



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

(11) PI 9915883-3 B1



(22) Data de Depósito: 02/12/1999

(45) Data da Concessão: 18/08/2015
(RPI 2328)

(54) Título: "COMPOSTO DE TRIAZOLO [4,5-d] PIRIMIDINA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"

(51) Int.Cl.: C07D487/04; A61K31/519; A61K31/4192; A61P7/02; A61P9/10

(30) Prioridade Unionista: 04/12/1998 SE 9804211-2, 09/04/1999 SE 9901271-8

(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Anthony Ingall, Brian Springthorpe, David Hardern, Paul Willis, Simon Guile

“COMPOSTO DE TRIAZOLO[4,5-d] PIRIMIDINA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece novos compostos de triazolo[4,5-
5 d] pirimidina, seu uso como medicamentos, composições contendo-os e processos para sua preparação.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A adesão e a agregação de plaquetas são eventos que se iniciam na trombose arterial. Embora o processo de adesão de plaqueta à
10 superfície subendotelial tenha um importante papel a desempenhar no reparo de paredes de vasos danificados, a agregação de plaqueta que esta inicia pode precipitar a oclusão trombótica aguda de leitos vasculares vitais, que levam a eventos com alta morbidez, tais como o infarto do miocárdio e angina instável. O sucesso de intervenções usadas para impedir ou aliviar estas
15 condições, tais como a trombólise e a angioplastia também é comprometido pela oclusão ou re-occlusão mediada por plaqueta.

Diversos caminhos convergentes levam a agregação de plaqueta. Quaisquer que sejam os estímulos iniciais, o evento final comum é a reticulação das plaquetas pela ligação do fibrinógeno a um local de ligação
20 de membrana, glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). A alta eficácia anti-plaqueta de anticorpos ou antagonistas para GPIIb/IIIa é esclarecida por sua interferência com este evento comum final. Entretanto, esta eficácia também pode explicar os problemas de sangramento que foram observados nesta

classe de agente. A trombina pode produzir a agregação de plaqueta independentemente de modo amplo de outros caminhos, mas quantidades substanciais de trombina são improváveis de estarem presentes sem a ativação anterior por outros mecanismos. Os inibidores de trombina, tais como a hirudina são agentes anti-trombóticos altamente eficazes, mas, novamente, podem produzir sangramento excessivo por causa de sua função tanto como agentes anti-plaqueta quanto anti-coagulantes (The TIMI 9a Investigators (1994), *Circulation*. 90, pp. 1624 a 1630; The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators (1994) *Circulation* 90, pp. 1631 a 1637; Neuhaus K.L. *et al.* (1994) *Circulation* 90, pp.1638 a 1642).

Foi observado que o 5'-difosfato de adenosina (ADP) atua como um mediador chave da trombose. Um papel central para o ADP é suportado pelo fato de que outros agentes, tais como a adrenalina e a 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) produzem apenas a agregação na presença de ADP. A eficácia anti-trombótica limitada da aspirina pode refletir o fato de que esta bloqueia apenas uma fonte de ADP que é aquela liberada de uma maneira dependente de tromboxano seguindo a adesão de plaqueta (ver por exemplo, Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br. Med. J.* 308, pp. 81 a 106 and Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), *Br. Med. J.* 308, pp. 159 a 168). A aspirina não tem efeito na agregação produzida por outras fontes de ADP, tais como células danificadas ou ADP liberado sob condições de fluxo sanguíneo turbulento.

A agregação de plaqueta induzida por ADP é mediada pelo subtipo do receptor P_{2T} localizado na membrana da plaqueta. O receptor P_{2T} (também conhecido como $P2Y_{ADP}$ ou $P2T_{AC}$) está primariamente envolvido na mediação da agregação/ativação de plaqueta e é um receptor ligado à proteína G que ainda está como não clonado. As características farmacológicas deste receptor foram descritas, por exemplo, nas referências

de Humphries *et al.*, Br. J. Pharmacology, 1994), 113, 1057 a 1063, and Fagura *et al.*, Br. J. Pharmacology (1998) 124, 157 a 164. Recentemente foi mostrado que os antagonistas neste receptor oferecem melhoras significantes sobre os outros agentes anti-trombóticos (ver J. Med. Chem. (1999) 42, 213).

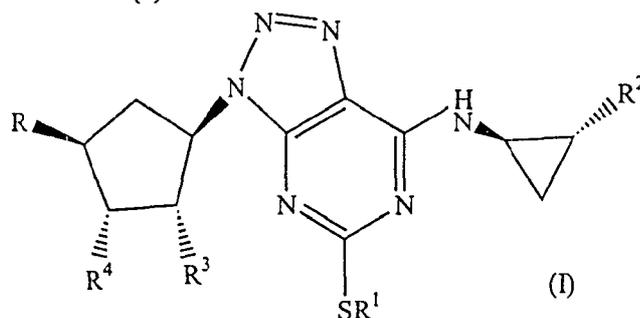
5 Conseqüentemente, existe uma necessidade de se encontrar outros antagonistas P_{2T} ($P2Y_{ADP}$ ou $P2T_{AC}$) como agentes anti-trombóticos.

O Pedido de Patente Internacional WO 9905143 divulga genericamente uma série de compostos de triazolo[4,5-d]pirimidina que tenham atividade como antagonistas de P_{2T} ($P2Y_{ADP}$ ou $P2T_{AC}$). Foi observado que certos compostos dentro do escopo do Pedido Internacional de

10 Patente WO 9905143 mas não divulgado especificamente aqui apresenta alta potência combinada com a estabilidade e a biodisponibilidade metabólica surpreendentemente alta, tal que a dose terapêutica predita para a inibição prolongada da agregação no ser humano apresenta vantagem.

15 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Em um primeiro aspecto, a invenção, por esse motivo, fornece um composto da fórmula (I):



em que:

R^1 é alquila C_{3-5} opcionalmente substituída por um ou mais

20 átomos halogênicos;

R^2 é um grupo fenila, opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor;

R^3 e R^4 são ambos hidróxi;

R é XOH , onde X é CH_2 ; OCH_2CH_2 ou uma ligação; ou um

sal ou solvato deste farmacologicamente aceitáveis, ou um solvato de um tal sal.

contanto que:

quando X é CH₂ ou uma ligação, R¹ não é propila.

5 quando X é CH₂ e R¹ é CH₂CH₂CF₃, butila ou pentila, o grupo fenila em R² deve ser substituído por flúor.

quando X é OCH₂CH₂ e R¹ é propila, o grupo fenila em R² deve ser substituído por flúor.

10 Os grupos alquila, sozinhos ou como parte de um outro grupo são de cadeia reta e totalmente saturados.

Adequadamente, R¹ é uma alquila C₃₋₅ opcionalmente substituída por um ou mais átomos de flúor. Preferivelmente R¹ é alquila C₃₋₅ opcionalmente substituída no carbono do terminal por três átomos de flúor. Mais preferivelmente R¹ é 3,3,3,-trifluoropropila, butila ou propila.

15 Adequadamente R² é fenila ou fenila substituída por um ou mais átomos de flúor. Preferivelmente R² é fenila, 4-fluorofenila ou 3,4-difluorofenila.

