



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

(11) PI 0111015-2 B1

(22) Data do Depósito: 24/05/2001

(45) Data de Concessão: 07/11/2017



* B R P I 0 1 1 1 0 1 5 B 1 *

(54) Título: COMPOSTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR A2A DE ADENOSINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO, SEU USO E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

(51) Int.Cl.: C07D 487/14; A61K 31/505; A61P 25/28

(30) Prioridade Unionista: 26/05/2000 US 60/207,143

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP.

(72) Inventor(es): BERNARD R. NEUSTADT; NEIL A. LINDO; WILLIAM J. GREENLEE; DEEN TULSHIAN; LISA S. SILVERMAN; YAN XIA; CRAIG D. BOYLE; SAMUEL CHACKALAMANNIL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR A_{2a} DE ADENOSINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO, SEU USO E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS**".

5 Fundamentos

A presente invenção refere-se a antagonistas do receptor A_{2a} de 5-amino-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina adenosina, a utilização de tais compostos no tratamento de doenças do sistema nervoso central, em particular a doença de Parkinson, e a composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos. A invenção também refere-se a um processo para a preparação de 5-amino-2-(substituído)pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo [1,5-c]pirimidinas, intermediários úteis na preparação dos compostos reivindicados.

A adenosina é conhecida como sendo um modulador endógeno de diversas funções fisiológicas. Ao nível do sistema nervoso central, a adenosina é um forte vasodilatador e um depressor cardíaco. No sistema nervoso central, a adenosina induz efeitos sedativos, ansiolíticos e antiepiléticos. No sistema respiratório, a adenosina induz broncoconstrição. Ao nível dos rins, exerce uma ação bifásica, induzindo a vasoconstrição em concentrações baixas e vasodilação em doses elevadas. A adenosina atua como um inibidor de lipólise em células de gordura e como um antiagregante em plaquetas.

A ação da adenosina é mediada pela interação com diferentes receptores membrano específicos que pertencem à família de receptores acoplados com proteínas G. Estudos bioquímicos e farmacológicos, juntamente com avanços na biologia molecular, permitiram a identificação de pelo menos quatro subtipos de receptores de adenosina: A₁, A_{2a}, A_{2b} e A₃. A₁ e A₃ são de alta afinidade, inibindo a atividade da enzima adenilato ciclase, e A_{2a} e A_{2b} são de baixa afinidade, estimulando a atividade da mesma enzima. Também foram identificados análogos de adenosina capazes de interagir como antagonistas com os receptores A₁, A_{2a}, A_{2b} e A₃.

Os antagonistas para o receptor A_{2a} são de interesse farmacológico devido aos seus reduzidos níveis de efeitos colaterais. No sistema nervoso central, os antagonistas A_{2a} podem ter propriedades antidepressivas e

estimular funções cognitivas. Além do mais, dados colhidos mostraram que os receptores A_{2a} estão presentes em densidade elevada nos gânglios basais, conhecidos como sendo importantes no controle do movimento. Portanto, os antagonistas de A_{2a} podem melhorar a diminuição motora devido a

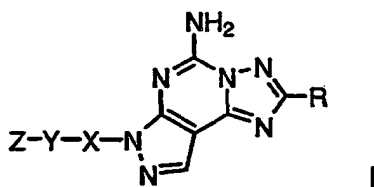
5 doenças neurodegenerativas tais como doença de Parkinson, demência senil como na doença de Alzheimer, e psicoses de origem orgânica.

Foram descobertos alguns compostos relacionados à xantina como sendo antagonistas seletivos do receptor A_1 , e foi descoberto que compostos xantina e não xantina têm elevada afinidade para A_{2a} com diversos graus de seletividade de A_{2a} versus A_1 . Os antagonistas do receptor de adenosina A_{2a} triazolo-pirimidina com diferentes substituições na posição 7 foram revelados anteriormente, por exemplo, em WO 95/01356; Patente

10 Norte-Americana No. 5.565.460; WO97/05138; e WO 98/52568.

Sumario da Invenção

15 A presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula estrutural I

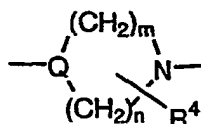


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

R é R^1 -furanila, R^1 -tienila, R^1 -piridila, R^1 -piridila N-óxido, R^1 -oxazolila, R^{10} -fenila, R^1 -pirrolila ou C_4 - C_6 cicloalquenila;

20 X é C_2 - C_6 alquilenos ou $-C(O)CH_2-$;

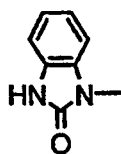
Y é $-N(R^2)CH_2CH_2N(R^3)-$, $-OCH_2CH_2N(R^2)-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2S-$, $-(CH_2)_2-NH-$, ou



e

Z é R^5 -fenila, R^5 -fenil(C_1 - C_6)alquila, R^5 -heteroarila, difenilmetila,

25 $R^6-C(O)-$, R^6-SO_2- , $R^6-OC(O)-$, $R^7-N(R^8)-C(O)-$, $R^7-N(R^8)-C(S)-$,

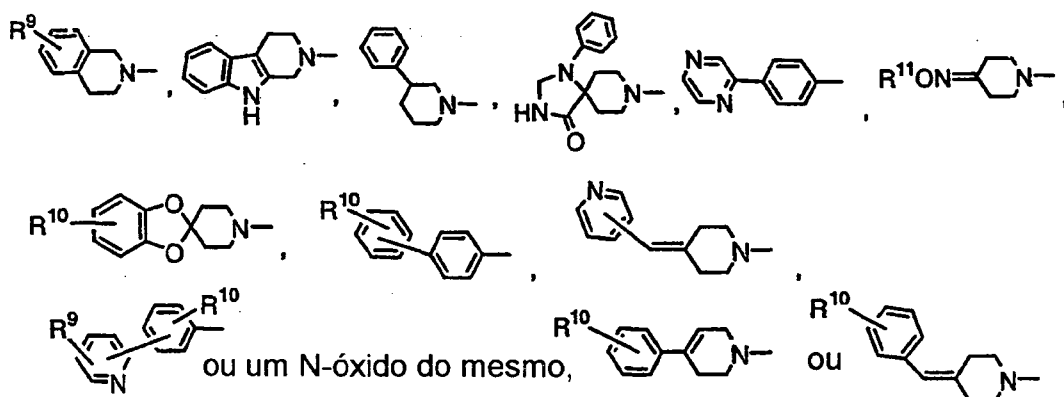


fenil-CH(OH)-, ou fenil-C(=NOR²)-; ou quando Q é



, Z também é fenilamino ou piridilamino; ou

Z e Y juntos são



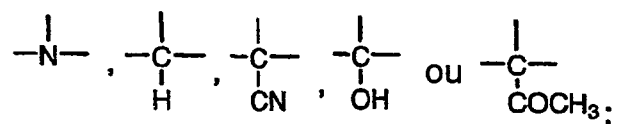
R¹ é 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre
5 hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

R² e R³ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₆ alquila;

m e n são independentemente 2 ou 3;

10

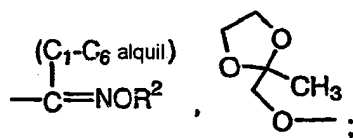
Q é



R⁴ é 1 a 2 substituintes, selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₆alquila, ou dois substituintes R⁴ no mesmo carbono podem formar =O;

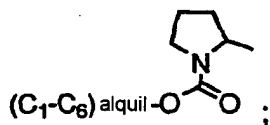
15 R⁵ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)-alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi

(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alcóxi, morfolinila, (C₁-C₆)alquil-SO₂⁻, (C₁-C₆)alquil-SO-(C₁-C₆)alcóxi, tetrahidropirranilóxi, (C₁-C₆)alquilcarbonil(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxicarbonila, (C₁-C₆)alquilcarbonilóxi-(C₁-C₆)-alcóxi, SO₂NH₂, fenóxi,



; ou substituintes R⁵ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -O-CF₂-O- ou -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono aos quais estão unidos;

R⁶ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila, R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila, tienila, piridila, (C₃-C₆)-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-OC(O)-NH-(C₁-C₆)alquil-, di-((C₁-C₆)alquil)aminometila, ou



R⁷ é (C₁-C₆)alquila, R⁵-fenila ou R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila;

R⁸ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila; ou R⁷ e R⁸ juntos são -(CH₂)_p-A-(CH₂)_q, em que p e q são independentemente 2 ou 3 e A é uma ligação, -CH₂-, -S- ou -O-, e formam um anel com o nitrogênio ao qual estão ligados;

R⁹ é 1 ou 2 grupos selecionados independentemente entre hidrogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, halogênio, -CF₃ e (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alcóxi;

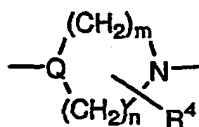
R¹⁰ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, NH₂, C₁-C₆alquilamino, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ e -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila;

R¹¹ é H, C₁-C₆ alquila, fenila, benzila, C₂-C₆ alquenila, C₁-C₆ alcóxi(C₁-C₆)alquila, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-C₆)alquila, pirrolidinil(C₁-C₆)alquila ou piperidino(C₁-C₆)alquila;

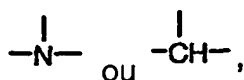
R¹² é H ou C₁-C₆ alquila; e

R¹³ é (C₁-C₆)alquil-C(O)- ou (C₁-C₆)alquil-SO₂⁻.

Os compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-pirrolila ou R¹⁰-fenila, mais preferivelmente R¹-furanila. R¹ é preferivelmente hidrogênio ou halogênio. Outro grupo de compostos preferidos é aquele em que X é alquileno, preferivelmente etileno. Y é preferivelmente



em que Q é

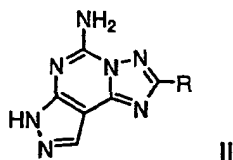


com Q sendo preferivelmente nitrogênio. Preferivelmente m e n são 2 cada um, e R⁴ é H. Uma definição preferida para Z é R⁵-fenila, R⁵-heteroarila, R⁶-C(O)- ou R⁶-SO₂-, R⁵ é preferivelmente H, halogênio, alquila, alcóxi, hidroxialcóxi ou alcoxialcóxi. R⁶ é preferivelmente R⁵-fenila.

Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula I em um portador farmacêuticamente aceitável.

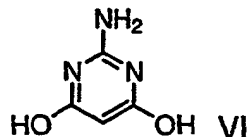
Ainda outro aspecto da invenção é um processo para o tratamento de doenças do sistema nervoso central tais como depressão, doenças cognitivas e doenças neurodegenerativas tais como doença de Parkinson, demência senil ou psicoses de origem orgânica, e acidente vascular cerebral, compreendendo a administração de um composto de fórmula I a um mamífero necessitando de tal tratamento. Em particular, a invenção é direcionada ao processo para tratamento da doença de Parkinson compreendendo a administração de um composto de fórmula I a um mamífero necessitando de tal tratamento.

Outro aspecto da invenção é um processo para a preparação de 5-amino-2-(R-substituído)pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidinas de fórmula II, que são intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula I. O processo para a preparação dos compostos de fórmula II

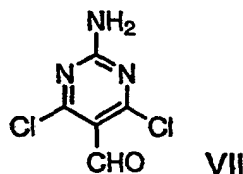


em que R é como definido acima,, compreende

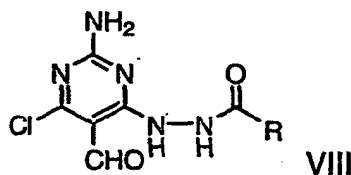
- (1) tratar 2-amino-4,6-diidroxipirimidina



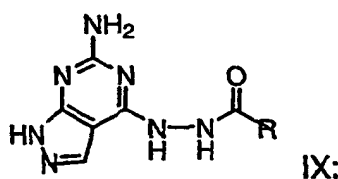
com POCl_3 em dimetilformamida (DMF) para obter 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carboxaldeído



- 5 (2) tratar o carboxaldeído VII com uma hidrazida de fórmula $\text{H}_2\text{N-NH-C(O)-R}$, em que R é como definido acima, para obter



(3) tratar o intermediário de fórmula VIII com hidrato de hidrazina para formar um anel pirazolo, obtendo assim o intermediário de fórmula IX



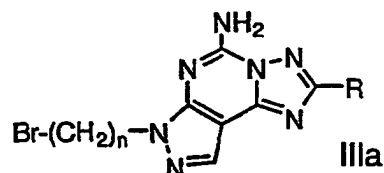
e

- 10 (4) formar o desejado composto de fórmula II por rearranjo de desidratação.

Um aspecto preferido do processo é o rearranjo de desidratação do intermediário de fórmula IX para obter a 5-amino-2-(R-substituído) pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina de fórmula II. Concretizações preferidas do processo utilizam 2-furoico hidrazida ou 2-tienoilhiazida na etapa 2, preparando assim compostos de fórmula II em que R é 2-furila ou 2-tienila.

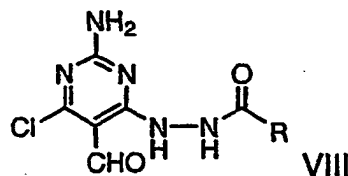
15

Outro aspecto da invenção é um processo para a preparação de 7-bromoalquil-5-amino-2-(R-substituído)pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidinas de fórmula IIIa, que são intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula I. O processo de preparação dos compostos de fórmula IIIa

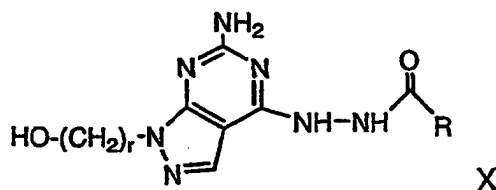


em que R é como definido acima, compreende

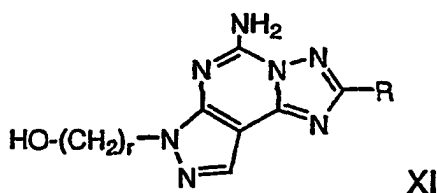
(1) tratar um cloreto de fórmula VIII



com uma hidroxialquil hidrazina de fórmula HO-(CH₂)_r-NHNH₂, em que r é 2 a 6, para obter



(2) ciclizar o intermediário de fórmula X por rearranjo de desidratação para obter o intermediário tricíclico de fórmula XI



(3) converter o composto hidróxi de fórmula XI ao brometo de fórmula IIIa.

Ainda outro aspecto da invenção é um processo para o tratamento da doença de Parkinson com uma combinação de um composto de fórmula I e um ou mais agentes conhecidos como sendo úteis no tratamento da doença de Parkinson, por exemplo, dopamina; um agonista dopaminérgico; um inibidor da monoamina oxidase, tipo B (MAO-B); um inibidor de DO-

PA descarboxilase (DCI); ou um inibidor catecol-O-metiltransferase (COMT). Também é reivindicada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I e um ou mais agentes conhecidos como úteis no tratamento da doença de Parkinson, em um veículo farmacologicamente aceitável.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Conforme aqui utilizado, o termo alquila inclui cadeias lineares ou ramificadas. Alquileno, referindo-se a um grupo alquila divalente, do mesmo modo refere-se a cadeias lineares ou ramificadas. Cicloalquileno refere-se a um grupo cicloalquila divalente. Cicloalquenila refere-se a um anel C₄-C₆ cicloalquila compreendendo uma dupla ligação.

Heteroarila significa um anel único, bicíclico ou grupo heteroaromático benzofundido de 5 a 10 átomos compreendido por 2 a 9 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente do grupo consistindo em N, O e S, desde que os anéis não incluam átomos de oxigênio e/ou de enxofre adjacentes. Nitrogênios N-óxidos do anel também estão incluídos. Exemplos de grupos heteroarila de anel único são piridila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, furanila, pirrolila, tienila, imidazolila, pirazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, pirazinila, pirimidila, piridazinila e triazolila. Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos são naftiridila (por exemplo, 1,5 ou 1,7), imidazopiridila, pirido[2,3]imidazolila, piridopirimidinila e 7-azaindolila. Exemplos de grupos heteroarila benzofundidos são indolila, quinolila, isoquinolila, ftalazinila, benzotienila (isto é, tionaftenila), benzimidazolila, benzofuranila, benzooxazolila e benzofurazanila. São contemplados todos os isômeros de posição, por exemplo, 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila. Heteroarila substituído com R⁵ refere-se a grupos tais em que os átomos de carbono substituíveis do anel têm um substituinte como definido acima.

Certos compostos da invenção podem existir em diferentes formas estereoisoméricas (por exemplo, enantiômeros, diastereoisômeros e atropisômeros). A invenção contempla todos tais estereoisômeros, tanto em forma pura como em mistura, incluindo misturas racêmicas.

Certos compostos são de natureza acida, por exemplo, aqueles

compostos que possuem um grupo carboxila ou hidroxila fenólico. Esses compostos podem formar sais farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais podem incluir sais de sódio, potássio, cálcio, alumínio, ouro e prata. Também são contemplados sais formados com aminas farmacologicamente aceitáveis tais como amônia, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina e semelhantes.

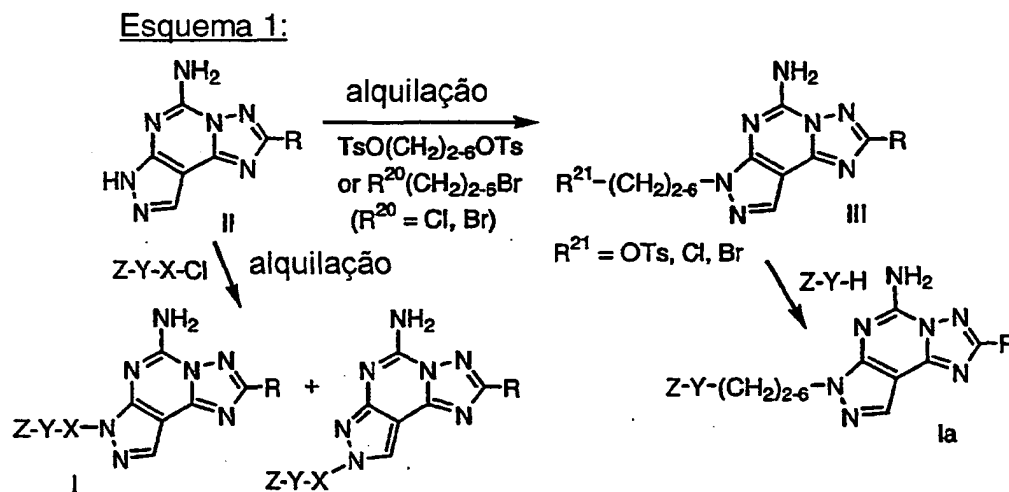
Certos compostos básicos também formam sais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, sais de adição de ácido. Por exemplo, átomos de nitrogênio pirido podem formar sais com ácido forte, enquanto que compostos tendo substituintes básicos, tais como grupos amino, também formam sais com ácidos mais fracos. Exemplos de ácidos adequados para a formação de sais são ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malônico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maléico, metanossulfônico e outros ácidos minerais e carboxílicos bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Os sais são preparados em contato com a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir um sal da maneira convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas por tratamento do sal com uma solução aquosa de base adequadamente diluída tal como solução aquosa de NaOH, carbonato de potássio, amônia e bicarbonato de sódio. As formas de base livre diferem algo de suas respectivas formas de sal em certas propriedades físicas, tal como a solubilidade em solventes polares, mas os sais de ácido e de base são de outro modo equivalentes à suas respectivas formas de base livre para as finalidades da invenção.

Todos tais sais de ácidos e bases são pretendidos como sais farmacologicamente aceitáveis dentro do escopo de invenção e todos os sais de ácido e base são considerados equivalentes às formas livres dos correspondentes compostos para as finalidades da invenção.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados por processos conhecidos a partir de materiais de partida conhecidos na técnica ou preparados por processos conhecidos na técnica; ver, por exemplo, WO 95/01356 e *J. Méd. Chem.*, 39 (1996) 1164 a 1171.

