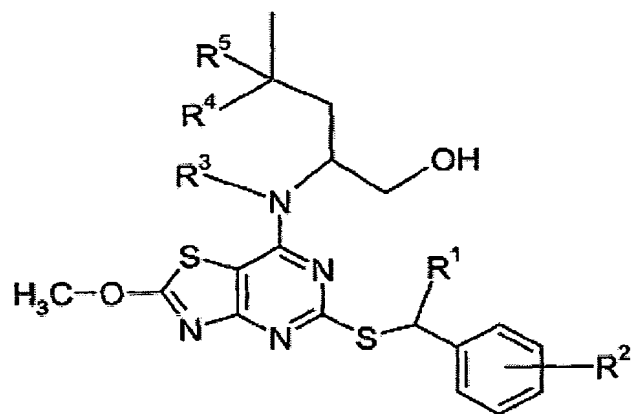


(III)

em que R^1 e R^2 são como definidos na fórmula (I) e L^1

10 representa um grupo de partida; ou

b) hidrolisar um composto da fórmula (IV)



(IV)

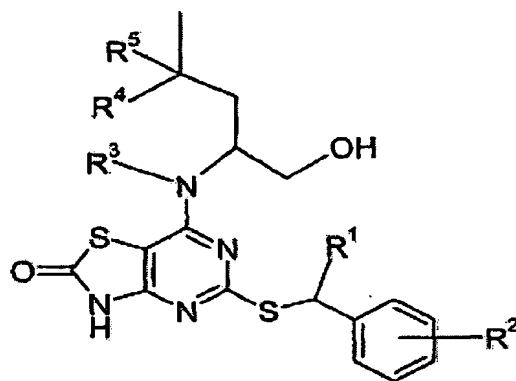
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos na fórmula (I);

e onde necessário converter o composto resultante da fórmula (I), ou um outro sal do mesmo, em um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; ou converter o composto resultante da fórmula (I) em um outro
 5 composto da fórmula (I); e onde desejado converter o composto resultante da fórmula (I) em um isômero óptico deste.

RESUMO

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA TRATAR, OU REDUZIR O RISCO DE, UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO HUMANAS, DE DISTÚRBIOS OU DOENÇAS, E DE ESCLEROSE MÚLTIPLA E PARA TRATAMENTO OU PROFILAXIA DA ATEROSCLEROSE, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

São divulgados novos derivados [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona 5,7-dissubstituído da fórmula (I)



(I)

em que R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos no relatório descritivo, e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, junto com processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os compreendam e seu uso em terapia. Os compostos da fórmula (I) são antagonistas do receptor de CX₃CR1 e são desse modo particularmente úteis no tratamento ou profilaxia de distúrbios neurodegenerativos, doença desmielinante, distúrbios ateroscleróticos cardíaco e cerebrovasculares, doença da artéria periférica, artrite reumatóide, doença pulmonar tal como COPD, asma ou dor.