Adequadamente, R é XOH onde X é CH₂, OCH₂CH₂ ou uma ligação.

20 Preferivelmente, R é CH₂OH ou OCH₂CH₂OH.

Os compostos particularmente preferidos incluem:

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-fluorofenil) ciclopropil]amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol;

25 [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β -]]-3-[7-[[2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol;

[1S-(1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[[2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-

(2-hidróxi-etóxi)-ciclopentano-1,2-diol;

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol;

5 (1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)])]-4-[5-(butiltio)-7-[[2-(4-fluorofenil)-ciclo-propil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-ciclopentano-1,2,3-triol;

[1S-(1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[[2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietóxi)ciclopentano-1,2-diol;

10 [1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)])]-3-(2-hidroxietóxi)-5-[7-(2-fenilciclopropil)amino]-5[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-ciclopentano-1,2-diol

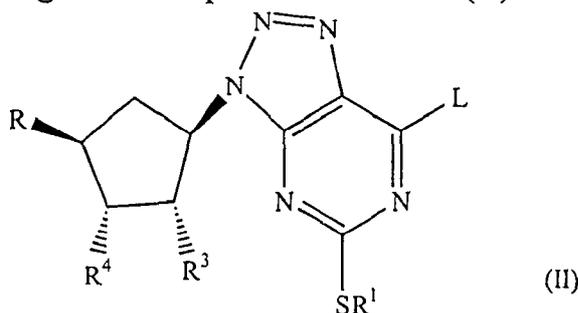
15 [1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)])]-4-[5-(butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]ciclopentano 1,2,3-triol;

[1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[5-(butiltio)-7-[[2-fenilciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxetóxi)-ciclopentano-1,2-diol;

20 e sais ou solvatos destes farmaceuticamente aceitáveis, ou solvatos de tais sais.

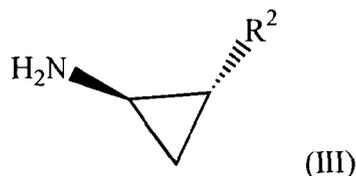
De acordo com a invenção é ainda fornecido um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) que compreende:

(a) reagir um composto da fórmula (II):



onde R, R¹, R³ e R⁴ são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes, ou

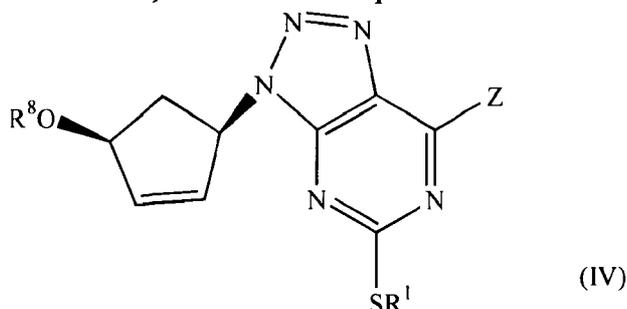
R³ e R⁴ juntos formam uma ligação no anel de 5 membros, ou R é CH₂CH₂OR', onde R' é alquila C₁₋₆ ou benzila e L é um grupo de saída, tal como halogênio ou SR, com um composto da fórmula (III):



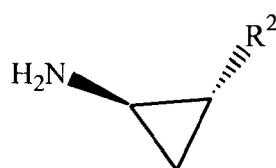
onde R² é como definido na fórmula (I) ou é um derivado protegido deste.

ou onde X é uma ligação;

(b) hidroxilação de um composto da fórmula (IV)



onde R¹ é definido na fórmula (I) e R⁸ é H ou CH₂CH₂OP³ onde P³ é H ou um grupo de proteção ou R⁸ é CH₂COOR' onde R' é alquila C₁₋₆ ou benzila e Z é NH, ou



onde R² é definido na fórmula (1).

e tanto para (a) quanto para (b) opcionalmente a seguir em qualquer ordem:

converter um ou mais grupos funcionais em outros grupos funcionais;

remover quaisquer grupos de proteção;

formar um sal ou solvato farmacologicamente aceitável, ou um solvato de um tal sal.

Os compostos da fórmula (II) podem ser reagidos com as aminas da fórmula (III) na presença de uma base, tal como uma amina orgânica terciária, em um solvente inerte, tal como o diclorometano, em temperatura ambiente ou elevada. Outras bases adequadas incluem bases inorgânicas, tais como o carbonato de potássio.

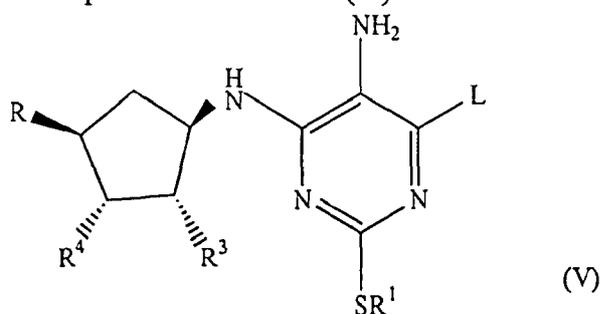
Os grupos hidróxi R^3 e R^4 podem ser protegidos como grupos OP^1 e OP^2 onde P^1 e P^2 são grupos de proteção. Os exemplos de grupos de proteção adequados nos compostos da fórmula (II) são alquila C_{1-6} (preferivelmente metila), benzila, (alquila C_{1-6})₃Si (preferivelmente t-butildimetilsilila) e um grupo C(O) alquila C_{1-6} tal como acetila. Preferivelmente, os dois grupos P^1 e P^2 juntos com os átomos aos quais estes estão ligados formam um anel de alquilideno, tal como um anel de metilideno ou de isopropilideno. Alternativamente, P^1 e P^2 podem formar um anel de alcoximetilideno, tal como etoximetilideno.

Os grupos de proteção podem ser adicionados e removidos usando-se condições de reação conhecidas. O uso de grupos de proteção está totalmente descrito em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edição, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Os grupos de proteção de éster podem ser removidos pela hidrólise básica, por exemplo, usando-se um hidróxido metálico, preferivelmente um hidróxido de metal alcalino, tal como o hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio ou hidróxido quaternário de amônio em um solvente, tal como o etanol aquoso ou tetraidrofurano aquoso, em uma temperatura de 10° a 100°C, preferivelmente a temperatura está em torno da temperatura ambiente ou pela hidrólise ácida usando-se um ácido mineral, tal como o HCl ou um ácido orgânico forte tal como o ácido tricloroacético em um solvente, tal como o 1,4-dioxano aquoso. Os grupos de proteção de

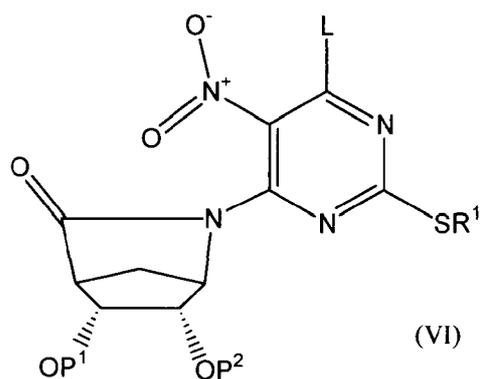
trialquilasilila podem ser removidos pelo uso de, por exemplo, uma fonte de íon de fluoreto, por exemplo, fluoreto de tetra-n-butilamônio ou fluoreto de hidrogênio. Quando um ou ambos de P¹ e P² são alquila C₁₋₆, a desproteção pode ser atingida usando-se o tribrometo de boro. Os grupos benzila podem ser removidos pela hidrogenólise usando-se um catalisador de metal de transição, por exemplo, paládio em carvão, sob uma atmosfera de hidrogênio, em uma pressão de 1 a 5 bar, em um solvente, tal como o ácido acético.