Preferivelmente, os compostos de fórmula I são preparados pelos processos mostrados nos esquemas de reação seguintes. No Esquema 1, a alquilação de uma 5-amino-pirazolo-[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina de fórmula II é utilizada para preparar compostos de fórmula I:

5



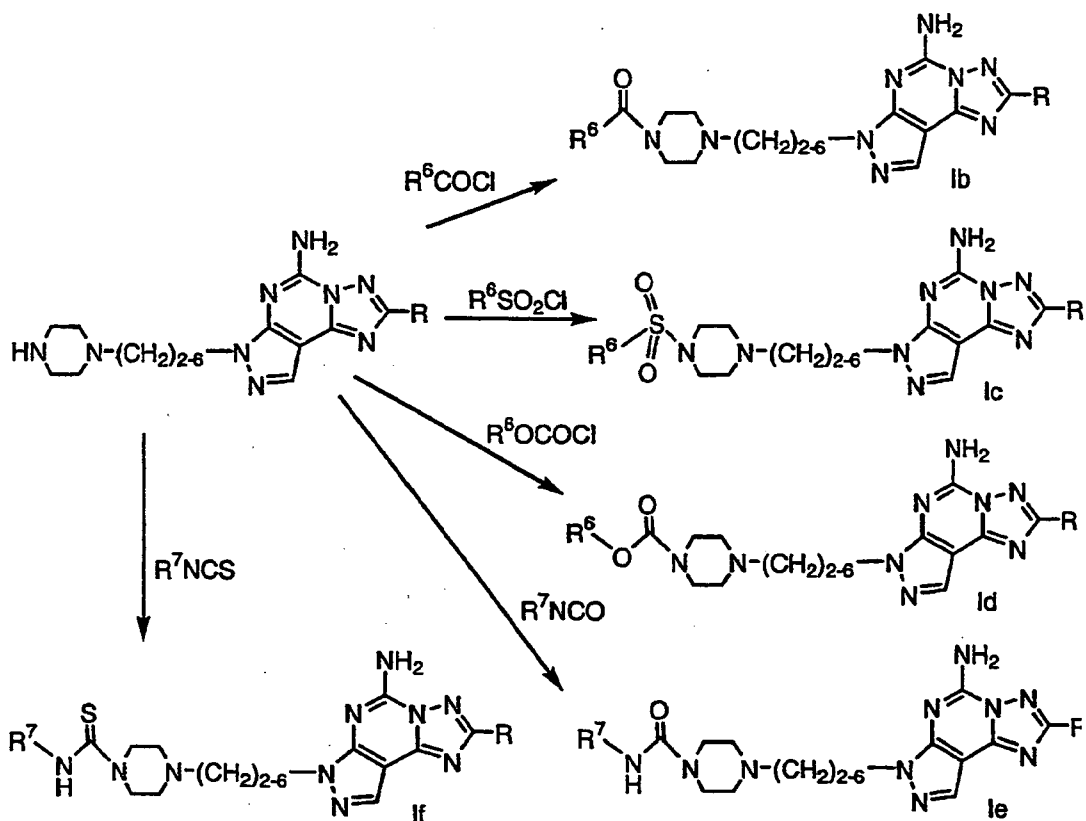
Materiais de partida de fórmula II podem ser postos a reagir com um diol ditosilato de alquila e uma base tal como NaH em um solvente inerte tal como dimetilformamida (DMF), ou com um composto cloro-bromo- ou dibromo-alquila sob condições similares, para obter o intermediário alquil substituído de fórmula III. O composto de fórmula III é então posto a reagir com uma amina de fórmula Z-Y-H em um solvente inerte tal como DMF a uma temperatura elevada para obter um composto de fórmula Ia, isto é, um composto de fórmula I em que X é alqueno.

Alternativamente, materiais de partida de fórmula II podem ser postos a reagir com um composto de fórmula Z-Y-X-Cl e uma base tal como NaH em um solvente inerte tal como DMF para obter uma mistura de um composto substituído na posição 7 de fórmula I e o correspondente composto substituído na posição 8.

Para preparar compostos de fórmula I em que Y é piperazínica e Z é R⁶-C(O)-, R⁶-SO₂-, R⁶-OC(O)-, R⁷-N(R⁸)-C(O)- ou R⁷-N(R⁸)-C(S)-, um composto de fórmula I, em que Z-Y é 4-t-butoxicarbonil-1-piperazínica é desprotegido, por exemplo, por reação com um ácido tal como HCl. O composto piperazínica livre resultante, IV, é tratado de acordo com procedimentos bem conhecidos na técnica para obter os desejados compostos. O Esquema 2

que se segue sumariza tais procedimentos

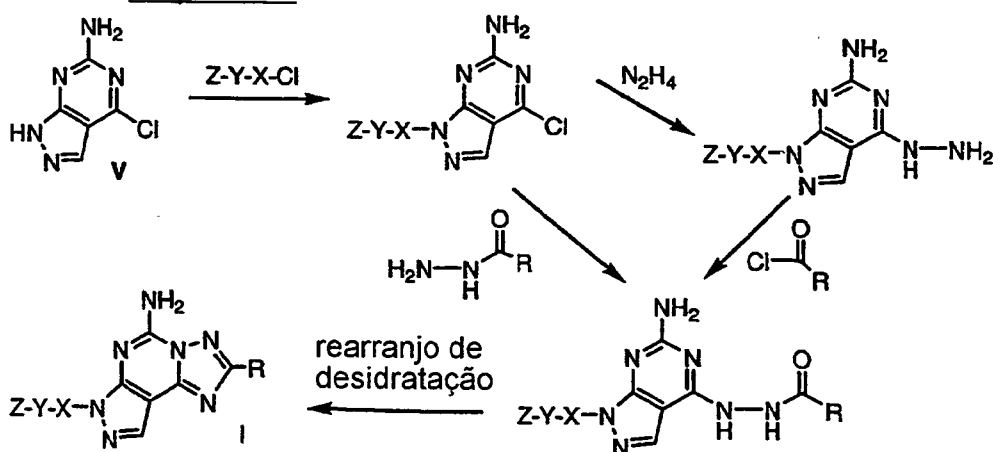
Esquema 2:



Outro processo para a preparação de compostos de fórmula I é mostrado no Esquema 3:

5

Esquema 3:



Neste procedimento, cloropirazolo-pirimidina V é posto a reagir com um composto de fórmula Z-Y-X-Cl de uma maneira similar ao procedimento de alquilação do Esquema 1, e o intermediário resultante é posto a

reagir com uma hidrazida de fórmula $H_2N-NH-C(O)-R$ (ou com hidrato de hidrazina, seguido por um composto de fórmula $Cl-C(O)-R$). A hidrazida resultante sofre rearranjo por desidratação, por exemplo, por tratamento com N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida (BSA) ou uma combinação de BSA e hexametildissilazano (HMDS) e em temperaturas elevadas.

Os materiais de partida são conhecidos ou podem ser preparados por processos conhecidos na técnica. Entretanto, os compostos de fórmula II são preparados preferivelmente pelo novo processo revelado acima e aqui descrito em maior detalhe.

Na primeira etapa do processo, 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina (VI) é convertida ao correspondente 4,6-dicloro-5-carboxaldeído por tratamento com $POCl_3$ ou $SOCl_2$ em DMF como descrito em Helv. Chim. Acta. 69 (1986), 1602 a 1613. A reação é realizada a uma temperatura elevada, preferivelmente cerca de $100\text{ }^\circ\text{C}$, por 2 a 8 horas, preferivelmente cerca de 5 horas.

Na segunda etapa, 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carboxaldeído (VII) é tratado com uma hidrazida de fórmula $H_2N-NH-C(O)-R$, em que R é como definido acima, para obter o composto de fórmula VIII; o composto de fórmula VI e a hidrazida são utilizados em uma proporção molar de aproximadamente 1:1, sendo preferido com um ligeiro excesso da hidrazida. A reação é realizada à temperatura ambiente ou acima até $80\text{ }^\circ\text{C}$ em um solvente tal como CH_3CN ou DMF. O tempo de reação é de cerca de 16 horas (por exemplo, durante a noite).

Em uma terceira etapa, o composto de fórmula VIII é aquecido a 60 a $100\text{ }^\circ\text{C}$ com 1 a 5 equivalentes de hidrato de hidrazina em um solvente tal como CH_3CN ou DMF por 1 a 24 horas para obter o composto de fórmula IX.

Na última etapa, o composto de fórmula IX sofre rearranjo por desidratação por tratamento com uma mistura de HMDS e BSA ou com BSA isoladamente. A reação é realizada em temperaturas elevadas, preferivelmente cerca de $120\text{ }^\circ\text{C}$, por cerca de 16 horas (por exemplo, durante a noite).

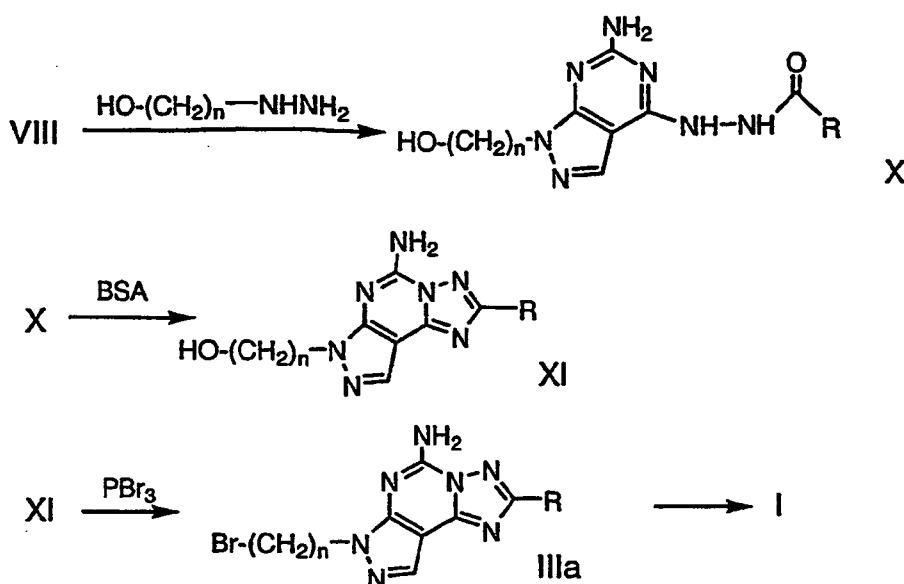
Após cada etapa do processo, o material bruto é purificado por processos convencionais, por exemplo, extração e/ou recristalização.

Comparado com processos publicados anteriormente para a preparação do intermediário de fórmula II, este processo se realiza em menos etapas, sob condições mais suaves de reação e com rendimento muito mais elevado.

Os compostos de fórmulas V e VII são conhecidos (Helv. Chim. Acta, 69 (1986), 16-2 a 1613).

Outro processo para a preparação de compostos de fórmula I é ilustrado no Esquema 4 seguinte.

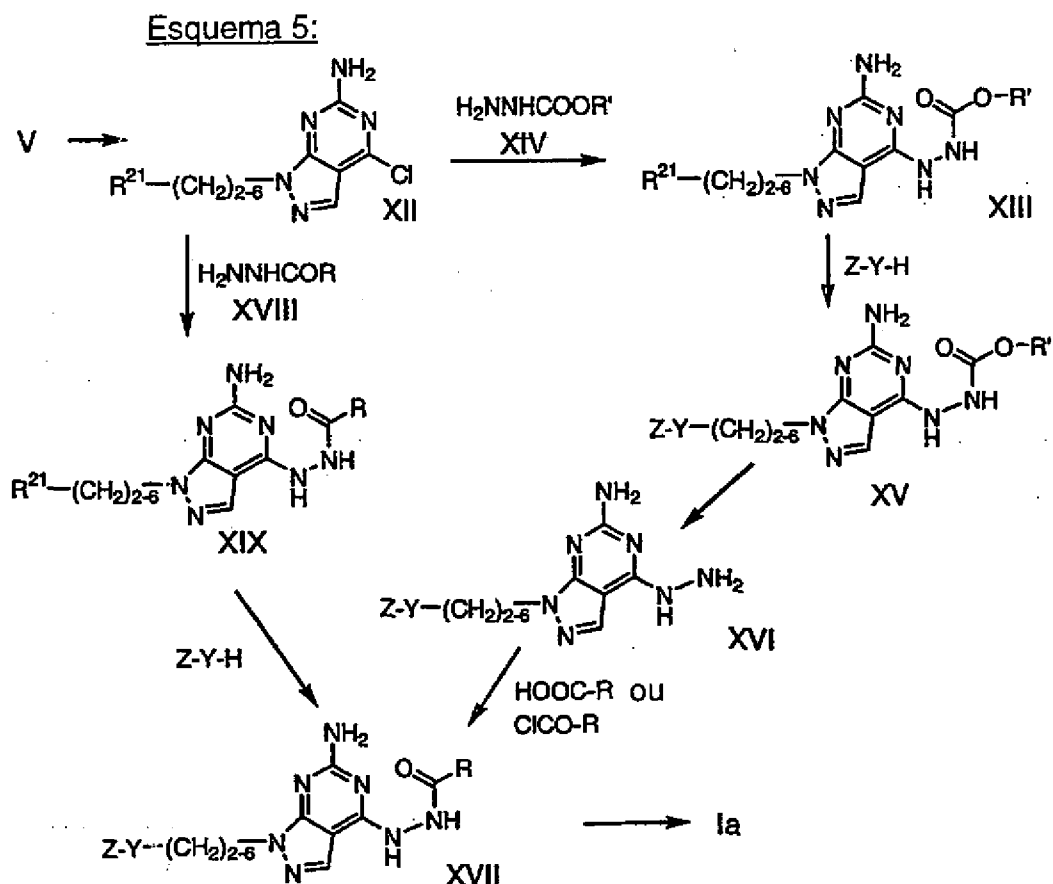
Esquema 4:



O cloreto VIII é tratado com uma hidroxialquil-hidrazina em um solvente inerte tal como etanol, em temperaturas do ambiente até 100 °C, para fornecer o derivado X. Este é submetido a ciclização por desidratação, similarmente a IX, tal como com BSA, para proporcionar o tricíclico XI. O tricíclico XI é então convertido ao brometo IIIa com PBr₃ em temperatura elevada de 80 °C a 150 °C, por 1 a 24 horas. O intermediário XI também pode ser convertido no tosilato análogo a IIIa por cloreto de toluenossulfonila e base. O brometo IIIa é convertido a compostos de fórmula I conforme acima descrito para III.

Outro processo para a preparação de compostos de fórmula I é

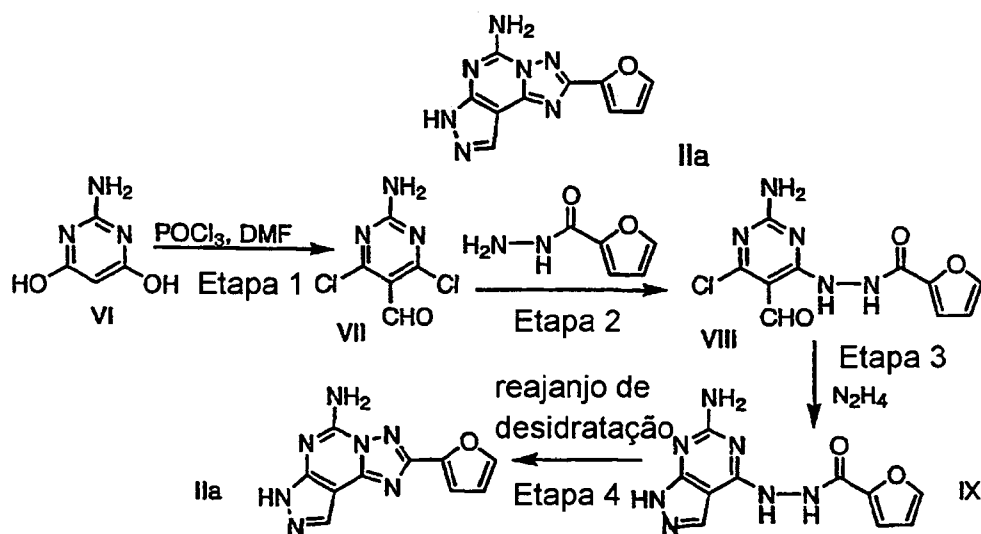
ilustrado no Esquema 5 seguinte:



Analogamente ao Esquema 1, o cloreto V é convertido no composto alquilado XII, e este é posto a reagir em seguida com carbazato XIV, em que R' é preferivelmente t-butila ou benzila, para obter o derivado XIII. Pode ser empregado um solvente tal como DMF a uma temperatura de 60 a 120 °C. Este é então posto a reagir como no Esquema 1 para fornecer XV. O grupo R' é removido em seguida, tal como remoção de um grupo t-butila com HCl ou TFA, fornecendo hidrazina XVI. A acilação de XVI fornece XVII, que é submetido a ciclização por desidratação, como descrito acima, para proporcionar o desejado Ia. Alternativamente, XII pode ser posto a reagir com uma hidrazida XVIII para obter XIX, que pode ser convertido a XVII analogamente à preparação de XV.

Utilizando o procedimento acima, foram preparados os seguintes compostos.

Preparação 1



Etapa 1: Agitar POCl_3 (84 mL, 0,9 mol) e resfriar a 5 a 10 °C adicionando ao mesmo tempo DMF (17,8 mL, 0,23 mol), gota a gota. Deixar a mistura aquecer à temperatura ambiente (RT) e adicionar 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina VI (14 g, 0,11 mol), pouco a pouco. Aquecer a 100 °C por 5 h. Remover o excesso de POCl_3 sob vácuo, verter o resíduo em água gelada, e agitar durante a noite. Coletar os sólidos por filtração e recrystalizar o material seco em uma solução filtrada de acetato de etila (EtOAc) para dar o aldeído, VII, p.f. 230 °C (dec.), Espectro de massa: $M^+ = 192$. PMR (DMSO): δ 8,6 (δ , 2H); δ 10,1 (s, 1H).

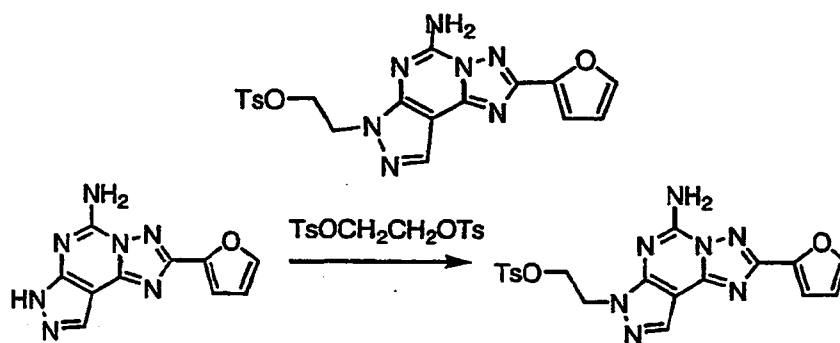
10 Etapa 2: Agitar a mistura do produto da Etapa 1 (0,38 g, 2 mmoles) e 2-furóico hidrazida (0,31 g, 2,5 mmoles) em CH_3CN (50 mL) contendo N,N-diisopropiletilamina (0,44 mL, 2,5 mmoles) durante a noite, à RT. Eliminar o solvente da mistura de reação, e particionar o resíduo entre EtOAc e água. Secar a camada orgânica sobre MgSO_4 , remover o solvente, e recrystalizar o resíduo em CH_3CN para dar o composto desejado VIII. Espectro de massa: $MH^+ = 282$.

15 Etapa 3: Adicionar hidrato de hidrazina (75 mg, 1,5 mmol) a uma solução quente de CH_3CN do produto de Etapa 2 (0,14 g, 0,5 mmol). Refluxar por 1 h. Resfriar à RT e coletar o produto amarelo IX. Espectrometria de massa $MH^+ = 260$.

20 Etapa 4: Aquecer o produto da etapa 3 (5,4 g, 0,021 mol) em uma mistura de hexametildissilazina (100 mL) e N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (35

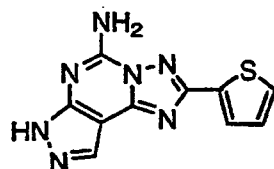
mL) a 120 °C, durante a noite. Remover os voláteis sob vácuo e fazer uma pasta fluida do resíduo em água quente para dar um precipitado sólido. Recristalizar em solução de ácido acético a 80 % para dar o composto intitulado. P.F. > 300 °C. Espectro de massa: MH⁺ = 242.

5

Preparação 2

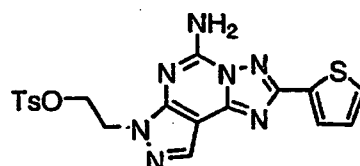
Combinar o produto da Preparação 1 (6,0 g, 25 mmoles), ditosilato de etileno glicol (11,1 g, 30 mmoles), e NaH (60 % em óleo, 1,19g, 30 mmoles) em DMF seco (30 mL). Agitar sob N₂ por 24 h e filtrar para obter o composto intitulado como um sólido cor creme (PMR em DMSO: δ 4,47 + 4,51 tripletes, 8,03 s). Isolar material adicional por cromatografia do filtrado.

10

Preparação 3

De uma maneira similar à da Preparação 1, mas empregando 2-tienoildrazida, preparar o composto intitulado como um sólido amarelo, espectro de massa: M⁺ = 258.

15

Preparação 4

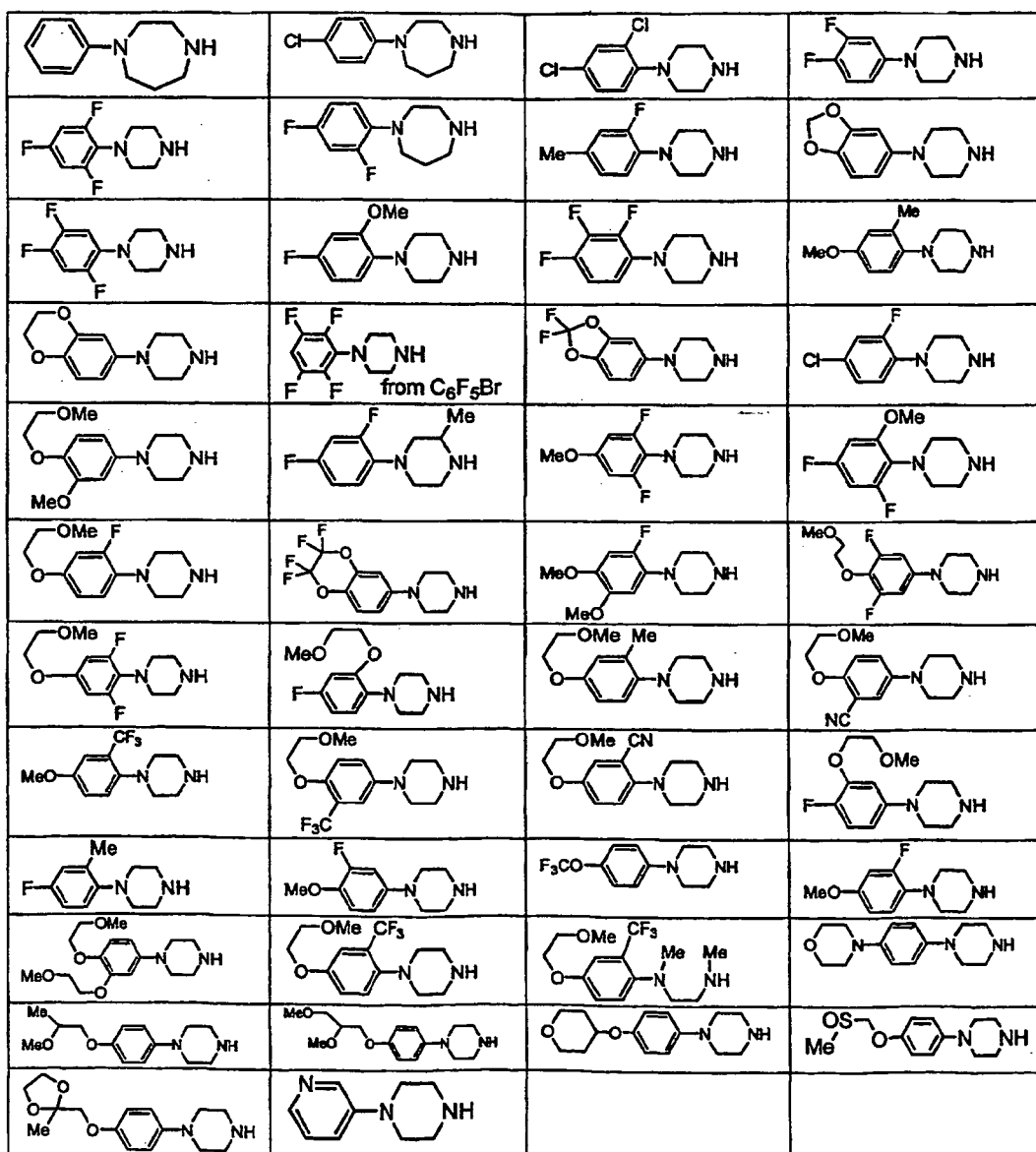
De uma maneira semelhante à da Preparação 2, mas utilizando o produto da Preparação 3, preparar o composto intitulado como um sólido amarelo, PMR (DMSO) δ 4,49 + 4,54 tripletes, 8,05 s).

Preparação 5

Arilpiperazinas

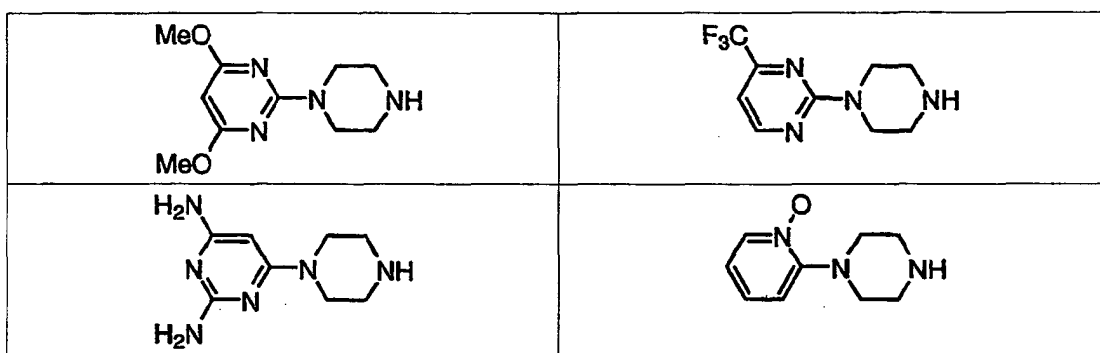
O 1-(2,4-difluorofenil)piperazina é preparado a partir do 2,4-difluorobromobenzeno. O brometo (8,0 g, 41,4 mmoles), piperazina (21,4 g, 249 mmoles), t-butoxido de sódio (5,6 g, 58 mmoles) e BINAP (1,55, 2,5 mmoles) em tolueno (20 mL), adicionar $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,477 g, 0,83 mmol). Aquecer a mistura a 110 °C sob N_2 por 20 h. Deixar esfriar e extrair com solução 1N de HCl. Tornar básico o extrato com NaOH a pH = 10, extrair com CH_2Cl_2 , secar e concentrar para obter o composto intitulado como um óleo castanho.

10 De uma maneira similar, preparar as arilpiperazinas seguintes (Me é metil):



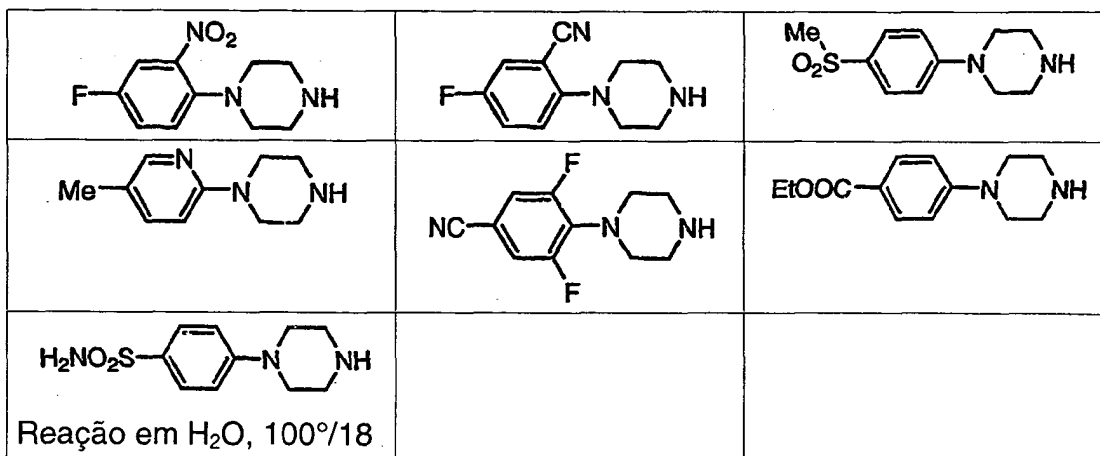
O 1-(5-etil-2-pirimidinil)piperazina é preparado a partir do 2-cloro-5-etilpirimidina. Aquecer o cloreto (2,0 g, 14 mmol) e piperazina (3,0 g, 35 mmoles) em EtOH (70 mL) a 90 °C, por 2 h, em um vaso fechado. Concentrar e particionar entre CH₂Cl₂ e solução 2N de NaOH. Secar a camada orgânica com MgSO₄ e concentrar. Cromatografar o produto bruto sobre sílica (CH₂Cl₂-CH₃OH) para obter a piperazina como um óleo amarelo.

De uma maneira similar, preparar as seguintes piperazinas a partir do cloreto apropriado:



O 1-(4-ciano-2-fluorofenil)piperazina é preparado a partir do 3,4-difluorobenzonitrila. Aquecer a nitrila (2,0 g, 14,4 mmoles), piperazina (6,2 g, 72 mmoles) e K₂CO₃ (2,4 g, 17 mmoles) em tolueno (10 mL) ao refluxo, por 22 h. Deixar esfriar, e extrair com solução 1N de HCl. Tornar básico com NaOH a pH = 10. Extrair com CH₂Cl₂ e lavar com água e então com salmoura. Secar a camada orgânica com MgSO₄ e concentrar para dar a piperazina como um sólido branco.

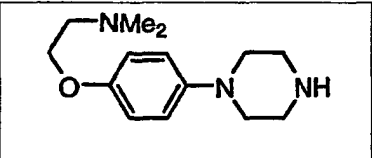
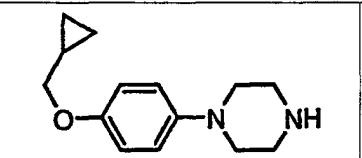
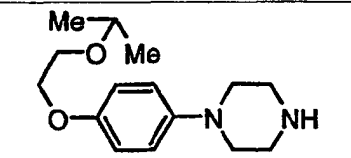
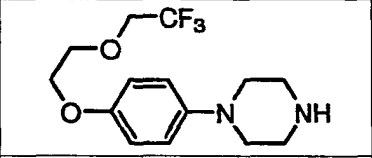
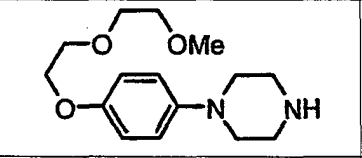
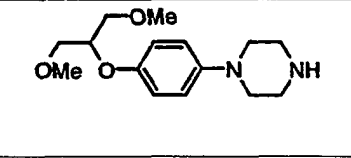
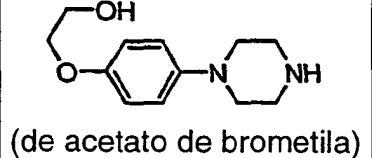
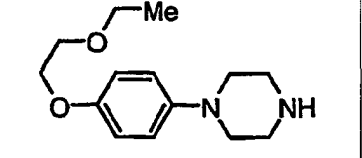
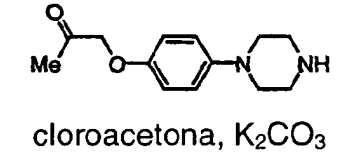
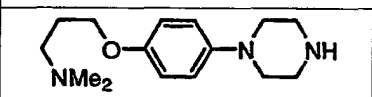
De uma maneira similar, preparar as seguintes piperazinas a partir do fluoreto apropriado (Et é etil):



O 1-(4-(2-metoxietóxi)fenil)piperazina é preparado a partir da 4-(4-hidróxi-fenil)-1-acetilpiperazina. Adicionar a NaH (60 % em óleo mineral, 0,79 g, 20 mmoles) em DMF (25 mL), adicionar fenol (3,0 g, 13,6 mmoles), seguido por 2-bromoetil metil éter (2,27 g, 16,3 mmoles). Agitar à RT por 18 h, concentrar, e particionar entre EtOAc e solução a 5 % de ácido cítrico. Lavar a camada orgânica com solução 1N de NaOH, então com salmoura. Secar sobre MgSO₄, e concentrar para obter o produto alquilado como um sólido branco. Aquecer esse material (2,2 g, 7,9 mmoles) em solução 6N de HCl (30 mL) sob refluxo, por 1 h. Deixar esfriar e tornar básico a pH = 10 com NaOH.

5 Extrair com CH₂Cl₂ e lavar com água, e depois salmoura. Secar o orgânico com MgSO₄ e concentrar para dar a piperazina como um óleo amarelo.

Em uma forma similar (exceto hidrólise básica é empregada para o éter ciclopropilmetílico) preparar as seguintes piperazinas:

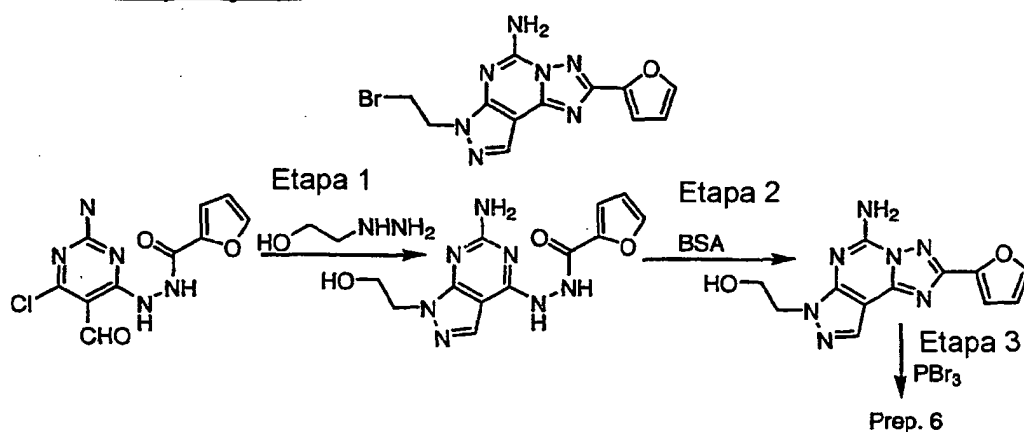
		
		
 (de acetato de brometila)		 cloroacetona, K ₂ CO ₃ como base
		

O 4-(2-metilaminoetóxi)fluorbenzeno é preparado do 4-(2-bromoetóxi)-florbenzeno. Combinar o brometo (1,0 g, 4,6 mmoles) em CH₃OH (5 mL) com CH₃NH₂ em CH₃OH (2M, 46 mL, 92 mmoles) em um recipiente selado. Aquecer a 60C por 18h, concentrar e separar o EtOAc e O NaHCO₃ saturado. Lavar o orgânico com salmoura, secar com MgSO₄ e concentrar para obter a amina como um óleo amarelo.

A n-metil-2-(4-(2-metoxietóxi)fenóxi)etilamina foi preparada em duas etapas. Combinar 4-(2-metoxietóxi)fenol (1,68 g, 10,0 mmoles), 1,2-dibromoetano (16,9 g, 90 mmoles), e K_2CO_3 (2,76 20 mmoles) em CH_3CN (20 mL) e DMF (10 mL). Aquecer em refluxo 22h, deixar esfriar, filtrar e separar o éter (Et_2O) e NaOH 1N. Lavar com salmoura, secar com $MgSO_4$, e concentrar para prover o éter bromoetílico como um sólido bege. Combinar isto (0,97 g, 3,5 mmoles) com CH_3NH_2/CH_3OH (35 mL). Aquecer em um tubo selado ($65^\circ C$, 18h), concentrar e separar o Et_2O e o $NaHCO_3$ 1N. Lavar com salmoura, secar $MgSO_4$ e concentrar para prover a amina como um óleo alaranjado.

A 1-fenil-2-piperazinona é preparada de 4-benziloxicarbonil-1-fenil-2-piperazinona. Combinar este material (1,61 g, 5,2 mmoles) com 10%Pd/C (0,4 g) em EtOH (50 mL) e HCl 1N (6 mL). Hidrogenar a 310 kPa (45 psi) por 2h e filtrar. Concentrar e cromatografar o resíduo em sílica (eluir com $CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$) para obter a piperazinona como um sólido cremoso.

Preparação 6



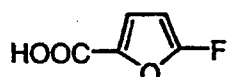
Etapa 1: Dissolver o produto da Preparação 1, Etapa 2 (0,56 g, 2,0 mmoles) em CH_3CN quente (200 mL). Adicionar 2-hidroxi-etilidrazina (0,51 g, 6,0 mmoles). Aquecer sob refluxo por 2 h e concentrar. Tratar com 25 mL de água e agitar para dar um sólido. Coletar e secar para dar o álcool, MS: $m/e = 304 (M+1)$.

Etapa 2: Aquecer o produto da Etapa 1 (0,10 g, 0,33 mmol) em BSA (10 mL) por 4 h a $115^\circ C$. Concentrar sob vácuo e aquecer com solução

aquosa de CH₃OH. Coletar e secar para dar o produto de ciclização, MS: $m/e = 286 (M+1)$.

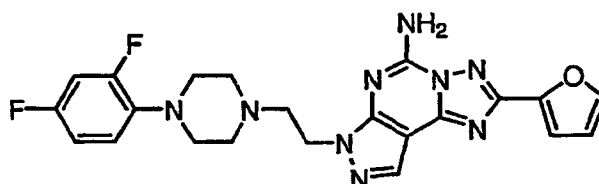
Etapa 3: Combinar o produto da Etapa 2 (0,285 g, 1,0 mmol) e PBr₃ (2,0 mL, 21 mmoles). Aquecer a 145 °C por 2 h, resfriar, e verter sobre gelo. Filtrar e secar o sólido. Recristalizar em CH₃OH para obter o produto intitulado, MS: $m/e = 348 + 350 (M+1)$.

Preparação 7



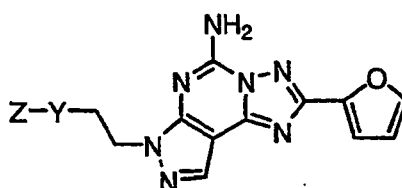
Combinar ácido 5-bromo-2-furóico (0,50 g, 2,6 mmoles) e NaHCO₃ (0,44 g, 5,2 mmoles) em hexano (6 mL) e água (5,2 mL). Adicionar Selectfluor® (0,98 g, 2,8 mmoles) e agitar por duas horas. Separar a camada de hexano e secar sobre MgSO₄, para proporcionar uma solução de 2-bromo-5-fluorofurano. Diluir com THF (6 mL) e resfriar a -78 °C. Adicionar solução 2,5 M de n-BuLi/hexano (4,2 mL, 11 mmoles). Agitar por 10 minutos, adicionar excesso de gelo seco, e agitar por 1 h adicional. Tratar com solução 1N de HCl, extrair com CH₂Cl₂, e secar sobre MgSO₄. Concentrar e secar para obter o composto intitulado como um sólido branco, PMR (CDCl₃) δ 6,70 + 7,28.