Um composto da fórmula (II) pode ser preparado pela diazotização de um composto da fórmula (V):



em que R¹ é como definido na fórmula (I) e R é como definido na fórmula (I), ou é um derivado protegido deste ou é OCH₂CO₂R', onde R' é alquila C₁₋₆ ou benzila e L é como definido acima e R³ e R⁴ são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes ou R³ e R⁴ juntos formam uma ligação no anel de 5 membros, com um nitrito metálico, por exemplo, um nitrito de metal alcalino, especialmente nitrito de sódio em ácido aquoso diluído, por exemplo, HCl 2M, ou com um nitrito de alquila C₁₋₆, em um solvente inerte, em uma temperatura de cerca de -20 a cerca de 100°C. as condições preferidas são nitrito de isoamila em acetonitrila a cerca de 80°C.

Um composto da fórmula (V) em que R é CH₂OH, R³ e R⁴ são hidroxila ou derivados protegidos deste e L é como definido acima, pode ser preparado pela redução de um composto da fórmula (VI):

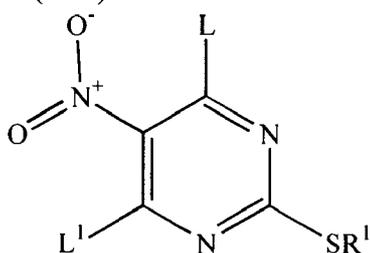


em que R^1 , L , P^1 e P^2 são como definidos acima.

A redução do grupo nitro pode ser realizada, por exemplo, usando-se a hidrogenação com um catalisador de metal de transição em uma temperatura em torno da temperatura ambiente, por exemplo, paládio em carvão sob uma atmosfera de hidrogênio, preferivelmente em uma pressão de 1 a 5 em um solvente, por exemplo, etanol ou usando-se ferro em um solvente ácido, tal como o ácido acético em uma temperatura de cerca de 100°C.

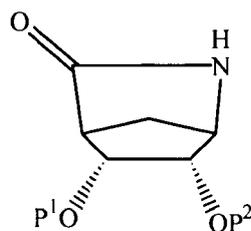
A redução da lactama pode ser realizada usando-se os hidretos metálicos do complexo, tais como o hidreto alumínio de lítio em um solvente, tal como éter ou preferivelmente, usando-se boroidreto de sódio em um solvente adequado, tal como metanol.

Um composto da fórmula (VI) pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula (VII):



(VII)

em que L e R^1 são como definidos acima e L^1 é um grupo de saída, por exemplo, um átomo halogênio, em que L e L^1 são preferivelmente o mesmo, com um composto da fórmula (VIII):



(VIII)

em que P^1 e P^2 são como definidos acima, na presença de uma base, tal como alquila C_{1-6} -M ou MH em que M é um íon metálico, por exemplo, n-butil lítio, em um solvente inerte, tal como tetraidrofurano, em uma temperatura de cerca de -10 a cerca de 100°C . Preferivelmente, o hidreto de sódio é usado no tetraidrofurano em temperatura ambiente.

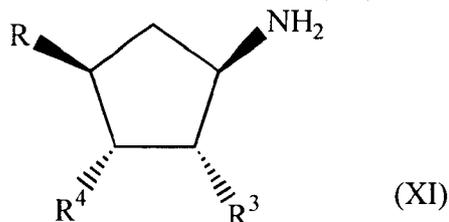
Um ou mais grupos funcionais podem ser convertidos em outros grupos funcionais usando-se a química padrão. Um composto onde X é uma ligação pode ser convertido a um composto onde X é $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ pelo tratamento com uma base seguido por LY onde L é um grupo de saída e Y é $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ou uma versão protegida deste ou Y é $\text{CH}_2\text{COOR}'$ onde R' é alquila C_{1-6} ou benzila. Um composto onde R é $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ pode ser convertido em um composto onde R é $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ pela redução, por exemplo, usando-se DIBAL- $\text{H}^\text{®}$. O grupo SR^1 pode ser interconvertido pela oxidação do enxofre, por exemplo, usando-se oxone $^\text{TM}$ ou mCBPA, seguido pelo tratamento com um composto $\text{R}^{1'}\text{-SM}$ onde $\text{R}^{1'}$ é um grupo R^1 diferente e M é um metal, tal como sódio. Alternativamente, o produto da oxidação do enxofre pode ser tratado com MSH onde M é a metal, tal como o sódio, seguido pelo tratamento com uma base e $\text{R}^{1'}\text{X}$ onde $\text{R}^{1'}$ é um grupo R^1 diferente e X é um grupo de saída. As bases adequadas incluem N,N-diisopropiletilamina.

Um composto da fórmula (II) onde R, R^1 , R^3 e R^4 são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes ou R^3 e R^4 juntos formam uma ligação no anel de 5 membros ou R é $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ onde R é alquila C_{1-6} ou benzila e L é um grupo de saída, tal como halogênio, pode

ser convertido em um composto da fórmula (II) onde R, R¹, R³ e R⁴ são definidos acima e L é NH₂ pelo tratamento com um agente de diazotização na presença de um agente de halogenação, preferivelmente isoamila-nitrito e tetrabrometo de carbono.

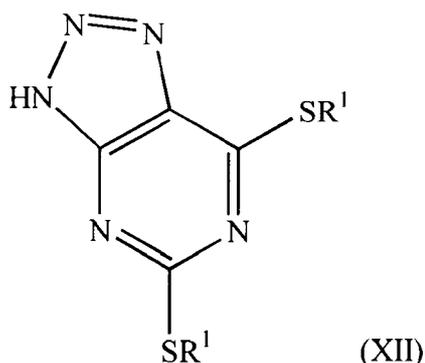
5 Um composto da fórmula (II) onde R, R¹, R³ e R⁴ são definidos acima e L é NH₂ pode ser preparado pelo tratamento de um composto da fórmula (II) onde R, R¹, R³ e R⁴ são como definidos acima e L é um grupo de saída, tal como halogênio, com amônia em um solvente, tal como o metanol.