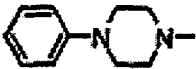
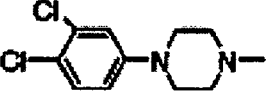
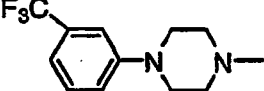
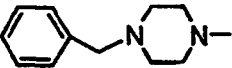
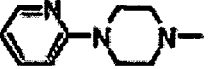
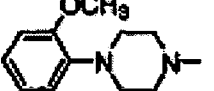
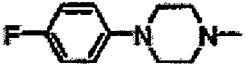
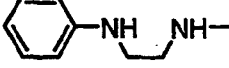
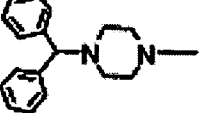
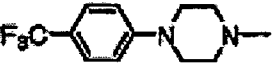
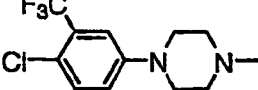
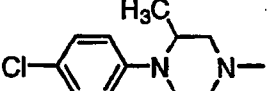
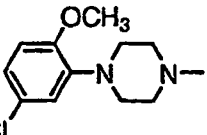
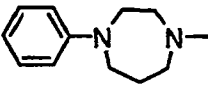
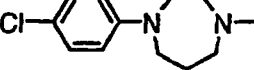
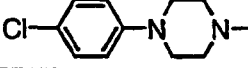
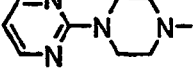
Exemplo 1



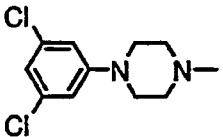
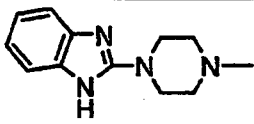
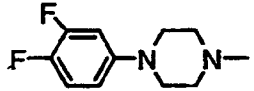
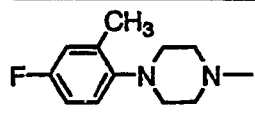
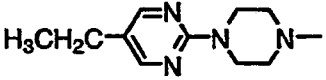
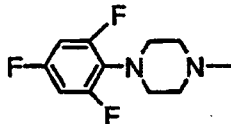
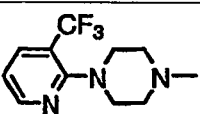
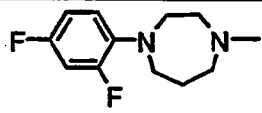
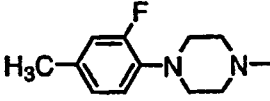
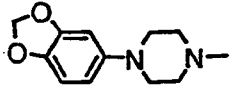
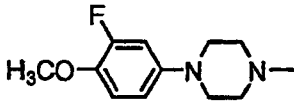
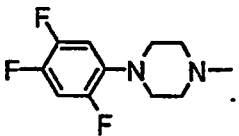
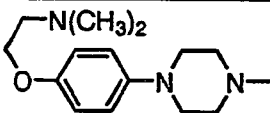
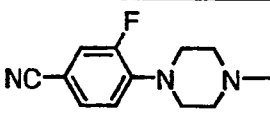
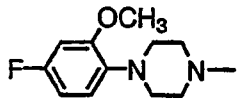
Combinar o tosilato da Preparação 2 (0,55 g, 1,25 mmol) e 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (0,50 g, 2,5 mmoles) em DFM (7 mL) e aquecer a 80 °C por 20 h. Concentrar e purificar por cromatografia em coluna flash (CH₂Cl₂, CH₃OH + NH₃) para obter o composto intitulado como um sólido cor creme, espectro de massa $m/e = 466 (M+H)$.

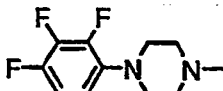
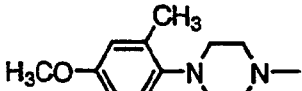
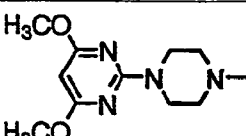
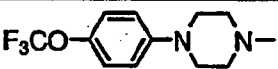
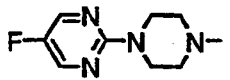
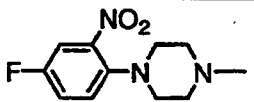
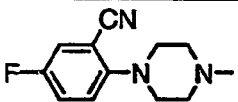
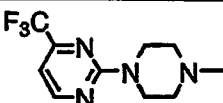
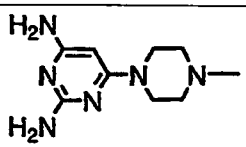
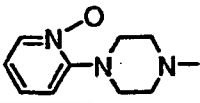
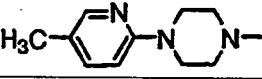
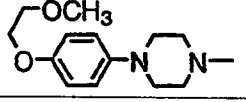
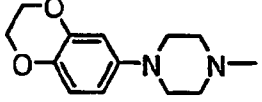
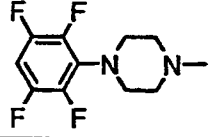
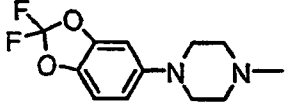
De maneira similar, preparar os compostos seguintes:

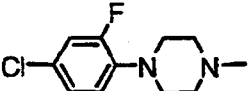
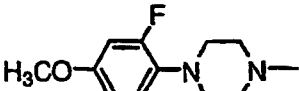
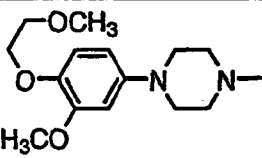
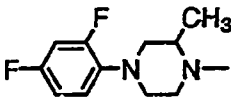
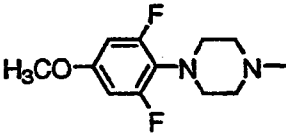
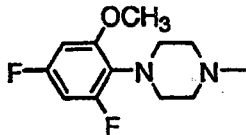
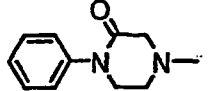
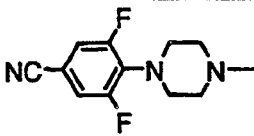
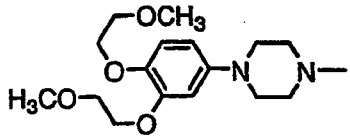
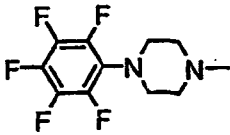
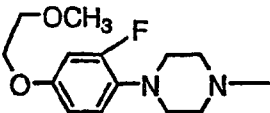
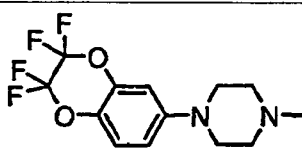
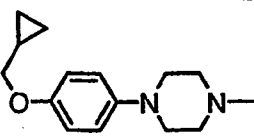


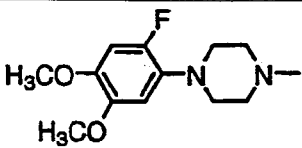
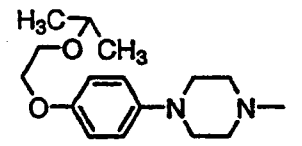
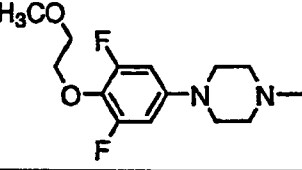
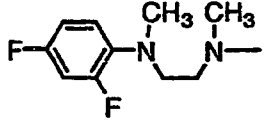
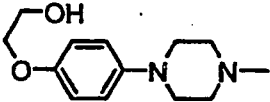
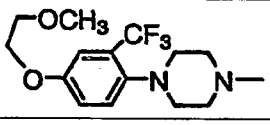
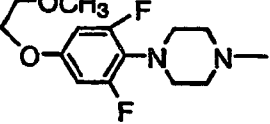
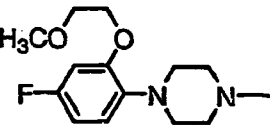
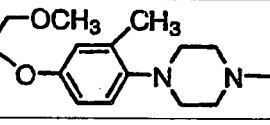
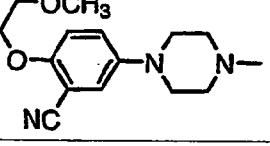
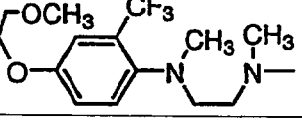
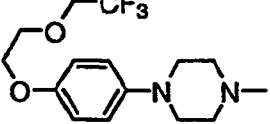
Exemplo	Z-Y-	MS, [M+1] m/e
1-2		430
1-3		498, 500, 502
1-4		498
1-5		444
1-6		431
1-7		460
1-8		448
1-9		404
1-10		520
1-11		498
1-12		532, 534
1-13		478, 480
1-14		496, 496
1-15		444
1-16		478, 480
1-17		464, 466
1-18		432

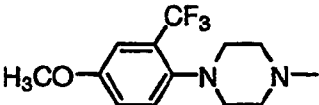
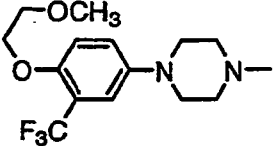
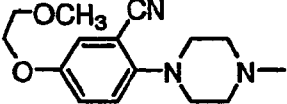
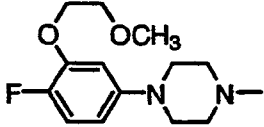
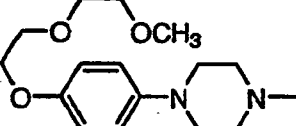
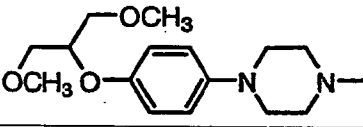
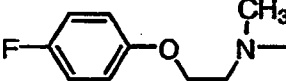
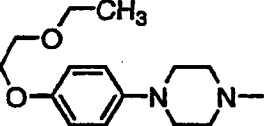
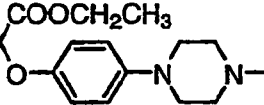
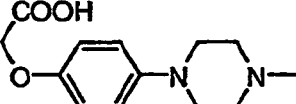
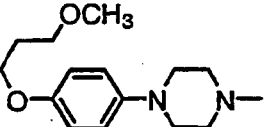
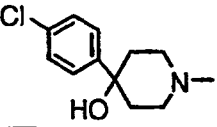
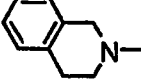
1-19		468
1-20		431
1-21		472
1-22		508, 510
1-23		490
1-24		490
1-25		445
1-26		460
1-27		455
1-28		533, 535
1-29		437
1-30		481
1-31		498, 500, 502
1-32		448
1-33		432
1-34		444
1-35		474

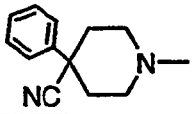
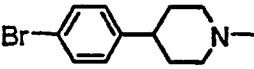
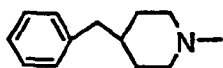
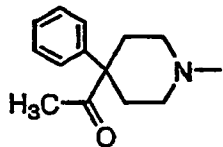
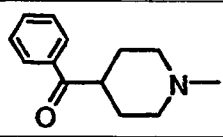
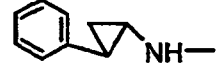
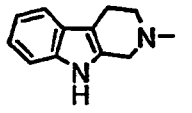
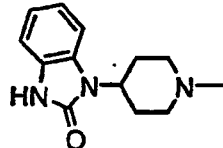
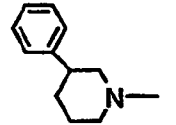
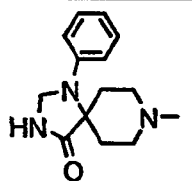
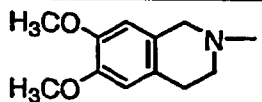
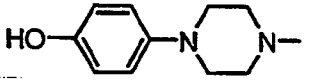
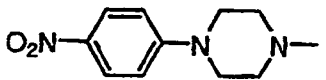
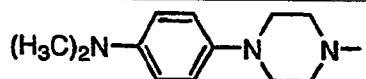
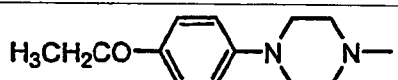
1-36		498, 500, 502
1-37		470
1-38		466
1-39		462
1-40		460
1-41		484
1-42		499
1-43		480
1-44		462
1-45		474
1-46		478
1-47		484
1-48		517
1-49		473
1-50		478

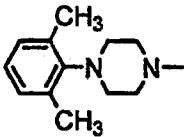
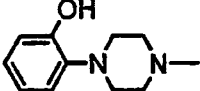
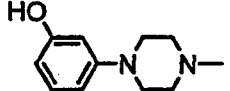
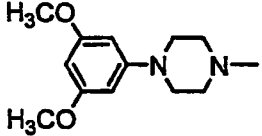
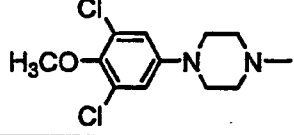
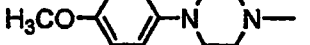
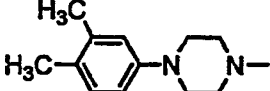
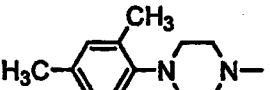
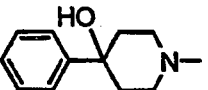
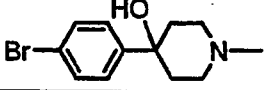
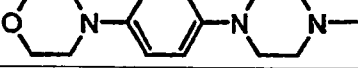
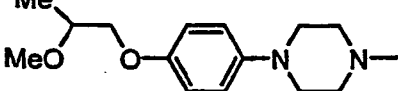
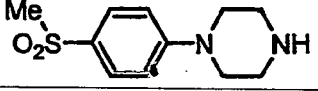
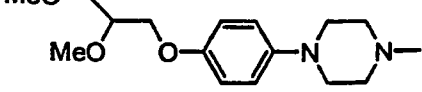
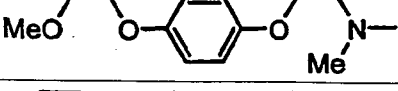
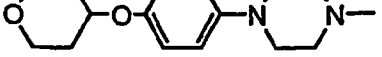
1-51		484
1-52		474
1-53		492
1-54		514
1-55		450
1-56		493
1-57		473
1-58		500
1-59		462
1-60		447
1-61		445
1-62		504
1-63		488
1-64		502
1-65		510

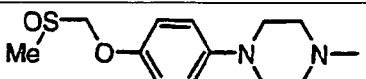
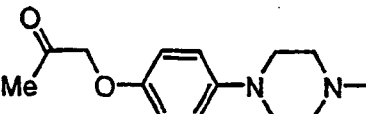
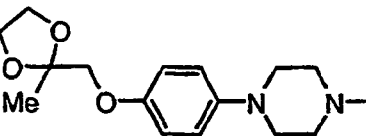
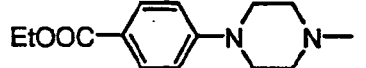
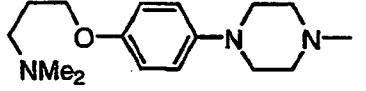
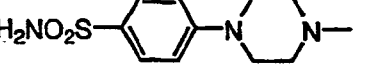
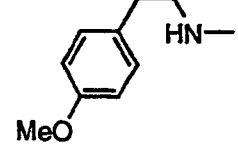
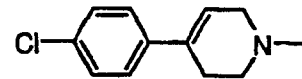
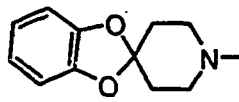
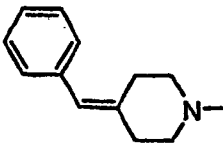
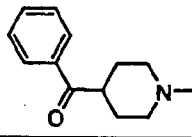
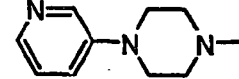
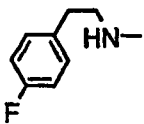
1-66		482, 484
1-67		478
1-68		534
1-69		480
1-70		496
1-71		496
1-72		444
1-73		491
1-74		578
1-75		520
1-76		522
1-77		560
1-78		500

1-79		508
1-80		532
1-81		540
1-82		468
1-83		490
1-84		572
1-85		540
1-86		522
1-87		518
1-88		529
1-89		574
1-90		572

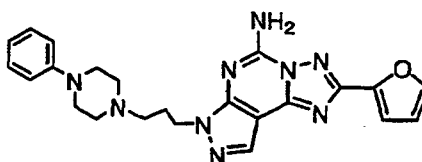
1-91		528
1-92		572
1-93		529
1-94		522
1-95		548
1-96		548
1-97		437
1-98		518
1-99		532
1-100		504
1-101		518
1-102		479, 501
1-103		401

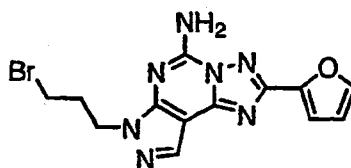
1-104		454
1-105		507, 509
1-106		443
1-107		471
1-108		457
1-109		401
1-110		440
1-111		485
1-112		429
1-113		499
1-114		461
1-115		446
1-116		475
1-117		473
1-118		474

1-119		458
1-120		446
1-121		446
1-122		490
1-123		528, 530, 532
1-124		460
1-125		458
1-126		458
1-127		445
1-128		523, 525
1-129		515
1-130		518
1-131		493
1-132		548
1-133		493
1-134		530

1-135		507
1-136		487
1-137		531
1-138		487
1-139		531
1-140		494
1-141		419
1-142		461, 463
1-143		459
1-144		441
1-145		457
1-146		431
1-147		407

Exemplo 2



Etapa 1:

Combinar o produto da Preparação 1 (0,60 g, 2,5 mmoles), 1,3-dibromopropano (0,60 g, 3,0 mmoles), e NaH (60 % em óleo, 0,119 g, 3,0 mmoles) em DMF seco (9 mL). Agitar sob N₂ por 2 h, concentrar e realizar

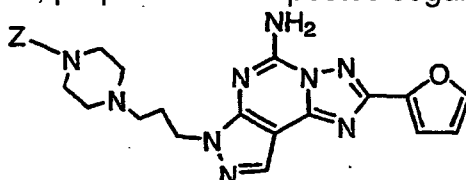
5 cromatografia flash para obter o composto intitulado como um sólido (PMR em CDCl₃ + CD₃OD: δ 2,43 quint., 3,38 + 4,51 tripletes, 8,09s), assim como o isômero substituído em 8.

Etapa 2:

Combinar o produto de Etapa 1 (0,050 g, 0,14 mmol) e 1-

10 fenilpiperazina (0,045 g, 0,28 mmol) em DFM (2 mL) e aquecer a 80 °C por 4 h. Concentrar e purificar por cromatografia em coluna flash (CH₂Cl₂, CH₃OH + NH₃) para obter o composto intitulado como um sólido cor creme, espectro de massa $m/e = 443$ (M+H).

Similarmente, preparar os compostos seguintes:



Exemplo	Z	MS, [M+1] m/e
2-2		478, 480
2-3		474

15

Exemplo 3

O composto do Exemplo 1-2 também foi preparado pelo procedimento seguinte:

Combinar o produto da Preparação 1 (0,15 g, 0,62 mmol), 1-fenil-4-(2-cloroetil)piperazina (0,17 g, 0,75 mmol), e NaH (60 % em óleo, 0,035 g, 0,87 mmol) em DMF seco (7 mL). Agitar sob N₂ por 48 h, adicionar cloreto

20 (0,03 g) e NaH (0,005 g) adicionais e agitar por outras 72 h. Concentrar e

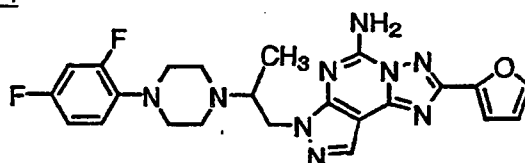
purificar por cromatografia em coluna flash (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH} + \text{NH}_3$) para obter o composto intitulado como um sólido cor creme, espectro de massa $m/e = 429$ ($\text{M}+\text{H}$).

O composto do Exemplo 1-3 é preparado similarmente, como o
5 são os compostos seguintes:

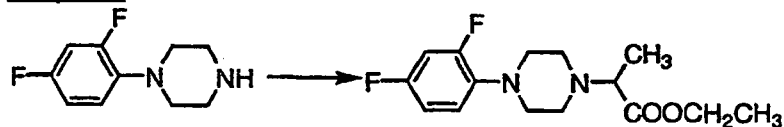


Exemplo	Z-Y-X-	MS, m/e
3-1		454
3-2		444
3-3		429

Exemplo 4

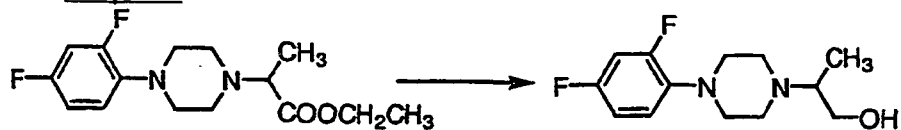


Etapa 1:



Combinar 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (1,5 g, 7,6 mmoles), 2-bromopropionato de etila (1,65 g, 9,1 mmoles) e DIPEA (1,1 g, 8,3 mmoles) em DMF (8 mL). Agitar por 4 h, concentrar, e particionar entre Et_2O e água. Lavar com salmoura, secar (MgSO_4), e concentrar para obter o éster como um óleo amarelo, RMN (CDCl_3) consistente.