10 Os compostos da fórmula (V) também podem ser preparados pelo tratamento de um composto da fórmula (XI)

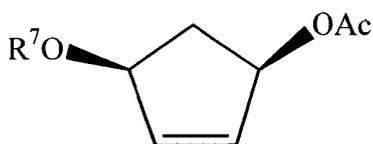


15 onde R, R³ e R⁴ são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes ou R é OCH₂CO₂R' onde R' é alquila C₁₋₆ ou benzila ou R³ e R⁴ juntos formam uma ligação no anel de 5 membros, com um composto da fórmula (VII) como definido acima, seguido pela redução do grupo nitro. A reação é realizada em um solvente inerte, tal como diclorometano ou 1,4-dioxano na presença de uma base não nucleofílica, tal como N,N-diisopropilamina em uma temperatura de cerca de -20°C a cerca de 150°C, preferivelmente em temperatura ambiente.

20 Os compostos da fórmula (II) onde R é como definido na fórmula (I), R³ e R⁴ formam juntos uma ligação no anel de cinco membros e L é SR¹ ou um derivado protegido deste, pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula (XII):

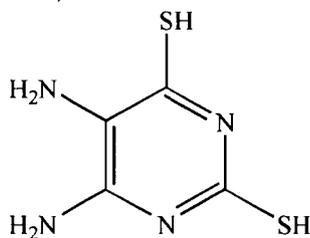


onde os grupo R^1 são como definidos na fórmula (I), com um composto da fórmula (XIII):



em que R^7 é H ou um derivado protegido deste. A reação pode ser realizada na presença de um complexo de metal de transição adequado, preferivelmente tetralquistrifenilfosfino paládio(0).

Os compostos da fórmula (XII) podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (XIV):



pela reação com um composto R^1X onde R^1 é como definido na fórmula (I) e X é um grupo de saída, tal como halo, seguido pela ciclização.

Os compostos da fórmula (XI) onde R é OH ou uma versão protegida deste e R^3 e R^4 são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (XIII) onde R^7 é H ou um grupo de proteção pelo tratamento com um biséster do ácido imidodicarbâmico usando-se a catálise do paládio seguida pela hidroxilação da ligação dupla e opcionalmente, a desproteção do nitrogênio.

Preferivelmente, o ácido imidodicarbônico, o bis-(1,1-dimetiletil)éster e o tetracistrifenilfosfina paládio(0) são usados seguido pelo tetróxido de ósmio e a desproteção usando-se o ácido clorídrico em metanol.

Os compostos da fórmula (XI), onde R é $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ onde R' é alquila C_{1-6} e R^3 e R^4 juntos formam uma ligação no anel de 5 membros, podem ser formados a partir dos compostos da fórmula (XIII), onde R^7 é H ou um grupo de proteção, pelo tratamento com uma azida na presença de um catalisador de paládio, seguido pela redução da azida e a alquilação do álcool como descrito previamente.

Os compostos da fórmula (XI) onde R é $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e R^3 e R^4 são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (XI) onde R é OH e R^3 e R^4 são como definidos na fórmula (I) ou são derivados protegidos destes, pela proteção do nitrogênio, alquilação do álcool um éster do ácido 2-haloacético, seguido pela redução do éster e pela desproteção do nitrogênio. Preferimos a proteção do nitrogênio como um derivado de carbobenzilóxi usando-se cloroformiato de benzila seguido pela alquilação do álcool usando-se o bromoacetato de etila e o t-butóxido de potássio, a redução do éster usando-se o boroidreto de lítio em tetraidrofurano e a desproteção do nitrogênio por hidrogenação na presença de paládio em carbono. Além disso, preferimos o caso onde os álcoois R^3 e R^4 são protegidos como um anel de isopropilideno.

As aminas da fórmula (III) podem ser preparadas usando-se procedimentos descritos em H Nishiyama *et al*, Bull. Chem. Soc., Jpn., 1995, 68, 1247, P. Newman, Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds, Vol. 1, Amines and Related Compounds; Optical Resolution and Information Centre: Manhattan College, Riverdale, NY, 1978, p 120, J. Vallgarda *et al*, J. Chem. Soc. Perkin 1, 1994, 461 ou no Pedido de Patente Internacional WO 9905143.

Todos os novos intermediários formam um outro aspecto da invenção.

Os sais dos compostos da fórmula (I) podem ser formados pela reação do ácido livre ou de um sal deste ou a base livre, ou um sal ou um derivado deste, com um ou mais equivalentes da base apropriada (por exemplo, hidróxido de amônio opcionalmente substituído por alquila C₁₋₆ ou um hidróxido de metal alcalino ou de metal alcalino terroso) ou ácido (por exemplo, um ácido a hidroálico (especialmente HCl), sulfúrico, oxálico ou fosfórico). A reação pode ser realizada em um solvente ou meio em que o sal seja insolúvel ou em um solvente em que o sal seja solúvel, por exemplo, água, etanol, tetraidrofurano ou éter dietílico, que pode ser removido a vácuo ou pela secagem por congelamento. A reação também pode ser um processo metatético ou pode ser realizado em uma resina trocadora de íon. Os sais fisiologicamente aceitáveis não tóxicos são preferidos, embora outros sais possam ser úteis, por exemplo, no isolamento ou na purificação do produto.

Os compostos da invenção atuam como antagonistas do receptor de P_{2T} (P_{2Y_{ADP}} ou P_{2T_{AC}}). Conseqüentemente, os compostos são úteis na terapia, incluindo a terapia de combinação, particularmente estes são indicados para o uso como: inibidores da ativação, agregação e desgranulação de plaqueta, promotores da desagregação de plaqueta, agentes anti-trombóticos ou nu tratamento ou profilaxia da angina instável, complicações trombóticas arteriais primárias da arteriosclerose, tais como o derrame trombótico ou embólico, ataques isquêmicos transitórios, doença vascular periférica, infarto do miocárdio com ou sem trombólise, complicações arteriais devido a intervenções na doença arteriosclerótica, tal como a angioplastia, incluindo a angioplastia coronária (PTCA), endarterectomia, colocação de sonda, cirurgia coronária e outras de enxerto vascular, complicações trombóticas de danos cirúrgicos ou mecânicos, recuperação do tecido seguindo o trauma cirúrgico ou mecânico, cirurgia

reconstrutiva incluindo retalhos da pele e musculares, condições com um componente de consumo trombótico/plaqueta difuso, tal como a coagulação intravascular disseminada, púrpura trombótica trombocitopênica, síndrome hemolítica urêmica, complicações trombóticas da septicemia, síndrome da angústia respiratória adulta, síndrome anti-fosfolipídeo, trombocitopenia induzida pela heparina e pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou trombose venosa tal como trombose de veia profunda, doença venooclusiva, condições hematológicas, tais como a doença mieloproliferativa, incluindo a trombocitemia, doença da célula falciforme ou na prevenção da ativação de plaqueta induzida mecanicamente *in vivo*, tais como o desvio cardiopulmonar e a oxigenação da membrana extracorpórea (prevenção do microtromboembolismo), a ativação de plaqueta induzida mecanicamente *in vitro*, tal como o uso na preservação de produtos sanguíneos, por exemplo, concentrados de plaquetas ou oclusão de desvio, tal como na diálise renal e plasmaferese, trombose secundária ao dano/inflamação vascular, tal como a vasculite, arterite, glomerulonefrite, doença inflamatória do intestino e rejeição ao transplante de órgão, condições tais como enxaqueca, fenômeno de Raynaud, condições em que as plaquetas podem contribuir para o processo de doença inflamatória subjacente na parede vascular, tal como a formação/progressão de placa ateromatosa, estenose/restenose e em outras condições inflamatórias tais como a asma, em que as plaquetas e os fatores derivados de plaqueta são implicados no processo da doença imunológica. Outras indicações incluem o tratamento de distúrbios do CNS e prevenção do desenvolvimento e expansão de tumores.