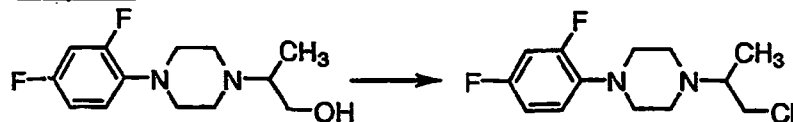
Etapa 2:



Ao produto da Etapa 1 (2,15 g, 7,2 mmoles) em THF (10 mL), adicionar LiAlH_4 (1,0 M em THF, 4,4 moles), gota a gota, Aquecer a 60°C
15

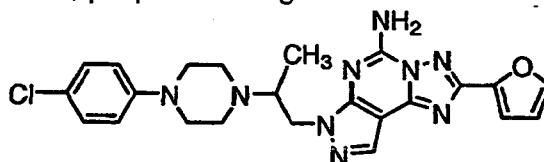
por 1 h, adicionar água (0,16 mL), solução a 15 % de NaOH (0,16 mL), e então água (0,49 mL). Filtrar e concentrar para obter o álcool como um óleo amarelo, RMN (CDCl_3) consistente.

Etapa 3:



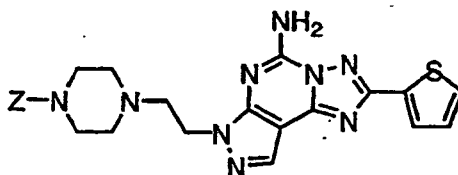
- 5 Ao produto da Etapa 2 (0,90 g, 3,5 mmoles) em CH_2Cl_2 (10 mL) a 5 °C, adicionar SOCl_2 (0,38 mL, 5,3 mmoles). Deixar aquecer e agitar por 16 h. Concentrar e particionar entre CH_2Cl_2 e solução 1N de NaOH, lavar com água, secar (MgSO_4) e concentrar para obter o produto bruto como um óleo amarelo.
- 10 Etapa 4: Combinar o produto da Preparação 1 (0,20 g, 0,83 mmol), o produto da Etapa 3 (0,34 g, 1,2 mmol) e NaH (60 % em óleo, 0,040 g, 1,0 mmol) em DMF seco (5 mL). Aquecer a 60 °C por 24 h, adicionar cloreto (0,15 g) e NaH (0,02 g) adicionais, e aquecer por outras 4 h. Concentrar e purificar por cromatografia em coluna flash (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH} + \text{NH}_3$) para
- 15 obter o composto intitulado como um sólido amarelo, espectro de massa $m/e = 479$ ($\text{M}+\text{H}$).

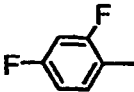
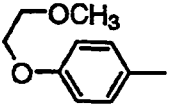
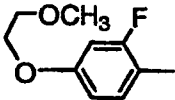
Similarmente, preparar o seguinte



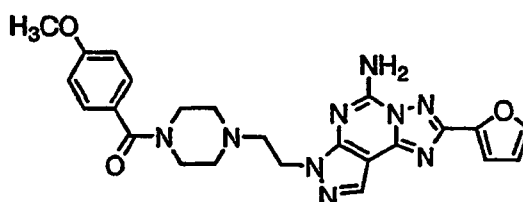
Exemplo 5

- Utilizando o procedimento do Exemplo 1, substituindo o tosilato da Preparação 4 pelo tosilato da Preparação 2, preparar os seguintes com-
- 20 postos:



Ex.	Z	MS, [M+1] m/e
5-1		482
5-2		520
5-3		538

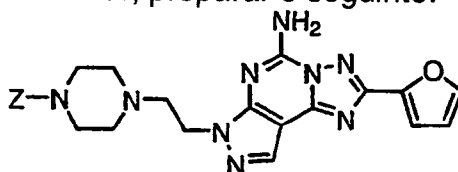
Exemplo 6

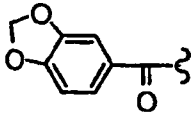
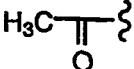


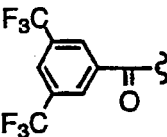
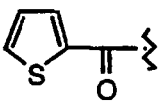
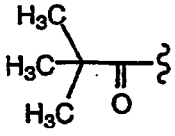
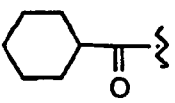
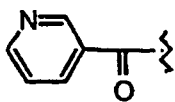
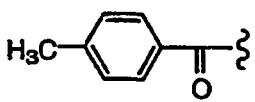
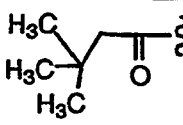
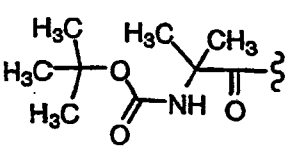
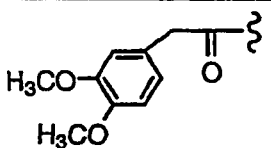
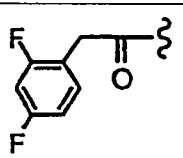
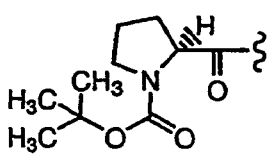
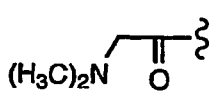
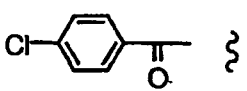
Etapa 1: A uma solução do produto do Exemplo 3-1 (4,17 g, 9,2 mmoles) em CH_2Cl_2 (500 ml), adicionar HCl anidro (120 ml de solução 4,0 M em dioxano) e agitar por 2 h. Concentrar à secura sob vácuo e retomar o resíduo em água. Tornar alcalino com solução aquosa de NaOH e coletar o produto desprotegido precipitado. Espectro de massa: $\text{MH}^+ = 354$.

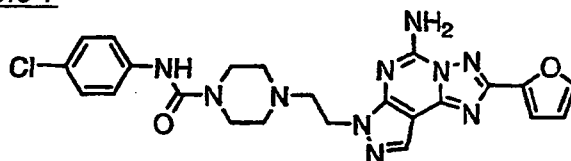
Etapa 2: Agitar uma mistura do produto da Etapa_1 (71 mg, 0,2 mol) e cloreto de 4-metóxi-benzoíla (51 mg, 0,3 mmol) em DMF seco (10 mL) contendo N,N-diisopropil-etilamina (52 mg, 0,4 mmol) por 6 h à RT. Verter a solução em água e coletar o composto intitulado precipitado. Espectro de massa: $\text{MH}^+ = 488$.

De um modo similar, preparar o seguinte:



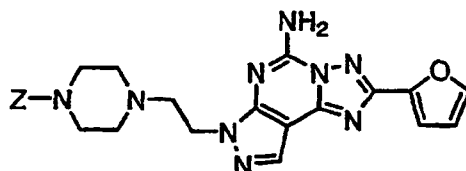
Exemplo	Z-	MS, [M+1] m/e
6-2		502
6-3		396

6-4		594
6-5		464
6-6		438
6-7		464
6-8		459
6-9		472
6-10		452
6-11		539
6-12		532
6-13		508
6-14		551
6-15		439
6-16		492

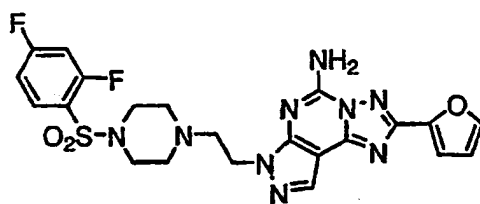
Exemplo 7

A uma solução do produto do Exemplo 6, Etapa 1 (53 mg, 0,15 mmol) em NMP (10 mL) adicionar 4-clorofenilisocianato (25,3 mg, 0,165 mmol) à RT. Agitar durante a noite, adicionar um adicional de 25,3 mg de isocianato, e agitar por 1 h para completar a conversão de todo o material de partida. Verter em água e coletar o composto intitulado precipitado. Espectro de massa: $MH^+ = 507$.

De maneira similar, preparar o seguinte a partir do isocianato, isotiocianato ou cloreto de carbamoila apropriados:



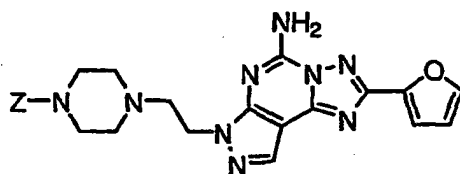
Exemplo	Z-	MS, $[M+1]$ m/e
7-2		517
7-3		451
7-4		453
7-5		491
7-6		509
7-7		467



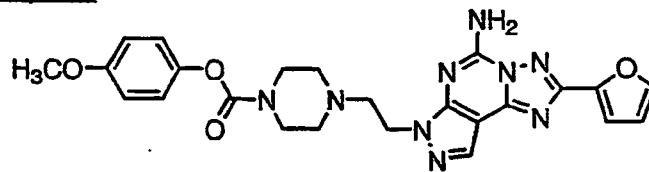
Formar polpa do produto do Exemplo 6, Etapa 1 (53 mg, 0,15 mmol) em DMF seco (20 mL) contendo trietilamina (77 mg, 0,76 mmol); adicionar cloreto de 2,4-difluorobenzenossulfonila (37 μ L, 0,225 mmol). Agitar à RT por 2 dias. Verter em água e coletar o composto intitulado precipitado.

5 Espectro de massa: $M^+ = 529$.

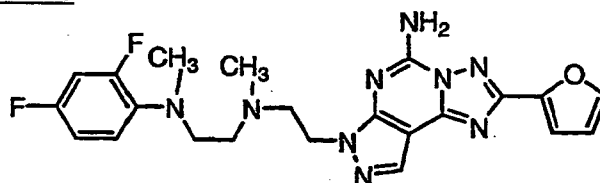
De uma maneira similar, preparar o seguinte:



Exemplo	Z-	MS, [M+1] m/e
8-2		561, 563, 565
8-3		529
8-4		571, 573
8-5		511
8-6		554
8-7		524
8-8		446

Exemplo 9

Adicionar cloroformiato de 4-metoxifenila (56 mg, 0,3 mmol) a uma polpa do produto do Exemplo 6, Etapa 1 (71 mg, 0,2 mmol) em DMF quente (25 mL) contendo trietilamina (101 mg, 1,0 mmol). Agitar a mistura durante a noite à RT. Concentrar a solução a 1/3 do seu volume e verter em água. Coletar o precipitado, lavar com água, e secar sob vácuo. Rerystalizar em CH₃OH/CH₂Cl₂ para dar o composto intitulado. Espectro de massa: MH⁺ = 504.

Exemplo 10

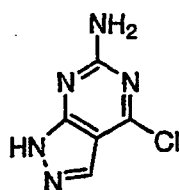
Etapa 1: Combinar 1-bromo-2,4-difluorobenzeno (1,00 g, 5,18 mmoles), N,N'-dimetiletilenodiamina (2,74 g, 31,1 mmoles), NaO-t-BU (0,70 v, 7,2 mmoles), Pd(dba)₂ (0,060 g, 0,10 mmol) e (±)-BINAP (0,19 g, 0,31 mmol) em tolueno (10 mL). Aquecer a 110 °C por 18 h, deixar esfriar, e extrair com solução 1N de HCl. Tornar básica a solução aquosa com NaOH e extrair com CH₂Cl₂. Secar, concentrar, e purificar por PLC para dar N-(2,4-difluoro-fenil)-N,N'-dimetiletilenodiamina.

Etapa 2: Combinar o produto da Preparação 2 (0,100 g, 0,23 mmol) com o produto da Etapa 1 (0,091 g, 0,46 mmol) em DMF (2 mL). Aquecer a 80 °C por 90 h, deixar esfriar, concentrar, e purificar por cromatografia em coluna para obter o composto intitulado como um óleo, espectro de massa *m/e* = 467.

Exemplo 11

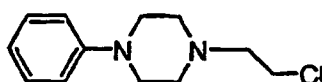
O composto do Exemplo 1-2 também foi preparado pelo seguinte procedimento.

Etapa 1:



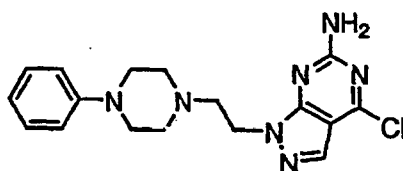
A uma solução do produto da Preparação 1, Etapa 1, (768 mg, 4 mol) em DMF (20 mL) adicionar N,N-diisopropiletilamina (0,88 mL, 5 mmoles), seguido por hidrato de hidrazina (0,2 mL, 4,1 mmoles). A solução se aquece e um sólido se precipita, dissolvendo-se gradualmente em 1 h. Após agitação por 3 h, concentrar a solução sob vácuo a cerca de 1/3 do seu volume, e verter em água. Coletar o precipitado e recrystalizá-lo em CH₃OH para dar a cloropirazolopirimidina. Espectro de massa: MH⁺ = 170.

Etapa 2:



A uma solução agitada de 1-fenilpiperazina (6,5 mg, 40 mmoles) e 50 % de solução aquosa de cloroacetaldeído (6,4 mL, 48 mmoles) em CH₂Cl₂ (125 mL) a 5 a 10 °C, adicionar aos poucos Na(OAc)₃BH (12,72 g, 60 mmoles). Quando a espumação cessar, deixar a mistura aquecer à RT e agitar por 3 h. Diluir com CH₂Cl₂ (100 mL), e agitar com solução aquosa 1N de NaOH para levar o pH acima de 8. Lavar a camada orgânica com água e salmoura, secar sobre MgSO₄, e remover o solvente. Cromatografar sobre sílica e eluir com 1 % de CH₃OH /CH₂Cl₂ para dar o composto intitulado. Espectro de massa: M⁺ = 225.

Etapa 3:

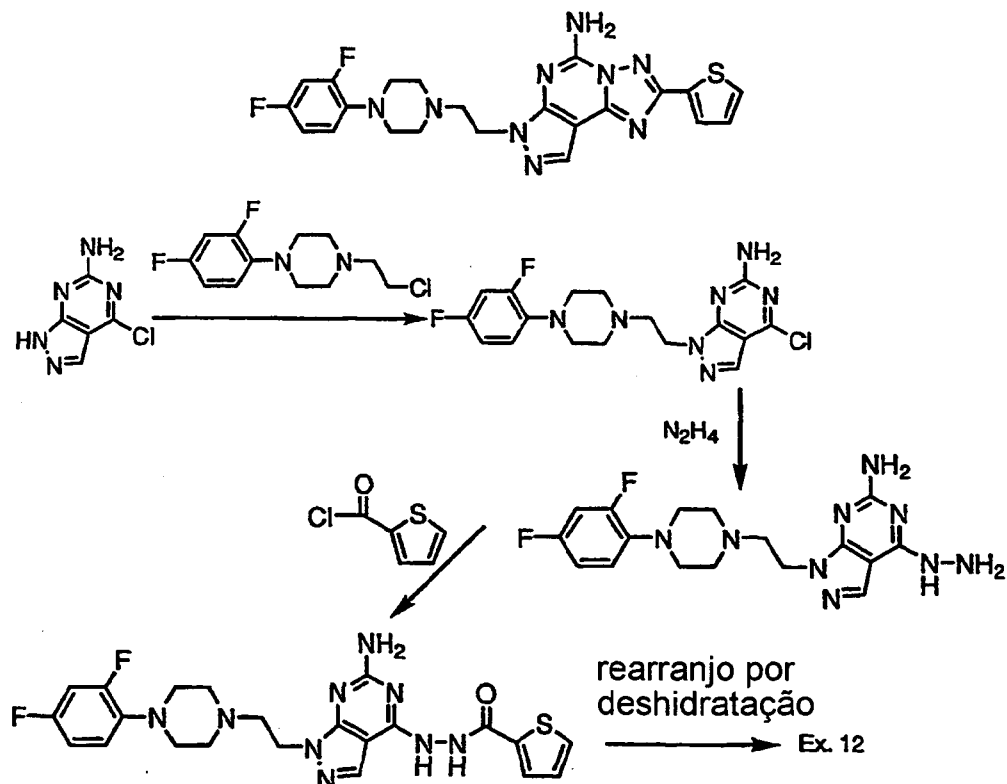


A uma pasta fluida de 60 % de NaH (0,14 g, 3,5 mmoles) em DMF (30 mL), em temperatura de banho de gelo, adicionar, aos poucos, o produto da Etapa 1 (0,51 g, 3 mmoles). Quando cessar o desprendimento de gás, adicionar o produto da Etapa 2. Agitar a mistura resultante à RT durante a noite. Separar por filtração a matéria insolúvel vermelha escura, e concen-

trar o filtrado à secura, sob vácuo. Tritura o resíduo gomoso com CH₃OH para dar o composto intitulado como um sólido amarelo claro. Espectro de massa: MH⁺ = 358.

O produto da Etapa 3 foi tratado como descrito na Preparação 1, Etapas 2 e 4, para obter o composto do Exemplo 1-2.

Exemplo 12



Etapa 1: Adicionar a NaH (60 % em óleo, 142 mg, 3,5 mmoles) em DMF (15 mL) o cloreto do Exemplo 11, Etapa 1 (500 mg, 2,9 mmoles). Adicionar a isto 1-(2-cloroetil)-4-(2,4-difluorofenil)piperazina (846 mg, 3,5 mg). Agitar à RT por 90 h e concentrar. Cromatografar para obter o composto desejado como um sólido branco. PMR em DMSO: δ 2,57 (4H, s), 2,76 (2H, t), 2,85 (4H, s), 4,30 (2H, t), 7,0 (2H, m), 7,15 (1H, dxt), 7,26 (2H, s), 7,97 (1H, s).

Etapa 2: Tratar o cloreto de Etapa 1 (37 mg, 0,095 mmol) em DMF (95 mL) com hidrato de hidrazina (9,2 μ L, 0,19 mmol). Após 4 h. concentrar e cromatografar em PLC para obter a hidrazina como um óleo castanho. Espectro de massa: MH⁺ = 390.

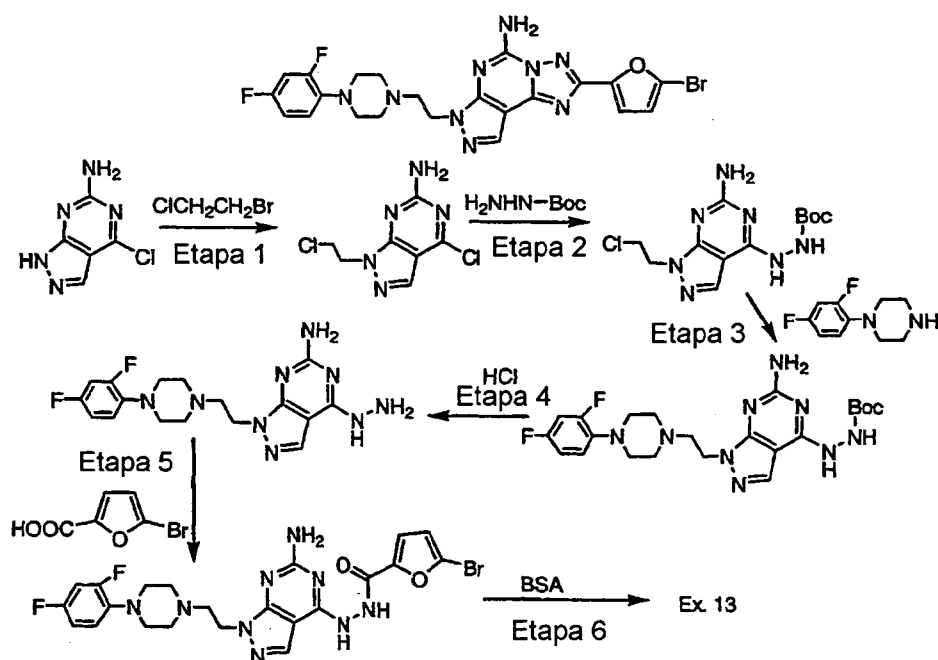
Etapa 3: Tratar a hidrazina da Etapa 2 (18 mg, 0,047 mmol) em

DMF (2 mL) com cloreto de tiofeno-2-carbonila (5,2 μ L, 0,047 mmol) e DIPEA (12,2 μ L, 0,07 mmol). Após 4 h, concentrar e cromatografar em PLC para obter a hidrazida como um óleo amarelo. Espectro de massa: $MH^+ = 500$.