De acordo com a invenção ainda é fornecido o uso de um composto de acordo com a invenção como um ingrediente ativo na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento ou na prevenção dos distúrbios acima. Em particular os compostos da invenção são úteis para tratar o infarto do miocárdio, derrame trombótico, ataques isquêmicos transitórios, doença

vascular periférica e angina estável e instável, especialmente angina instável. A invenção também fornece um método de tratamento ou de prevenção dos distúrbios acima que compreendem administrar a uma pessoa que sofre ou que é suscetível a um tal distúrbio uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção.

Os compostos podem ser administrados topicamente, por exemplo, ai pulmão e/ou às vias respiratórias, na forma de soluções, suspensões, aerossóis de HFA e formulações de pó seco ou sistemicamente, por exemplo, pela administração oral na forma de tabletes, pílulas, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos ou por administração parenteral na forma de soluções ou suspensões parenterais estéreis, pela administração subcutânea ou pela administração retal na forma de supositórios ou transdermicamente.

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou como uma composição farmacêutica que compreenda o composto da invenção em combinação com um diluente, adjuvante e/ou veículo farmacêuticamente aceitáveis. Particularmente preferidas são as composições que não contenham material capaz de causar uma reação adversa, por exemplo, uma alérgica.

As formulações de pó seco e os aerossóis de HFA pressurizados dos compostos da invenção podem ser administrados pela inalação oral ou nasal. Para a inalação o composto é de modo desejável finamente dividido. Os compostos da invenção também podem ser administrados por meio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador de dose única ou de dose múltipla e pode ser um inalador de pó seco que atua na respiração.

Uma possibilidade é misturar o composto finamente dividido com uma substância carregadora, por exemplo, um mono, di ou polissacarídeo, um álcool de açúcar ou um outro polioliol. Os veículos adequados incluem açúcares e amido. Alternativamente, o composto

finamente dividido pode ser revestido por uma outra substância. A mistura em pó também pode ser dispensada em cápsulas duras de gelatina, cada uma contendo a dose desejada do composto ativo.

5 Uma outra possibilidade é processar o pó finamente dividido em esferas que se dispersam durante o procedimento de inalação. Este pó transformado em esferas pode ser enchido no reservatório de medicamento de um inalador de dose múltipla, por exemplo, aquele conhecido como Turbuhaler® em que uma unidade de dosagem mede a dose desejada que é então inalada pelo paciente. Com este sistema, o composto ativo, com ou sem
10 uma substância ativa é liberado ao paciente.

A composição farmacêutica que compreende o composto da invenção pode ser, convenientemente tabletes, pílulas, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos para a administração oral; soluções parenterais ou subcutâneas estéreis, suspensões para a administração parenteral ou supositórios para a
15 administração retal.

Para a administração oral o composto ativo pode ser misturado com um adjuvante ou com um veículo, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, tais como o amido de batata, amido de milho ou amilopectina, derivados de celulose, um aglutinante, tal como a gelatina ou a
20 polivinilpirrolidona e um lubrificante, tal como o estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno glicol, ceras, parafina e outros e depois comprimidos em tabletes. Se tabletes revestidos são requeridos, os núcleos, preparados como descrito acima, podem ser revestidos com uma solução concentrada de açúcar que pode conter, por exemplo, goma arábica, gelatina,
25 talco, dióxido de titânio e outros. Alternativamente, o tablete pode ser revestido por um polímero adequado dissolvido em um solvente orgânico facilmente volátil ou um solvente aquoso.

Para a preparação de cápsulas moles de gelatina, o composto pode ser administrado com, por exemplo, um óleo vegetal ou polietileno

glicol. As cápsulas duras de gelatina podem conter grânulos do composto que usa os excipientes mencionados acima para tabletes, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, derivados de celulose ou gelatina. Também, as formulações líquidas ou semi-sólidas do medicamento podem ser
5 enchidos em cápsulas duras de gelatina.

As preparações líquidas para a aplicação oral podem estar na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto, o equilíbrio sendo o açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propileno glicol. Opcionalmente, tais preparações líquidas podem conter
10 agentes corantes, agentes flavorizantes, sacarina e carboximetilcelulose como um agente espessante ou outros excipientes conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

EXEMPLOS

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos não
15 limitantes.

Nos exemplos, os espectros RMN foram medidos em um espectrômetro Varian Unity Inova 300 ou 400 e os espectros MS foram medidos como segue: os espectros EI foram obtidos em um espectrômetro VG 70-25OS ou Finnigan Mat Incos-XL, os espectros FAB foram obtidos em
20 um espectrômetro VG70-250SEQ, os espectros ESI e APCI foram obtidos em um espectrômetro Finnigan Mat SSQ7000 ou em um Micromass Platform. As separações da HPLC preparativa foram realizadas, no geral, usando-se uma coluna Novapak[®], Bondapak[®] ou Hypersil[®] acondicionada com sílica de fase reversa BDSC-18. A cromatografia cintilante (indicada nos Exemplos como
25 (SiO₂)) foi realizada usando-se sílica Fisher Matrix, 35 a 70 µm. Para os exemplos que mostraram a presença de rotâmeros nos espectros de RMN de próton apenas as mudanças químicas do rotâmero principal são cotadas.

EXEMPLO 1

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-

[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

a) [3aS-[1(E),3 α ,6 α ,7 β]]-1-[3-(4-Fluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-hexaidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido

5 Uma mistura de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-propenóico (3,0 g) e cloreto de tionila (5,0 ml) foi agitada a 70°C por 1 hora, a mistura de reação foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à azeotropia duas vezes com diclorometano depois dissolvido em tolueno 10 ml). A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60%; 0,99 g) em tolueno (40 ml) foi adicionada uma solução de [3aS-(3 α ,6 α ,7 β)]-hexaidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benziso-tiazol-2,2-dióxido (3,89 g) em tolueno (40 ml) e a mistura agitada por 30 minutos. À mistura de reação foi então adicionada a solução descrita acima e a suspensão resultante foi agitada por 16 horas. Água (200 ml) foi adicionada, os orgânicos coletados e o aquoso extraído em diclorometano (3 x 100 ml). Os orgânicos foram combinados, secados e concentrados. A recristalização (etanol) deu o composto do subtítulo como agulhas incolores (5,92 g).

MS (APCI) 364 (N+H⁺, 100%)

b) [3aS-[1(1S*,2S*),3 α ,6 α ,7 β]]-1-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-carbonil]-hexaidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido

25 Uma solução de diazometano (2,9 g) em éter (150 ml) (preparado como descrito em Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Quinta Edição, Longman Scientific and Technical, p432) foi adicionada a uma solução do produto da etapa a) (5,90 g) e acetato de paládio(II) (18 mg) em diclorometano (350 ml) a 0°C e a mistura de reação agitada a 0°C por 5 horas. Ácido acético (5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi então lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (200 ml) e os orgânicos filtrados através de um tampão de sílica. Após

concentração a vácuo, o resíduo foi recristalizado (etanol) para dar o composto do subtítulo como agulhas incolores (3,81 g).

MS (APCI) 378 (M+H⁺, 100%)

c) Ácido (1R-trans)-2-(4-Fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Uma suspensão do produto da etapa b) (3,74 g) e hidróxido de lítio monoidratado (4,11 g) em tetraidrofurano (100 ml)/água (3 ml) foi agitada a 50°C por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo dissolvido em água (100 ml), acidificado com HCl 2N e extraído em diclorometano (3 x 75 ml). Os orgânicos foram secados e concentrados. A
10 purificação (SiO₂, isoexano:éter dietílico 2:1 como eluente) deu o composto do subtítulo como um sólido incolor (1,78 g).

MS (APCI) 179 (M-H⁺, 100%)

d) [R-(R*,R*)]-2,3-di-hidroxiбутanodioato de (1R-trans)-2-(4-Fluorofenil)ciclopropanamina (1:1)

15 A uma solução do produto da etapa c) (1,78 g) e trietilamina (2,7 ml) em acetona/água (10:1, 23 ml) a 0°C foi adicionado cloroformiato de etila (2,0 ml) durante 5 minutos. A solução foi mantida a 0°C por 30 minutos antes da adição de azida de sódio (1,52 g) em água (6 ml). Após uma hora adicional, água (350 ml) foi adicionada e a mistura de reação extraída com
20 tolueno (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram combinados e secados, depois aquecidos ao refluxo por 2 horas atrás de uma tela de amianto. Depois de esfriar a solução, HCl 6N (50 ml) foi adicionado e a mistura aquecida ao refluxo por 3 horas. Água (150 ml) foi adicionada e a fase aquosa tornada básica com NaOH 2N (aq), depois extraída em diclorometano (3 X 100 ml).
25 A fase orgânica foi secada e concentrada. A amina foi dissolvida em etanol (5 ml) e a solução de ácido L-tartárico (1,48 g) em etanol (20 ml) foi adicionada. Depois de 20 minutos, o sólido foi coletado produzindo o composto do subtítulo como agulhas incolores (1,12 g).

RMN δH (d₆-DMSO) 1,07 - 1,39 (1H, m), 1,22 - 1,29 (1H, m), 2,16 - 2,23

(1H, m), 2,64 - 2,70 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,06 - 7,19 (4H, m)

e) [3aR-[3α,4α,6α(1R*,2S*),6α]]-6-[7-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-hidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

5 A N,N-diisopropiletilamina (1,29 g) foi adicionada a uma solução de [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol (preparada como descrito no Pedido de Patente Internacional WO 9703084) (1,0 g) e o produto da etapa d) (0,75 g) em diclorometano (25 ml).

10 A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, depois lavada com água, secada e evaporada. O resíduo foi purificado (SiO₂, acetato de etila:isooxano 1:1 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (1,25 g).

MS (APCI) 515 (M+H⁺, 100%)

15 f) [3aR-[3α,4α,6α(1R*,2S*),6α]]-6-[7-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propilsulfonil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-hidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

20 O ácido 3-cloroperoxibenzóico (70%, 1,8 g) foi adicionado a uma suspensão do produto da etapa e) (1,25 g) em etanol (25 ml) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo absorvido em acetato de etila (500 ml), lavado com solução aquosa de metabissulfito de sódio a 10% (2 x 100 ml) e solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10% (2 x 100 ml) depois secado e concentrado para produzir o composto do subtítulo (1,4 g).

25 MS (APCI) 547 (M+H⁺, 100%)

g) [[3aR-[3α,4α,6α(1R*,2S*),6α]]-6-[7-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

Hidrossulfeto de sódio hidratado (1,4 g) foi adicionado a uma

solução do produto da etapa f) (1,4 g) em sulfóxido de dimetila (20 ml) e a solução agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. Salmoura (150 ml) foi adicionada e a mistura acidificada com ácido acético depois extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). A fase orgânica foi secada e concentrada e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno (3 x 100 ml). O resíduo foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml) depois N,N-diisopropiletilamina (0,33 g) e brometo de 3,3,3-trifluoropropila (0,48 g) adicionados. Depois de agitar a 50°C por 30 minutos, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 ml) depois lavada com salmoura aquosa (3 x 100 ml), secada e concentrada, depois o resíduo purificado (SiO₂, isoexano:acetato de etila 1:1 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (1,4 g).

MS (APCI) 569 (M+H⁺, 100%)

h) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(4-Fluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol

Uma solução do produto da etapa g) (1,4 g) em ácido trifluoroacético (10 ml) e água (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (400 ml) depois lavada com solução de bicarbonato de sódio (400 ml), secada e evaporada. O resíduo foi purificado (SiO₂, metanol: clorofórmio 3:47 como eluente) para produzir o composto do título (0,44 g).

MS (APCI) 529 (M+H⁺, 100%)

RMN δ H (d₆-DMSO) 9,42 (1H, d), 7,27 - 7,22 (2H, m), 7,14 - 7,08 (2H, m), 5,01 - 4,95 (2H, m), 4,73 - 4,70 (2H, m), 4,44 - 4,41 (1H, m), 3,87 - 3,84 (1H, m), 3,50 - 3,45 (2H, m), 3,26 - 3,13 (3H, m), 2,60 - 2,55 (1H, m), 2,28 - 2,20 (2H, m), 2,10 - 2,06 (1H, m), 1,90 - 1,80 (1H, m), 1,49 - 1,46 (1H, m), 1,33 - 1,30 (1H, m).

EXEMPLO 2

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol

5 a) [3aS-[1(E),3 α ,6 α ,7 β]]-1-[3-(3,4-Difluorofenil)-1-oxo-2-propenil]-hexaidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa a) usando-se o ácido 3-(3,4-difluorofenil)-2-propenóico.

MS (APCI) 382 (M+H⁺, 100%)

10 b) [3aS-[1(1S*,2S*),3 α ,6 α ,7 β]]-1-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-carbonil]-hexaidro-8,8-dimetil-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-2,2-dióxido

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa b) usando-se o produto da etapa a).

15 MS (APCI) 396 (M+H⁺, 100%)

c) Ácido (1R-trans)-2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropano carboxílico

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa c) usando-se o produto da etapa b).