Etapa 4: Aquecer a hidrazida da Etapa 3 (13 mg, 0,026 mmol) em N,O-bis(trimetil-silil)acetamida (1 mL) por 2 h a 100 °C. Concentrar e cromatografar em PLC para obter o composto intitulado como um sólido branco. Espectro de massa: $MH^+ = 482$.

A 1-(2-cloroetil)-4-(2,4-difluorofenil)piperazina empregada nesta seqüência é preparada em duas etapas. Adicionar cloreto de cloroacetila (1,76 mL, 22,1 mmoles) e N-metilmorfolina (2,65 mL, 24,1 mmoles) a 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (3,98, 20,1 mmoles) em CH_2Cl_2 (15 mL) a 0 °C. Agitar à RT por 1 h, concentrar, particionar entre EtOAc e água, secar, e concentrar para obter a amida como um óleo castanho. A uma solução desta a 0 °C (4,71 g, 17,1 mmol) em THF (25 mL) adicionar gota a gota $BH_3 \cdot CH_3S/THF$ (2M, 12,8 mL, 25,6 mmoles). Agitar durante a noite à temperatura ambiente, interromper a reação com CH_3OH , concentrar, e particionar com CH_2Cl_2 -água. Secar e concentrar a camada orgânica. Tratar o produto bruto uma segunda vez com $BH_3 \cdot CH_3S/THF$ e operar como acima para proporcionar a cloroetilpiperazina como um óleo castanho.

20

Exemplo 13

Etapa 1: A NaH (2,14 g, 60 % em óleo, 53 mmoles) em DMF (20 mL), adicionar o produto do Exemplo 11, Etapa 1 (7,55 g, 45 mmoles). Adicionar 1-bromo-2-cloroetano (14,8 mL, 178 mmoles). Agitar por 1,5 h e concentrar. Cromatografar para dar o dicloreto como um sólido branco.

5 Etapa 2: Ao produto da Etapa 1 (3,7 g, 16 mmoles) em DMF (20 mL) adicionar carbazato de t-butila (2,53 g, 19 mmoles). Aquecer a 80 °C por 18 h e concentrar, Cromatografar para obter o carbazato como um sólido branco.

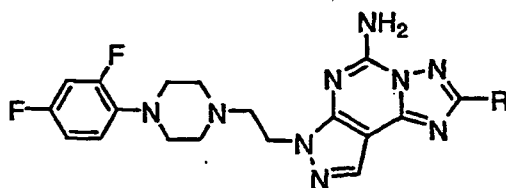
10 Etapa 3: Ao produto da Etapa 2 (3,16 g, 9,6 mmoles) e KI (1,6 g, 9,6 mmoles) em DMF (25 mL) adicionar 1-(2,4-difluorofenil)piperazina (3,82 g, 19 mmoles). Aquecer a 90 °C por 68 h e concentrar. Cromatografar para obter a piperazina como um sólido castanho.

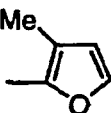
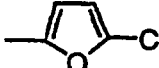
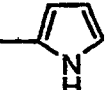
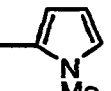
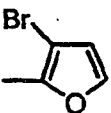
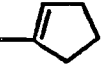
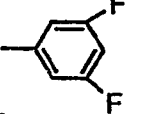

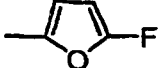
15 Etapa 4: Dissolver o produto da Etapa 3 (3,38 g, 6,9 mmoles) em CH₃OH - CH₂Cl₂ 1:1 (50 mL). Adicionar solução 4M de HCl em dioxano (20 mL). Agitar por 16 h e adicionar solução aquosa de NH₃ até pH 11-12. Concentrar e cromatografar para obter a hidrazina como um sólido amarelo.

20 Etapa 5: Combinar o produto da Etapa 4 (0,120 g, 0,31 mmol) com ácido 5-bromo-2-furóico (0,071 g, 0,37 mmol) e HOBt·H₂O (0,050 g, 0,37 mmol) em DMF (6 mL). Adicionar EDCI (0,071 g, 0,37 mmol) e agitar por 1 h. Concentrar e cromatografar para obter a hidrazida como um sólido amarelo.

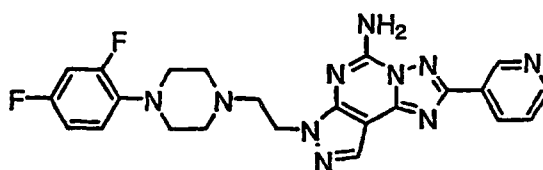
25 Estapa 6: Dissolver o produto da Etapa 5 (0,163 g, 0,28 mmol) em N,O-bis(trimetilsilil) acetamida (6 mL). Aquecer a 120 °C por 16 h e verter em CH₃OH. Concentrar e cromatografar para obter o produto intitulado como um sólido esbranquiçado: MS *m/e* 544 + 546 (M+1).

Similarmente, preparar compostos com a estrutura seguinte, em que R é como definido na tabela:



Exemplo	R	MS m/e
13-2		480
13-3		500, 502
13-4		465
13-5		479
13-6		544, 546
13-7		466
13-8		512
13-9		476
13-10		484

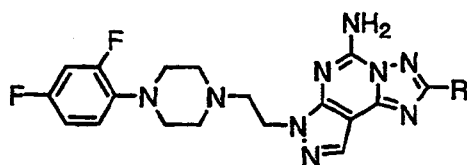
Exemplo 14



Tratar o produto do Exemplo 13, Etapa 4 (0,080 g, 0,20 mmol) com cloridrato de cloreto de nicotinoíla (0,044 g, 0,25 mmol) e diisopropilamina (0,086 mL, 0,49 mol) em DMF (4 mL). Agitar por 2 h, concentrar e cromatografar para obter a hidrazida como um sólido branco.

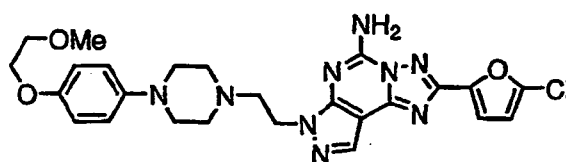
Tratar esse material com BSA como no Exemplo 13, Etapa 6, para obter o composto intitulado como um sólido branco: MS *m/e* 477 (M+1).

Similarmente, preparar os compostos com a estrutura seguinte, em que R é como definido na tabela:



Exemplo	R	MS m/e
14-2		511
14-3		494

Exemplo 15



Etapa 1: Ao produto do Exemplo 13, Etapa 2 (3,54 g, 10,8 mmoles) e KI (1,79 g, 10,8 mmoles) em DMF (35 mL) adicionar 1-(4-(2-metoxietóxi)fenil)piperazina (5,1 g, 22 mmoles). Aquecer a 90 °C por 90 h e

5 concentrar. Cromatografar para obter a piperazina como um sólido castanho.

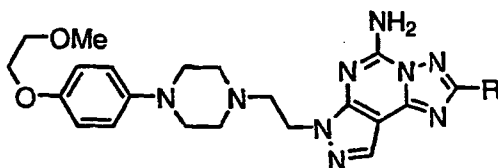
Etapa 2: Tratar o produto da Etapa 1 com HCl como no Exemplo 13, Etapa 4, para obter a hidrazina como um sólido amarelo.

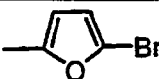
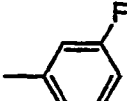
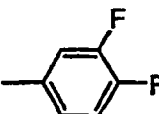
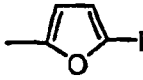
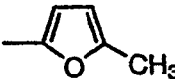
Etapa 3: Tratar o produto da Etapa 2 com ácido 5-cloro-2-furóico como no Exemplo 13, Etapa 5, para obter a hidrazida como um sólido amarelo.

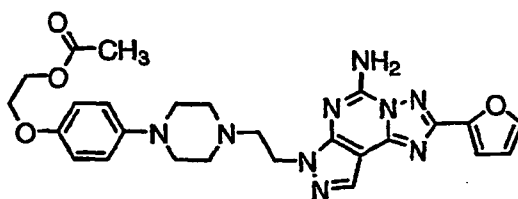
10

Etapa 4: Tratar o produto da Etapa 3 com BSA como no Exemplo 13, Etapa 6. Cromatografar para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS *m/e* 538 + 540 (M+1).

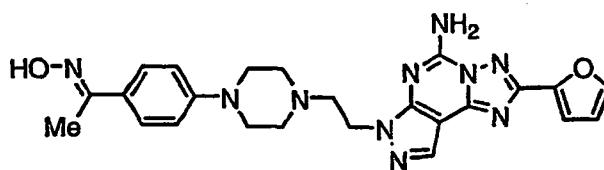
15 Similarmente, preparar compostos da estrutura seguinte, em que R é como definido na tabela:



Exemplo	R	MS m/e
15-2		582, 584
15-3		532
15-4		550
15-5		522
15-6		518

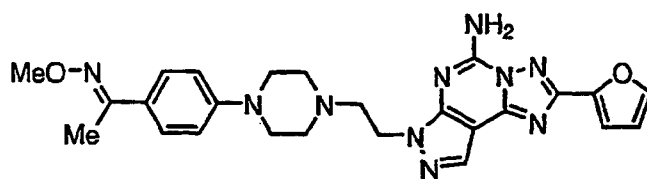
Exemplo 16

Combinar o produto do Exemplo 1-83 (0,080 g, 0,16 mmol) com Ac_2O (0,028 g, 0,28 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,004 g, 0,03 mmol) em DMF (5 mL). Agitar durante 4 h, concentrar, e cromatografar para obter o éster acetato como um sólido branco, MS: $m/e = 532$ ($M+1$).

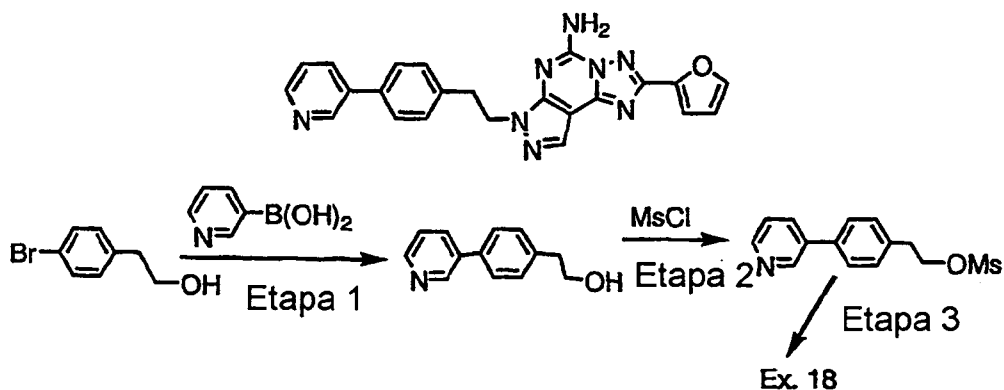
Exemplo 17

Combinar o produto do Exemplo 1-21 (0,100 g, 0,21 mmol) com $\text{H}_2\text{NHOH}\cdot\text{HCl}$ (0,09 g, 0,42 mol) em EtOH a 95 % (9 mL). Adicionar 10 gotas de HCl concentrado, aquecer ao refluxo por 5 horas, adicionar DMF (1,5 mL), aquecer por 18 horas, deixar esfriar, e filtrar para obter a oxima como um sólido branco, MS: $m/e = 487$ ($M+1$).

Similarmente, preparar a metoxima, um sólido branco, MS: $m/e = 501$ ($M+1$):



Ex. 17-2

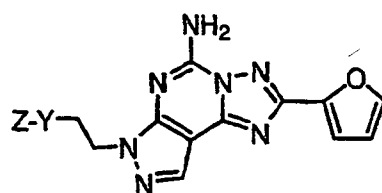
Exemplo 18

Etapa 1: A uma solução de álcool 4-bromofenético (0,600 g, 2,98 mmoles) e ácido 3-piridinilborônico (0,734 g, 5,97 mmoles) em tolueno (35 mL) e EtOH (9 mL), adicionar uma solução de K_2CO_3 (0,8826 g, 5,97 mmoles) em H_2O (16 mL) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,172 g, 0,149 mmol). Aquecer em um tubo selado por 18 h a 120 °C e resfriar. Extrair com EtOAc, lavar com salmoura, secar (K_2CO_3) e concentrar. Cromatografar sobre sílica (30-50 % EtOAc/hexanos) para obter o álcool biarílico,

Etapa 2: O produto da Etapa 1 (0,540 g, 2,71 mmoles) em CH_2Cl_2 (15 mL) a 0 °C, adicionar cloreto de mesila (0,35 mL, 3,52 mmoles) e Et_3N (0,57 mL, 4,00 mmoles). Agitar por 2,5 h e extrair com CH_2Cl_2 . Secar (Na_2SO_4) e concentrar para obter o mesilato.

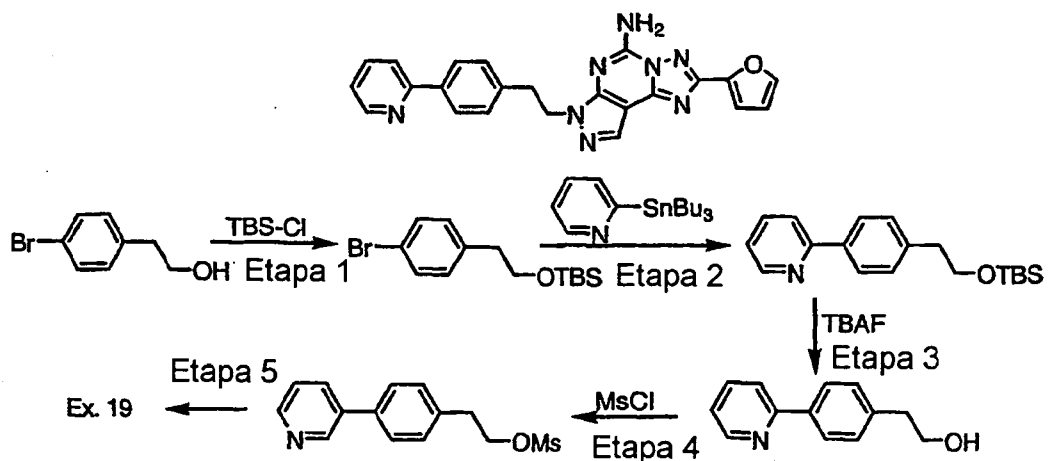
Etapa 3: Adicionar o produto da Preparação 4 (0,347 g, 1,44 mmol) ao mesilato da Etapa 2 (0,480 g, 1,73 mmol) em DMF (4,5 mL), seguido por NaH (60 % em óleo, 0,082 g, 4,04 mmoles). Agitar por 18 horas e extrair com EtOAc. Lavar com H_2O , secar (K_2CO_3) e concentrar. Purificar por PTLC (5% CH_3OH/CH_2Cl_2 , desenvolvido duas vezes) para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: 423 (M+1).

Pelo processo acima, preparar o seguinte (Exemplo 18-8 a partir de bifeniletanol comercial):



Exemplo	Z-Y-	MS m/e
18-2		468
18-3		452
18-4		466
18-5		506
18-6		453
18-7		423
18-8		422
18-9		423

Exemplo 19



Etapa 1: Combinar álcool 4-bromofenético (3,00 g, 14,9 mmoles), trietilamina (2,68 g, 19,2 mmoles), dimetilaminopiridina (0,180 g, 1,47 mmol) e cloreto de t-butildimetilsilila (2,45 g, 16,3 mmoles) em CH_2Cl_2 (75 mL). Agitar por 1 h, lavar com H_2O , secar (K_2CO_3), e concentrar. Cromato-

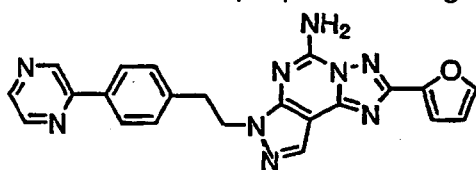
grafar sobre sílica (hexanos) para obter o silil éter.

Etapa 2: Ao composto da Etapa 1 (0,300 g, 0,95 mmol) em tolueno seco (15 mL) adicionar 2-(tri-butilstanil)piridina (1,05 g, 2,86 mmoles) e tetraquis(trifenilfosfina)-paládio (0,11 g, 0,095 mmol). Arrastar gases com N₂ e aquecer por 16 h a 120 °C. Resfriar, filtrar através de Celite, e lavar com solução de NH₄Cl, salmoura e então água. Secar (K₂CO₃) e concentrar. Cromatografar sobre sílica (3-5 % EtOAc/hexanos) para obter a biarila, MS 314 (M+1).

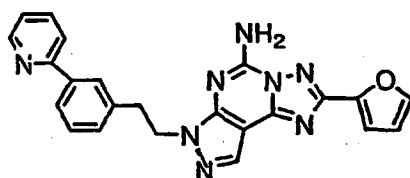
Etapa 3: Combinar a biarila da Etapa 2 (0,180 g, 0,57 mmol) e TBAF (1,0 M em THF, 1,7 mL) em THF (5,7 mL). Agitar por 2 h, lavar com solução saturada de NH₄Cl, e extrair com EtOAc. Lavar com H₂O por diversas vezes, secar (K₂CO₃) e concentrar para obter o álcool.

Etapas 4 e 5: Conduzir como no Exemplo 18, Etapas 2 e 3, para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: 423 (M+1).

15 Similarmente, preparar os seguintes compostos:

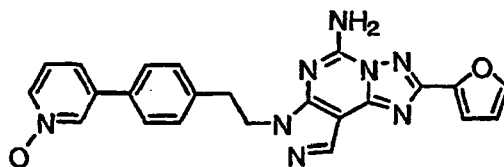


Ex. 19-2, MS: 424 (M+1)



Ex. 19-3, MS: 423 (M+1)

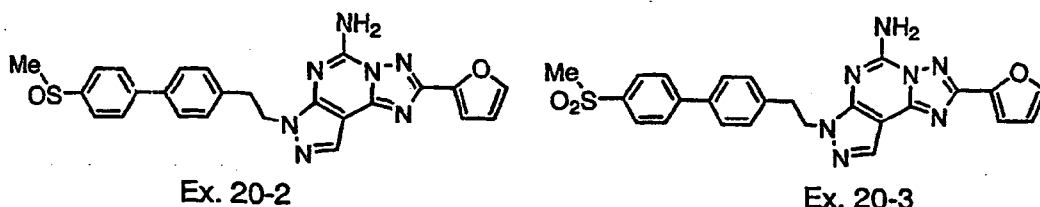
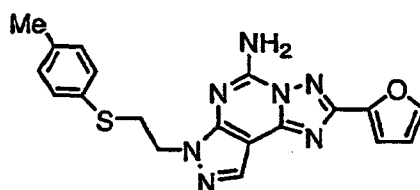
Exemplo 20



Ao produto do Exemplo 18 (0,055 g, 0,13 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 mL) a -78 °C, adicionar m-CPBA (0,050 g, 0,29 mmol). Deixar aquecer, agitar por 5 h, e lavar sucessivamente com solução saturada de Na₂S₂O₃, solução a 5 % de K₂CO₃, e H₂O. Secar (Na₂SO₄) e concentrar. Purificar por PTLC (10 % CH₃OH/CH₂Cl₂) para obter o composto intitulado, MS: 439

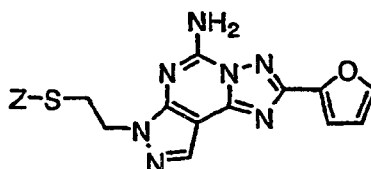
(M+1).

Similarmente, oxidar o produto do Exemplo 18-2 a 0 °C ou RT para produzir o sulfoxido, MS: 484 (M+1), ou a sulfona, MS: 500 (M+1).

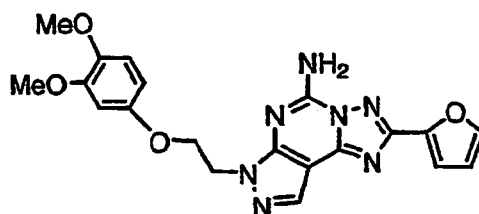
Exemplo 21

5 Combinar o produto da Preparação 6 (0,104 g, 0,30 mmol), 4-metilbenzenotiol (0,075 g, 0,60 mmol), e K_2CO_3 (0,091 g, 0,66 mmol) em DMF (20 mL). Aquecer a 80 °C por 5 h e concentrar. Particionar entre EtOAc e água, lavar com salmoura, secar sobre $MgSO_4$ e concentrar. Recristalizar em CH_3OH para obter o composto intitulado, MS: $m/e = 392$ (M+1).