20 RMN δ H (CDCl₃) 7,06 (1H, dt, J = 10,0, J = 8,5 Hz), 6,93 - 6,80 (2H, m), 2,58 - 2,52 (1H, m), 1,88 - 1,82 (1H, m), 1,66 (1H, dt, J = 9,2, J = 5,2 Hz), 1,34 (1H, ddd, J = 8,5, J = 6,5, J = 4,8 Hz).

d) [R-(R*,R*)]-2,3-diidroxiutanodioato de (1R-trans)-2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropanamina (1:1)

25 O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa d) usando-se o produto da etapa c).

MS (APCI) 170 (M+H⁺, 100%)

e) [3aR-[3 α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]-6-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

O nitrito de isoamila (5,1 ml) foi adicionado a uma solução de [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[[5-amino-6Cloro-2-[(3,3,3-trifluoro-propil)tio]-4-pirimidinil]-amino]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol preparada como descrito no Pedido de Patente Internacional WO 9703084 (8,1 g) em acetonitrila (1000 ml) e a solução aquecida a 70°C por 1 hora. A mistura de reação esfriada foi concentrada e purificada (SiO₂, diclorometano:acetato de etila 4:1 como o eluente) para produzir um intermediário que foi convertido ao composto do subtítulo pelo método do exemplo 1, etapa e) usando-se o produto da etapa d).

10 MS (APCI) 587 (M+H⁺, 100%)

f) [1R-[1α,2α,3β(1R*,2S*),5β]]-3-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa h) usando-se o produto da etapa e).

15 MS (APCI) 547 (M+H⁺, 100%)

RMN δH (d₆-DMSO) 9,43 (1H, d), 7,35 - 7,28 (2H, m), 7,14 - 7,02 (1H, m), 5,01 - 4,96 (2H, m), 4,72 - 4,69 (2H, m), 4,42 (1H, q), 3,87 - 3,84 (1H, m), 3,50 - 3,44 (2H, m), 3,25 - 3,12 (3H, m), 2,58 - 2,50 (2H, m), 2,28 - 2,21 (3H, m), 1,85 - 1,80 (1H, m), 1,52 - 1,50 (1H, m), 1,39 - 1,37 (1H, m).

EXEMPLO 3

[1S-(1α,2α,3β(1S*,2R*),5β)]-3-[7-[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-ciclopentano-1,2-diol

25 a) (1R-cis)-Bis(1,1-dimetiletil)-4-hidróxi-2-ciclopentenilimido-bicarbonato

A uma suspensão de hidreto de sódio lavado com éter (dispersão em óleo a 60%: 0,31 g) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado o bis-(1,1-dimetiletil)éster do ácido imidodicarbônico (1,84 g). A mistura foi agitada a 40°C por 1 hora. À mistura, em temperatura ambiente, foi então

adicionado (1S-cis)-4-acetóxi-2-ciclopenten-1-ol (0,5 g) e tetracis (trifenilfosfino)paládio(0) (0,18 g). A mistura de reação foi agitada por 24 horas, depois purificada (SiO₂, acetato de etila : hexano 1 :9 como o eluente) para dar o composto do subtítulo como um sólido incolor (0,90 g).

5 RMN δ H (d₆-DMSO) 1,43 (18 H, s), 1,61 (1H, ddd, J = 12,3, 7,7, 6,4 Hz), 2,54 (1H, dt, J = 12,6, 7,4 Hz), 4,51 - 4,57 (1H, m), 4,86 (1H, tq, J = 8,0, 1,8 Hz), 4,91 (1 H, d, J = 5,4 Hz), 5,71 - 5,77 (2H, m).

b) Bis(1,1-dimetiletil)éster de ácido [1R-(1 α ,2 β ,3 β ,4 α)]-2,3,4-triidróxi-ciclopentenilimidodi-carbônico

10 A uma solução do produto da etapa a) (17,1 g) em tetraidrofurano (500 ml)/água (50 ml) foi adicionado N-metilmorfolino-N-óxido (9,4 g) seguido por tetróxido de ósmio (10 ml, 2,5% de solução em t-butanol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 dias depois tratada com hidrossulfito de sódio (6,0 g). A suspensão foi filtrada através de
15 celite e o produto purificado (SiO₂, acetato de etila: hexano 1:1 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (19,1 g).

RMN δ H (d₆-DMSO) 1,44 (18H, s), 1,46 - 1,60 (1H, m), 1,97 - 2,05 (1H, m), 3,55 - 3,58 (1H, m), 3,66 - 3,73 (1H, m), 4,11 - 4,21 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 4,82 (1H, d, J = 4,6 Hz)

20 c) [3aR-(3a α ,4 α ,6 α ,6a α)]-6-Amino-tetraidro-1,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol, cloridreto

O produto da etapa b) (17,4 g) em HCl 6M (100 ml)/metanol (500 ml) foi agitado por 18 horas. A mistura foi evaporada e depois submetida à azeotropia com tolueno (4 x 200 ml) para dar um pó incolor (8,7
25 g). Este sólido foi colocado em suspensão em acetona (250 ml) contendo 2,2-dimetoxipropano (25 ml) e cHCl (0,2 ml) depois aquecido sob refluxo por 2 horas. A mistura foi esfriada, evaporada e submetida à azeotropia com tolueno (3 x 200 ml). O resíduo foi dissolvido em ácido acético aquoso a 20% e agitado por 2 horas. A mistura foi evaporada e submetida à azeotropia com

tolueno (4 x 200 ml) para produzir o composto do subtítulo (10,1 g).

MS (APCI) 174 (M+H⁺, 100%)

d) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[[6-Cloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino]tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

5 Uma solução do produto da etapa c) (10,0 g) e N,N-diisopropiletilamina (35 ml) em tetraidrofurano (600 ml) foram agitados por 1 hora. A mistura foi filtrada e a solução foi adicionada durante 1 hora a uma solução de 4,6-dicloro-5-nitro-2-(propiltio)-pirimidina (preparada como descrito no Pedido de Patente Internacional WO 9703084) (25,6 g) em
10 tetraidrofurano (1000 ml) e agitada por um adicional de 2 horas. O volume de solvente foi reduzido a vácuo e acetato de etila foi adicionado (1000 ml). A mistura foi lavada com água e as camadas orgânicas foram secadas, evaporadas e purificadas (SiO₂, isoexano-acetato de etila como eluente) para produzir o composto do subtítulo (14,2 g).

15 MS (APCI) 405 (M+H⁺, 100%)

e) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[[5-Amino-6-cloro-2-(propiltio)-pirimidin-4-il]amino]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Pó de ferro (3,0 g) foi adicionado a uma solução agitada do produto da etapa d) (2,7 g) em ácido acético (100 ml). A mistura de reação foi
20 agitada em temperatura ambiente por 2 horas, concentrada a metade do volume, diluída com acetato de etila e lavada com água. A fase orgânica foi secada e concentrada para produzir o composto do subtítulo (2,0 g).

MS (APCI) 375 (M+H⁺, 100%)

f) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[7-Cloro-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-
25 pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Nitrito de isoamila (1,1 ml) foi adicionada a uma solução do produto da etapa e) (2,0 g) em acetonitrila (100 ml) e a solução aquecida a 70°C por 1 hora. A mistura de reação esfriada foi concentrada e purificada (SiO₂, acetato de etila: isoexano 1:3 como eluente) para produzir o composto

do subtítulo (1,9 g).

MS (APCI) 386 (M+H⁺, 100%)

g) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-6-[7-Amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

5 O produto da etapa f) (13,2 g) em tetraidrofurano (200 ml) contendo 0,88 amônia (5 ml) foi agitado por 2 horas depois concentrado à secura e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. Os orgânicos foram secados e depois concentrados para produzir o composto do subtítulo (12,5 g).