10 Similarmente, preparar os compostos seguintes:

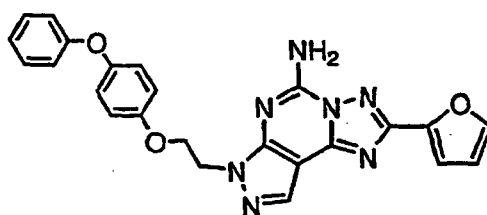


Exemplo	Z-Y-	MS m/e
21-2		108
21-3		426, 428
21-4		394
21-5		379

Exemplo 22

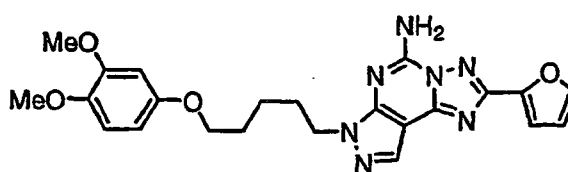
Combinar o produto da Preparação 6 (0,11 g, 0,25 mmol), 3,4-dimetoxifenol (0,154 g, 1,0 mmol), e K_2CO_3 (0,138 g, 1,0 mmol) em DMF (5 mL). Aquecer a 90 °C por 48 horas e concentrar. Particionar entre EtOAc e água, lavar com solução 1N de NaOH e então com salmoura, secar sobre $MgSO_4$, e concentrar. Cromatografar sobre sílica (1,5 % CH_3OH/CH_2Cl_2) para obter o composto intitulado, MS $m/e = 422$ (M+1).

Similarmente, preparar o composto seguinte, MS: $m/e = 454$ (M+1).



Ex. 22-2

10

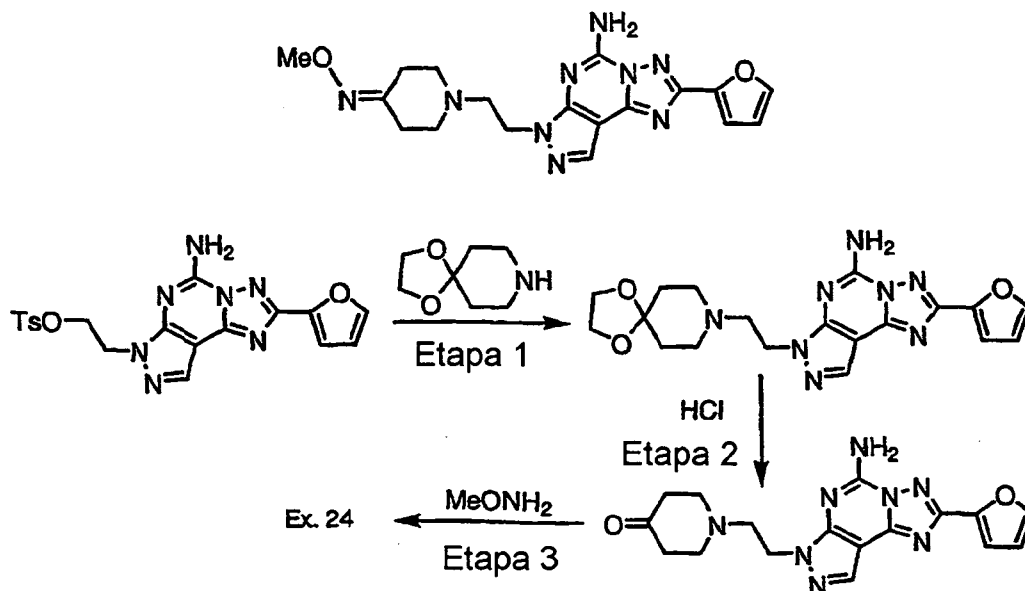
Exemplo 23

Etapa 1: A uma solução de NaH (60 % em óleo, 1,32 g, 33 mmoles) em DMF (25 mL) a 5 °C, adicionar gota a gota, com agitação, 3,4-dimetoxifenol (4,77 g, 30 mmoles). Após 0,5 h, adicionar 1,5-dibromopentano (20,7 g, 90 mmoles). Agitar por 2 h e concentrar. Cromatografar sobre sílica (CH_2Cl_2) para obter o monobrometo, MS: $m/e = 303$ (M+1).

Etapa 2: A uma solução de NaH (60 % em óleo, 0,044 g, 1,1 mmol) em DMF (25 mL) a 5 °C o produto da Preparação 1 (0,241 g, 1,1 mol). Após 0,5 h, adicionar o composto da Etapa 1. Deixar aquecer, agitar por 18 h, e concentrar. Particionar entre EtOAc e água, lavar com solução 1N de

NaOH e então com salmoura, secar sobre MgSO_4 , e concentrar. Cromatografar sobre sílica (2 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) e recristalizar a fração apropriada em CH_3CN para obter o composto intitulado, MS: $m/e = 464$ (M+1).

Exemplo 24

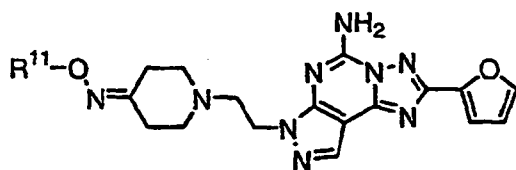


5 **Etapa 1:** Combinar 1,4-dioxa-8-azaspiro(4,5)decano (0,48 mL, 3,8 mmoles) com o produto da Preparação 2 (0,66 g, 1,5 mmol) em DMF (10 mL). Aquecer a 90°C por 16 h, deixar esfriar, filtrar e lavar com CH_3OH para dar um sólido esbranquiçado, MS: m/e 411 (M+1).

10 **Etapa 2:** Aquecer o produto da Etapa 1 (0,476 g, 1,16 mmol) em acetona (10 mL) e solução a 5 % de HCl (10 mL) a 100°C , por 16 h. Resfriar, neutralizar com solução saturada de NaHCO_3 , e extrair com 10 % de CH_3OH em CH_2Cl_2 . Secar (MgSO_4), concentrar e cromatografar sobre sílica com $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para obter a cetona como um pó branco, MS: m/e 367 (M+1).

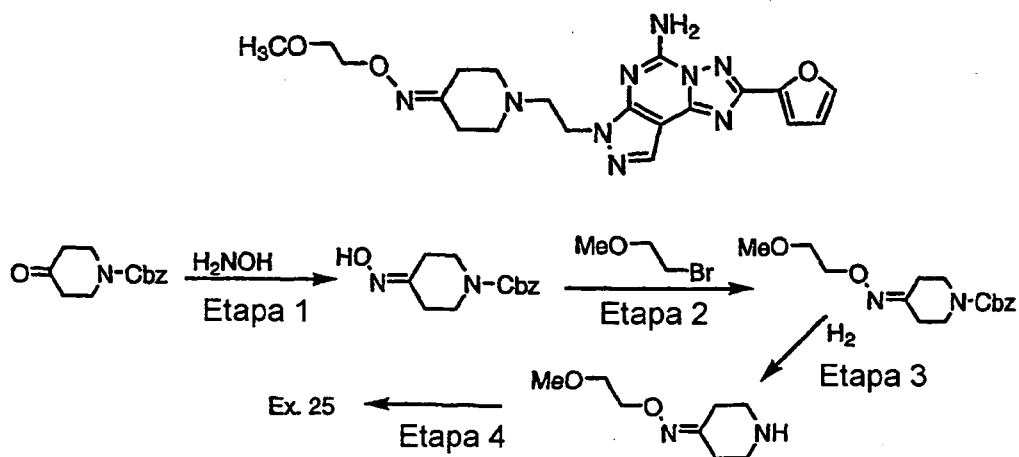
15 **Etapa 3:** Combinar o produto da Etapa 2 (0,050 g, 0,13 mmol) com cloridrato de O-metilhidroxilamina (0,033g, 0,39 mmol) em piridina (3 mL). Agitar por 16 h e concentrar. Particionar entre NaHCO_3 (solução saturada) e 5 % de CH_3OH em CH_2Cl_2 . Secar (MgSO_4), concentrar e cromatografar sobre sílica com 5 % $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para obter o composto como um
20 sólido branco, MS: m/e 396 (M+1).

Similarmente, preparar os compostos seguintes::



EXemplo	R ¹¹	MS, m/e
24-2	-CH ₂ CH ₃	410
24-3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	424
24-4	-CH ₂ -CHCH ₂	422
24-5	-C(CH ₃) ₃	438
24-3	-C ₆ H ₅	458
24-4	-CH ₂ C ₆ H ₅	472

Exemplo 25



Etapa 1: Combinar 4-oxo-1-piperidinocarboxilato de benzila (1,0 g, 4,3 mmoles) com H₂NOH·HCl (0,89 g, 13 mmoles) em piridina (5 mL). Agitar por 16 h e concentrar. Particionar entre NaHCO₃ (solução saturada) e EtOAc, secar (MgSO₄) e concentrar para dar a oxima.

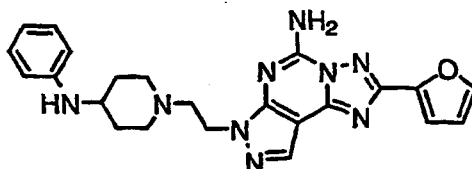
Etapa 2: Combinar o produto da Etapa 1 (0,4 g, 1,8 mmol) com 2-bromoetil metil éter (0,20 mL, 2,2 mmoles) e solução de NaH (0,10 g, 2,7 mmoles) em DMF (8 mL). Agitar por 16 h e concentrar. Particionar entre NH₄Cl (solução saturada) e éter, secar (MgSO₄), e concentrar. Cromatografar o resíduo sobre sílica com 20 % EtOAc-hexano para obter a oxima alquilada.

Etapa 3: Agitar o produto da Etapa 2 (0,45 g, 1,47 mmol) sobre 5 % de Pd/C (0,045 g) em EtOAc (25 mL) sob H₂, por 6 horas. Filtrar e con-

centrar para obter a amina.

Etapa 4: Tratar a amina da Etapa 3 com o produto da Preparação 2 como no Exemplo 24, Etapa 1, para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: *m/e* 440 (M+1).

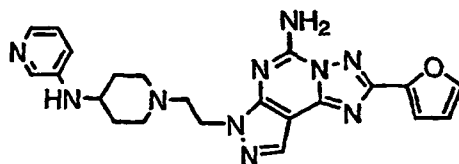
5

Exemplo 26

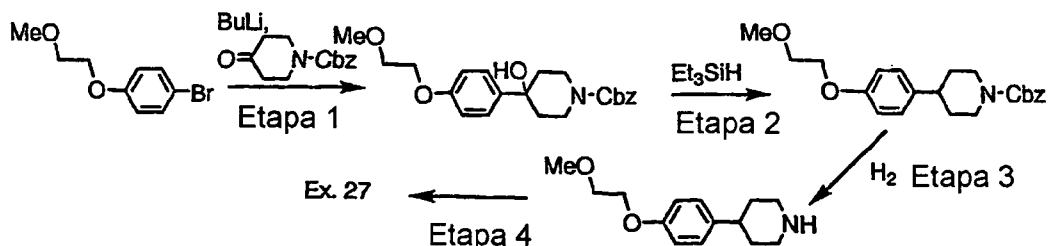
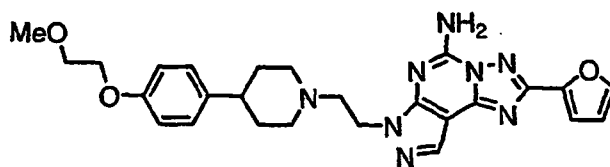
Adicionar triacetoxiborohidreto de sódio (0,083 g, 0,39 mmol) a uma mistura do produto do Exemplo 24, Etapa 2 (0,050 g, 0,13 mol), anilina (0,035 mL, 0,39 mmol), e AcOH (0,045 mL, 0,78 mmol) em dicloroetano (3 mL). Agitar por 16 horas e particionar entre NaHCO₃ (solução saturada) e 5 % de CH₃OH em CH₂Cl₂. Secar (MgSO₄) e concentrar. Cromatografar (5% CH₃OH-CH₂Cl₂) para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: *m/e* 444 (M+1).

10

De maneira similar, preparar o composto seguinte, MS: *m/e* 445 (M+1).



EX. 26-2

Exemplo 27

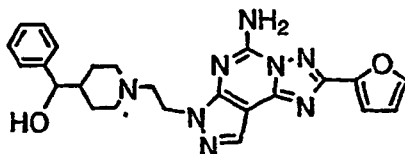
Etapa 1: Combinar 4-bromofenol (3,46 g, 20,0 mmoles) com 2-bromoetil metil éter (2,82 mL, 30,0 mmoles) e K_2CO_3 (8,30 g, 60,0 mmoles) em acetona (50 mL). Aquecer ao refluxo por 16 h, resfriar, filtrar, e concentrar. Cromatografar sobre sílica com 5 % de EtOAc/hexano para dar o éter
 5 como um óleo límpido. A esse éter (2,73 g, 11,8 mmoles) em THF seco (50 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, adicionar n-BuLi (1,6 M em hexano, 7,4 mL, 11,8 mmoles). Agitar por 10 minutos e adicionar uma solução de 4-oxo-1-piperidinocarboxilato de benzila (2,5 g, 10,7 mmoles) em THF seco (5 mL). Agitar por 2 h e deixar aquecer. Particionar entre solução saturada de NH_4Cl
 10 e EtOAc, secar ($MgSO_4$) e concentrar. Cromatografar sobre sílica com EtOAc/hexano (20:80, então 40:60) par obter o álcool.

Etapa 2: A uma solução do produto da Etapa 1 (0,386 g, 1,0 mmol) e trietilsilano (0,80 mL, 5,0 mmoles) seca em CH_2Cl_2 (10 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, adicionar ácido trifluoroacético (0,38 mL, 5,0 mmoles). Deixar aquecer ao
 15 longo de 2 h e particionar entre solução saturada de $NaHCO_3$ e CH_2Cl_2 . Secar ($MgSO_4$) e concentrar. Cromatografar sobre sílica com 20 % de EtOAc/hexano para obter o produto de redução, MS: *m/e* 370 (M+1).

Etapa 3: Agitar o produto da Etapa 2 (0,300 g, 0,758 mmol) sobre 5 % Pd/C (0,030 g) em EtOAc (5 mL) e CH_3OH (5 mL) sob H_2 , por 2 h. Filtrar
 20 e concentrar para obter a amina.

Etapa 4: Tratar a amina da Etapa 3 com o produto da Preparação 2 como no Exemplo 24, Etapa 1, para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: *m/e* 503 (M+1).

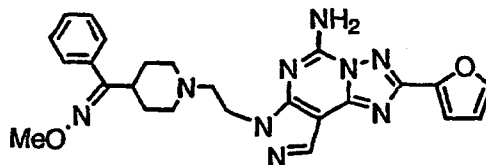
Exemplo 28



25 Tratar o produto do Exemplo 1-145 (0,020 g, 0,044 mmol) em EtOH (0,5 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ com borohidreto de sódio (0,005 g, 0,13 mmol) e com uma quantidade igual novamente após 0,75 h. Após outra 0,75 h, particionar entre CH_2Cl_2 e solução saturada de NH_4Cl . Secar (Na_2SO_4) e concentrar. Purificar por PTLC (10 % CH_3OH/CH_2Cl_2) para obter o composto intitulado

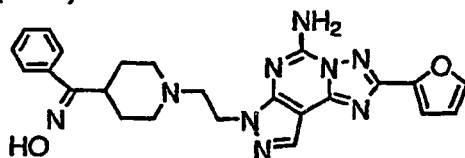
como um sólido branco, MS: 459 (M+1).

Exemplo 29



Tratar o produto do Exemplo 1-145 (0,020 g, 0,044 mmol) em pi-
ridina (0,5 mL) com cloridrato de metoxiamina (0,011 g, 0,13 mmol). Agitar
5 por 16 h e concentrar. Particionar entre CH₂Cl₂ e solução saturada de
NaHCO₃. Secar (Na₂SO₄) e concentrar. Purificar por PTLC (5 % CH₃OH/CH₂
Cl₂) para obter o composto intitulado como um sólido branco, MS: 486 (M+1).

Similarmente, preparar a oxima 29-2 como dois isômeros geo-
métricos separados, cada um sendo um sólido branco, MS: 472 (M+1).



Ex. 29-2

10 Devido à sua atividade antagonista do receptor A_{2a} de adenosina,
os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de depressão,
doenças da função cognitiva e doenças neurodegenerativas tais como doen-
ça de Parkinson, demência senil como na doença de Alzheimer, e psicoses
de origem orgânica. Em particular, os compostos da presente invenção po-
15 dem melhorar a diminuição motora devido a doenças neurodegenerativas
tais como doença de Parkinson.

Os outros agentes conhecidos como úteis no tratamento da do-
ença de Parkinson que podem ser administrados em combinação com os
compostos de fórmula I incluem: L-DOPA; agonistas dopaminérgicos tais
20 como quinpirol, ropinirol, pramipexol, pergolide e bromocriptin; inibidores
MÃO-B tais como deprenil e selegilin; inibidores de DOPA descarboxilase
tais como carbidopa e benserazid; e inibidores COMT tais como tolcapone e
entacapone. Podem ser utilizados um a três outros agentes em combinação
com os compostos de fórmula I, preferivelmente um.

25 A atividade farmacológica dos compostos da invenção foi deter-

minada pelas seguintes análises *in vitro* e *in vivo* para medir a atividade do receptor de A_{2a}.

Protocolo de Análise de Competição da União de Receptor de Adenosina A_{2a} e A₁ Humano

- 5 Fontes de membranas:
A_{2a}: Membranas de Receptor de Adenosina A_{2a} Humano, Catalogo #RB-HA2a, Receptor Biology, Inc., Beltsville, MD. Diluir a 17 µg/100 µL em tampão de diluição de membrana (ver abaixo).
- Tampões de Análise:
- 10 Tampão de diluição de membrana: Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (Gibco/BRL) + 10 mM MgCl₂.
Tampão de Diluição de Composto: Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (Gibco/BRL) + 10 mM MgCl₂ suplementado com 1,6 mg/mL de metil celulose e 16 % de DMSO.
- 15 Preparado recentemente diariamente.
Ligandos:
A_{2a}: [3H]-SCH 58261, custom synthesis, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. O sortimento é preparado a 1 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração final para análise é de 0,5 nM.
- 20 A₁: [3H]-DPCPX, AmershamPharmacia Biotech, Piscataway, NJ. O sortimento é preparado a 2 nM em tampão de diluição de membrana. A concentração final de análise é 1 nM.
União não específica:
A_{2a}: Para determinar a união não específica, adicionar 100 nM de
25 CGS 15923 (RBI, Natick, MA). O sortimento de trabalho é preparado a 400 nM em tampão de diluição de composto.
A₁: Para determinar a união não específica, adicionar 100 µM de NECA (RBI, Natick, MA). O sortimento de trabalho é preparado a 400 µM em tampão de diluição de composto.
- 30 Diluição do Composto:
Preparar 1 mM de soluções de sortimento de compostos em 100 % de DMSO. Diluir em tampão de diluição de composto. Testar em 10 con-

concentrações variando de 3 μ M a 30 pM. Preparar solução de trabalho a 4X a concentração final no tampão de diluição de composto.

Procedimento de análise:

Realizar as análises em placas de 96 depressões profundas. O volume total da análise é de 200 μ L. Adicionar 50 μ L de tampão de diluição de composto (união total de ligando) ou 50 μ L de solução de trabalho CGS 15923 união (união não específica de A_{2a}) ou 50 μ L de solução de trabalho NECA (união não específica de A_1) ou 50 μ L de solução de trabalho do medicamento. Adicionar 50 μ L de sortimento de ligando ([3 H]-SCH 58261 para A_{2a} , [3 H]-DPCPX para A_1). Adicionar 100 μ L de membranas diluídas contendo o receptor apropriado. Misturar. Incubar à temperatura ambiente por 90 minutos. Colher utilizando um colhedor de células Brandel sobre placas de filtro Packard GF/B. Adicionar 45 μ L de Microscint 20 (Packard), e contar utilizando o Packard TopCount Microscintillation Counter. Determinar os valores de IC_{50} para ajustar as curvas de deslocamento utilizando um programa iterativo de ajuste de curva (Excel). Determinar os valores de K_i utilizando a equação de Cheng-Prusoff.

Catalepsia induzida por haloperidol no rato

São utilizados ratos machos Sprague-Dawley (Charles River, Calco, Itália) pesando 175 a 200 g. O estado cataléptico é induzido pela administração subcutânea do haloperidol antagonista do receptor de dopamina (1 mg/kg, sc), 90 minutos antes de testar os animais no teste da grade vertical. Para esse teste, os ratos são colocados na tampa de tela de uma caixa de plexiglass de 25 x 43 colocado em um ângulo de cerca de 70 graus com a mesa de bancada. O rato é colocado na grade com as quatro pernas abduzidas e estendidas ("postura de rã"). A utilização de uma tal postura não natural é essencial para a especificidade do teste para catalepsia. O tempo decorrido entre a colocação das patas até a primeira remoção completa de uma pata (*latência de descida (decent latency)*) é medida no máximo para 120 segundos.

Os antagonistas seletivos de adenosina A_{2a} sob avaliação são administrados oralmente em doses variando entre 0,03 e 3 mg/kg, 1 e 4 h

antes da avaliação dos animais.

Em experimentos separados, foram determinados os efeitos anti-catalépticos do composto de referencia L-DOPA (25, 50 e 100 mg/kg, ip).

Lesão 6-OHDA do Feixe Médio do Cérebro Anterior em Ratos

5 Ratos Sprague-Dowley (Charles River, Calco, Como, Itália) de machos adultos, pesando de 275 a 300 g, são utilizados em todos os experimentos. Os ratos são alojados em grupos de 4 por gaiola, com acesso livre a alimento e água, sob temperatura controlada e 12 horas de ciclo luz/escuro. No dia anterior à cirurgia os ratos são submetidos a jejum, com
10 água *ad libitum*.

É realizada uma lesão unilateral com 6-hidroxidopamina (6-OHDA) do feixe médio do cérebro anterior de acordo com o método descrito por Ungerstedt et al. (Brain Research, 1971, 6-OHDA and Catecholamine Neurons, North Holland, Amsterdam, 101-127), com alterações menores.
15 Resumidamente, os animais são anestesiados com hidrato de cloral (400 mg/kg, ip) e tratados com desipramina (10 mpk, ip) 30 minutos antes da injeção de 6-OHDA com a finalidade de bloquear a absorção da toxina pelos terminais noradrenérgicos. Então, os animais são colocados em um estrutura estereotáxica. A pele acima do crânio é refletida e são tomadas as coordenadas estereotáxicas (-2,2 posterior do bregma (AP), +1,5 lateral do bregma (ML), 7,8 ventral da dura (DV), de acordo com o mapa de Pellegrino et al (Pellegrino L. J., Pellegrino A. S. e Cushman A. J., A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, 1979, New York: Plenum Press). É colocado então no crânio um furo de trépano sobre o sítio da lesão e uma agulha, ligada a uma
20 seringa de Hamilton, é baixada no MFB esquerdo. Então 8 µg de 6-OHDA-HCl são dissolvidos em 4 µL de solução salina com 0,05 % de ácido ascórbico como antioxidante, e administrado a uma taxa de vazão de 1 µL /1 minuto utilizando uma bomba de infusão. A agulha é retirada após 5 minutos adicionais e o ferimento cirúrgico é fechado e os animais são deixados em
25 recuperação por 2 semanas.
30

Duas semanas após a lesão, os ratos são administrados com L-DOPA (50 mg/kg, ip) mais benserazida (25 mg/kg, ip) e selecionados com

base no número de voltas contralaterais inteiras quantificadas no período de teste de 2 h por rotâmetros automáticos (*priming test*). Qualquer rato que não apresente pelo menos 200 voltas completas/2h não é incluído no estudo.

5 Ratos selecionados recebem o medicamento de teste 3 dias após o teste de priming (supersensibilidade máxima de receptor de dopamina). Os novos antagonistas de receptor de A_{2a} são administrados oralmente em níveis de dosagem entre 0,1 e 3 mg/kg em diferentes pontos de tempo (isto é, 1, 6, 12 h) antes da injeção de uma dose sublimiar de L-DOPA (4 mpk, ip)
10 mais benserazida (4 mpk, ip) e a avaliação do comportamento de dar volta.

Utilizando os procedimentos de teste acima, foram obtidos os resultados seguintes para compostos da invenção preferidos e/ou representativos.

Os resultados do ensaio de união em compostos da invenção
15 mostraram valores K_i de A_{2a} de 0,3 a 57 nM, com os compostos preferidos apresentando valores de K_i entre 0,3 e 5,0 nM.

A seletividade é determinada pela divisão de K_i para o receptor de A_1 pelo K_i para o receptor de A_{2a} . Os compostos preferidos da invenção têm uma seletividade variando de cerca de 100 a cerca de 2000.

20 Os compostos preferidos mostraram uma diminuição de 50 a 75 % na latência de descida quando testados oralmente a 1 mg/kg para atividade anticataléptica em ratos.

No teste de lesão 6-OHDA, os ratos dosados oralmente com 1 mg/kg dos compostos preferidos realizaram 170 a 440 voltas no período de
25 ensaio de duas horas.

No teste de catalepsia induzido por haloperidol, uma combinação de uma quantidade sublimiar de um composto de fórmula I e uma quantidade sublimiar de L-DOPA apresentaram inibição significativa da catalepsia, indicando um efeito sinérgico. No teste de lesão por 6-OHDA, os animais de
30 teste administrados com uma combinação de um composto de fórmula I e uma quantidade sublimiar de L-DOPA apresentaram volteio contralateral significativamente maior.

Para a preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos por esta invenção, os veículos inertes, farmacêuticamente aceitáveis podem ser tanto sólidos como líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, cápsulas em forma de selo e supositórios. Os pós e comprimidos podem compreender cerca de 5 a 70 por cento de ingrediente ativo. Veículo sólidos adequados são conhecidos na técnica, por exemplo, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose. Comprimidos, pós, cápsulas em forma de selo e cápsulas podem ser utilizados como formas sólidas de dosagem adequadas para administração oral.

Para a preparação de supositórios, uma cera de temperatura baixa de fusão tal como uma mistura de glicerídeos de ácidos graxos ou manteiga de cacau é primeiramente fundida, e o ingrediente ativo é disperso homogeneamente na mesma, como por agitação. A mistura homogênea fundida é então vertida em moldes de tamanho conveniente, deixada esfriar e assim solidificar.

As preparações de formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Como um exemplo, podem ser mencionadas soluções em água ou em água-propileno glicol, para injeção parenteral.

As preparações de forma líquida podem incluir também soluções para administração intranasal.

As preparações em aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, os quais podem estar combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um gás inerte comprimido.

Também são incluídas preparações de forma sólida que se destinam a ser convertidas pouco antes do uso em preparações de forma líquida para administração tanto oral como parenteral. Tais formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos de invenção também podem ser liberáveis transdermalmente. As composições transdermais podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídos em um em-

plastro transdermal do tipo matriz ou reservatório e são convencionais na técnica para essa finalidade.

Preferivelmente, os compostos são administrados oralmente.

5 Preferivelmente, a preparação farmacêutica está na forma de dosagem única. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do composto ativo, por exemplo, uma quantidade efetiva para alcançar a desejada finalidade.

10 A quantidade de composto ativo de fórmula I em uma dose unitária de preparação pode ser variada ou ajustada de cerca de 0,1 mg a 1000 mg, mais preferivelmente de cerca de 1 mg a 300 mg, de acordo com a aplicação particular.

15 A dosagem atual empregada pode ser variada dependendo das necessidades do paciente e da severidade da condição sendo tratada. A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular faz parte do conhecimento da técnica. De um modo geral, o tratamento é iniciado com dosagens menores que são inferiores à dosagem ótima do composto. Em seguida, a dosagem é aumentada em pequenos incrementos até que seja obtido o efeito ótimo sob as circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia, se
20 desejado.

A quantidade e freqüência de administração dos compostos da invenção e dos sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos serão regulados de acordo com o julgamento do clínico atendente considerando fatores tais como idade, condição e tamanho do paciente assim como a severidade dos sintomas sendo tratados. Um regime de dosagem típico recomendado
25 para compostos de fórmula I é a administração oral de 10 mg a 2000 mg/dia, preferivelmente 10 a 1000 mg, dia, em duas ou quatro doses divididas para proporcionar alívio de doenças do sistema nervoso central tal como doença de Parkinson. Os compostos são não tóxicos quando administrados dentro
30 dessa faixa de dosagem.

As doses e o regime de dosagem dos outros agentes para o tratamento da doença de Parkinson serão determinados pelo clínico atendente,

por exemplo, em vista das doses e regime de dosagem aprovados no inserto da embalagem, levando em consideração a idade, sexo e condição do paciente e a severidade da doença. Espera-se que, quando da administração de uma combinação de um composto de fórmula I e outro agente, doses menores dos componentes serão efetivas comparadas às doses dos componentes administrados como monoterapia.

Os seguintes são exemplos de formas farmacêuticas de dosagem que contêm um composto da invenção. Aqueles entendidos na técnica reconhecerão que as formas de dosagem podem ser modificadas para conter tanto um composto de fórmula I como outros agentes. O escopo da invenção em seu aspecto de composição farmacêutica não é limitado pelos exemplos proporcionados.

Exemplos de Formas Farmacêuticas de Dosagem

EXEMPLO A - Comprimidos

No.	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1.	Composto ativo	100	500
2.	Lactose USP	122	113
3.	Amido de Milho, Grau Alimento, sob a forma de uma pasta a 10 % em Água Purificada	30	40
4.	Amido de Milho, Grau Alimento	45	40
5.	Estearato de Magnésio	3	7
Total		300	700

15 Processo de Fabricação

Misturar os Itens Nos. 1 e 2 em um misturador adequado durante 10 a 15 minutos. Granular a mistura com o Item No. 3. Passar os grânulos úmidos através de uma tela grossa (por exemplo, 0,63 cm (1/4")), se necessário. Secar os grânulos úmidos. Peneirar os grânulos úmidos, se necessário, e misturar com o Item No. 4 e misturar por 10 a 15 minutos. Adicionar o Item No. 5 e misturar por 1 a 3 minutos. Comprimir a mistura ao tamanho e peso apropriado em uma máquina adequada de produção de comprimidos.

EXEMPLO B- cápsulas

No.	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1.	Composto ativo	100	500
2.	Lactose USP	106	123
3.	Amido de Milho, Grau Alimento	40	70
4.	Estearato de Magnésio NF	7	7
Total		253	700

Processo de Fabricação

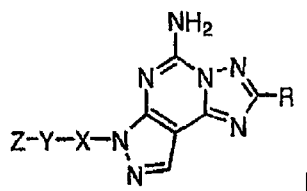
Misturar os Itens Nos. 1, 2 e 3 em um misturador adequado por 10 a 15 minutos. Adicionar o Item No. 4 e misturar por 1 a 3 minutos. Preencher a mistura em cápsulas adequadas de gelatina dura de duas peças em uma máquina adequada de encapsulação.

Conquanto a presente invenção tenha sido descrita em conjunto com concretizações específicas acima apresentadas, modificações e variações das mesmas poderão ser percebidas por aqueles versados na técnica.

Todas tais alternativas, modificações e variações são entendidas como fazendo parte do espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula estrutural

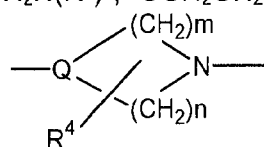


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que

5 R é R¹-furanila;

X é C₂-C₆ alquilenos ou -C(O)CH₂-;

Y é -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-, -OCH₂CH₂N(R²)- ou



e

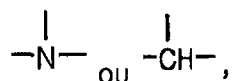
Z é R⁵-fenila ou R⁵-fenil(C₁-C₆)alquila;

10 R¹ é 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, e -NO₂;

R² e R³ são selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₆ alquila;

m e n são 2 cada um;

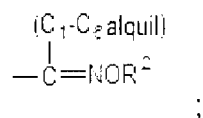
15 Q é



R⁴ é 1 a 2 substituintes, selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₆alquila, ou dois substituintes R⁴ no mesmo carbono podem formar =O;

20 R⁵ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, di-((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃, acetila, -NO₂, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)-alcóxi)(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)-alcóxi(C₁-C₆)alcóxi-(C₁-C₆)alcóxi, carbóxi(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil(C₁-C₆)alcóxi, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alcóxi, di-((C₁-C₆)alquil)amino(C₁-

C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquil-SO₂-, (C₁-C₆)alquil-SO-(C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)alquilcarbonil(C₁-C₆)-alcóxi, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆ alquilcarbonilóxi-(C₁-C₆)-alcóxi, SO₂NH₂,

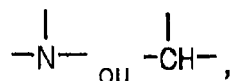


ou substituintes R⁵ adjacentes juntos são -O-CH₂-O-, -O-CH₂ CH₂-O-, -O-CF₂-O- ou -O-CF₂CF₂-O- e formam um anel com os átomos de carbono aos quais estão unidos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é R¹-furanila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é C₂-C₆ alquilenos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Q é

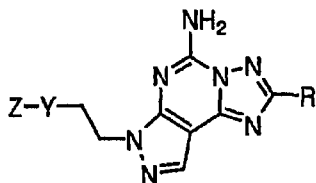


e R⁴ é H.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é R⁵-fenila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R⁵ é H, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi(C₁-C₆)alcóxi ou (C₁-C₆) alcóxi(C₁-C₆)alcóxi.

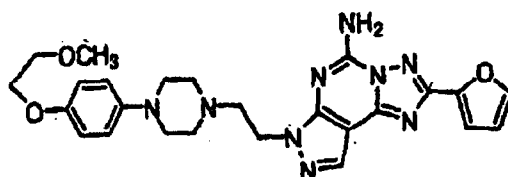
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo em compostos de fórmula



em que R e Z-Y são como definidos na tabela seguinte:

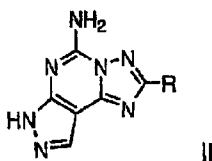
Z-Y-	R

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 em um veículo farmacêuticamente aceitável.

10. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratamento da depressão, doenças cognitivas, doenças neurodegenerativas, ou acidente vascular cerebral.



R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-piridila, R¹-piridila N-óxido, R¹-oxazolila, R¹⁰-fenila, R¹-pirrolila ou C₄-C₆ cicloalquenila; e

R¹ é 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogenio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

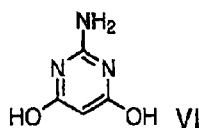
R¹⁰ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, NH₂, C₁-C₆alquilamino, di((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ e -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila;

R¹² é H ou C₁-C₆ alquila; e

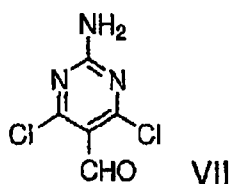
R¹³ é (C₁-C₆)alquil-C(O)- ou (C₁-C₆)alquil-SO₂-,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende

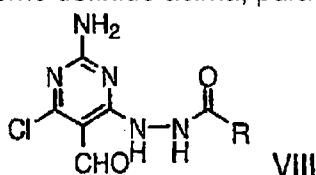
(1) tratar 2-amino-4,6-dihidroxipirimidina



com POCl₃ em dimetilformamida para obter 2-amino-4,6-dicloropirimidina-5-carboxaldeído

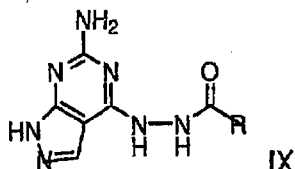


(2) tratar o carboxaldeído VII com uma hidrazida de fórmula H₂N-NH-C(O)-R, em que R é como definido acima, para obter



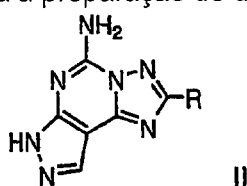
(3) tratar o intermediário de fórmula VIII com hidrato de hidrazina

para formar um anel pirazolo, obtendo assim o intermediário de fórmula IX



(4) formar o composto desejado de fórmula II por rearranjo por desidratação.

12. Processo para a preparação de um composto de fórmula II



5 em que R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-piridila, R¹-piridila N-óxido, R¹-oxazolila, R¹⁰-fenila, R¹-pirrolila ou C₄-C₆ cicloalquenila; e

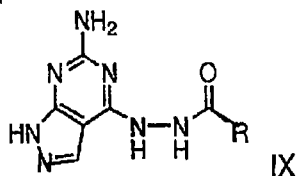
R¹ é 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfonila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

10 R¹⁰ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, NH₂, C₁-C₆alquilamino, di((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ e -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila;

R¹² é H ou C₁-C₆ alquila; e

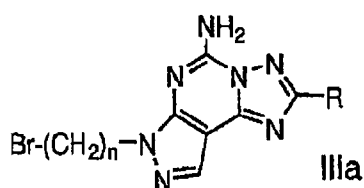
15 R¹³ é (C₁-C₆)alquil-C(O)- ou (C₁-C₆)alquil-SO₂-;

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende converter um composto de fórmula IX



no composto desejado de fórmula II por rearranjo por desidratação.

13. Processo para a preparação de um composto de fórmula IIIa



em que R é R¹-furanila, R¹-tienila, R¹-piridila, R¹-piridil N-oxido, R¹-oxazolila, R¹⁰-fenila, R¹-pirrolila ou C₄-C₆ cicloalquenila; e

R¹ é 1 a 3 substituintes selecionados independentemente entre hidrogênio, C₁-C₆-alquila, -CF₃, halogênio, -NO₂, -NR¹²R¹³, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfinila, e C₁-C₆ alquilsulfonila;

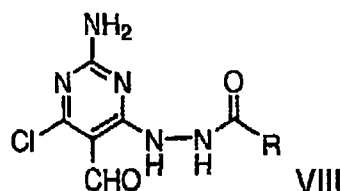
R¹⁰ é 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi, C₁-C₆ alcóxi, -CN, NH₂, C₁-C₆alquilamino, di((C₁-C₆)alquil)amino, -CF₃, -OCF₃ e -S(O)₀₋₂(C₁-C₆)alquila;

R¹² é H ou C₁-C₆ alquila; e

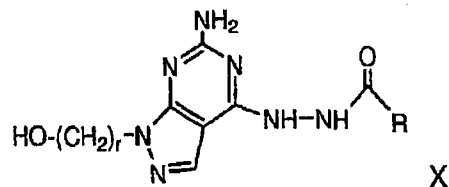
R¹³ é (C₁-C₆)alquil-C(O)- ou (C₁-C₆)alquil-SO₂-,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende

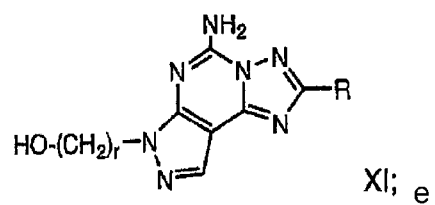
(1) tratar um cloreto de fórmula VIII



com uma hidroxialquil hidrazina de fórmula HO-(CH₂)_r-NHNH₂, em que r é 2 a 6, para obter



(2) ciclizar o intermediário de fórmula X por rearranjo por desidratação para obter o intermediário tricíclico de fórmula XI

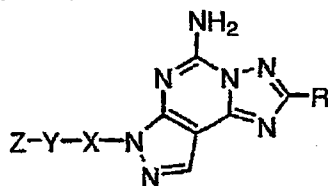


(3) converter o composto hidróxi de fórmula XI ao brometo de fórmula IIIa.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO ANTAGONISTA DE RECEPTOR A_{2a} DE ADENOSINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O MESMO, SEU USO E PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS".

A presente invenção refere-se a um composto antagonista de receptor A_{2a} de adenosina que apresenta a fórmula estrutural



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R, X, Y e Z são como definidos ao longo do pedido, a sua composição farmacêutica, ao seu uso, assim como a processos para a preparação de compostos intermediários.