10 MS (APCI) 367 (M+H⁺, 100%).

h) Metil éster de ácido [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-[[6-[7-amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol]oxi]acético

15 A uma solução do produto da etapa g) (0,50 g) em tetraidrofurano (25 ml) a 0°C, foi adicionado butil lítio (0,62 ml de 2,5 N em hexanos). Depois de 20 minutos, a suspensão foi tratada com uma solução de trifluorometanossulfonilóxi- éster metílico do ácido acético (0,34 g) (preparado de acordo com o método do Biton, Tetrahedron, 1995, 51, 10513) em tetraidrofurano (10 ml). A solução resultante foi deixada aquecer até a
20 temperatura ambiente depois concentrada e purificada (SiO₂, acetato de etila: hexano 4:6 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (0,25 g).

MS (APCI) 439 (M+H⁺, 100%).

25 l) Metil éster de ácido [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-[[6-[7-bromo-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol]oxi]acético

O produto da etapa h) (1,1 g) e nitrito de isoamila (2,4 ml) em bromofórmio (30 ml) foi aquecido a 80°C por 30 minutos. A mistura de reação esfriada foi purificada (SiO₂, acetato de etila:isoexano 1:4 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (0,44 g).

MS (APCI) 502/4 (M+H⁺), 504 (100%).

j) Metil éster de ácido [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]]-[[6-[7-[[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]acético

A uma mistura dos produtos da etapa i) (0,80 g) e Exemplo 2, etapa d) (0,61 g) em diclorometano (25 ml) foi adicionado NN-diisopropiletilamina (0,85 ml). A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas depois concentrada a vácuo. A purificação (SiO₂, isoexano: acetato de etila 3:1 como eluente) deu o composto do subtítulo como uma espuma incolor (0,77 g).

MS (APCI) 591 (M+H⁺, 100%)

k) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]]-2-[6-[[7-[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetrahidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]-etanol

DIBAL-H[®] (solução 1,0M em hexanos, 5,15 ml) foi adicionado a uma solução gelada do produto da etapa j) (0,76 g) em tetraidrofurano (1 ml) e a solução agitada nesta temperatura por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (75 ml). Uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (75 ml) foi adicionada e a mistura vigorosamente agitada por 16 horas. Os orgânicos foram coletados e o aquoso re-extraído com acetato de etila (2 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram secados e concentrados e o resíduo purificado (SiO₂, isoexano: acetato de etila 1:1 como eluente) para dar o composto do subtítulo (0,63 g).

MS (A PCI) 563 (M+H⁺, 100%)

l) [1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]]-3-[7-(2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil-amino)-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)ciclopentano-1,2-diol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa h) usando-se o produto da etapa k).

MS (APCI) 523 ($M+H^+$, 100%)

RMN δ H (d_6 -DMSO) 8,95 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,39 - 7,21 (2H, m), 7,10 - 7,00 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,05 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 4,96 (1H, q, $J = 9,0$ Hz), 4,62 - 4,54 (2H, m), 3,95 (1H, br s), 3,79 - 3,73 (1H, m), 3,55 - 3,47 (4H, m), 3,20 - 3,13 (1H, m), 2,98 - 2,81 (2H, m), 2,63 (1H, dt, $J = 13,6, 8,5$ Hz), 2,29 - 2,21 e 2,16 - 2,09 (1H, m), 2,07 - 2,00 (1H, m), 1,73 - 1,33 (4H, m), 0,99 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

10 EXEMPLO 4

[1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)-ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidróxi-metil)-ciclopentano-1,2-diol

a) [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-Amino-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

Preparado de acordo com o método do Exemplo 3, etapa g) usando-se o [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-cloro-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol (preparado como descrito no Pedido de Patente Internacional WO 20 9703084). O produto bruto foi purificado (SiO_2 , metanol:diclorometano 1:19 como eluente) para dar o composto do subtítulo.

MS (APCI) 381 ($M+H^+$, 100%).

b) [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-Amino-5-(propilsulfonil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa f)

usando-se o produto da etapa a).

MS (APCI) 413 ($M+H^+$, 100%).

c) [3aR-(3 α ,4 α ,6 α ,6 α)]-6-[7-Amino-5-(butiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-

d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

O 1-butanotiol (2,38 ml) em DMF (25 ml) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (60%, 1,09 g) em DMF (50 ml). Depois de 1 hora uma solução do produto da etapa b) (3,66 g) em DMF (65 ml) foi
 5 adicionada às gotas e a mistura resultante foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi lentamente adicionada ao bicarbonato de sódio aquoso saturado (1000 ml) e depois extraída em acetato de etila (3 x 200 ml). A fase orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo e o resíduo purificado (SiO₂, metanol:diclorometano 1:19 como eluente) para dar o composto do
 10 subtítulo (3,32 g).

MS (APCI) 395 (M+H⁺, 100%).

d) acetato de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-Amino-5-(butiltio)-3H-1,2,3-triazolo-[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

15 A uma solução do produto da etapa c) (3,3 g) em diclorometano (50 ml), foi adicionado piridina (2,7 ml), 4-dimetilamino-piridina (0,4 g) e anidrido acético (2,0 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, concentrada a vácuo e purificada (SiO₂, éter dietílico: isoexano 3:2 como eluente) para dar o composto do
 20 subtítulo (2,7 g).

MS (APCI) 437 (M+H⁺, 100%).

e) acetato de [3aR-(3aα,4α,6α,6aα)]-6-[7-bromo-5-(butiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

25 Preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa i) usando-se o produto da etapa d).

MS (APCI) 500/502 (M+H⁺), 500 (100%).

f) acetato de [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]]-6-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluoro-fenil)ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-

il]tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-metanol

Preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa j) usando-se o produto do exemplo 2, etapa d) e o produto da etapa e).

MS (APCI) 589 (M+H⁺, 100%).

5 g) [1R-[1 α ,2 α ,3 β (1R*,2S*),5 β]]-3-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(hidróxi-metil)-ciclopentano-1,2-diol

O produto da etapa f) (0,64 g) em ácido acético aquoso a 80% (30 ml) foi aquecido a 80°C por 1 hora. A mistura esfriada foi vertida em
10 solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída em acetato de etila. A fase orgânica foi secada e concentrada a vácuo para dar uma goma que foi dissolvida em metanol (50 ml)/solução aquosa de carbonato de potássio a 10% (3 ml). A solução foi agitada por 30 minutos, neutralizada com ácido acético e concentrada a vácuo. A purificação (SiO₂, metanol: diclorometano
15 1:19 como eluente) deu um sólido que foi recristalizado (acetonitrila) para dar o composto do título (0,25 g).

MS (APCI) 507 (M+H⁺, 100%).

RMN δ H (d₆-DMSO) 9,34 (1H, br), 7,40 - 7,23 (2H, m), 7,11 - 7,00 (1H, m),
5,06 - 4,93 m), 4,76 - 4,67 (2H, m), 4,48 - 4,38 (1H, m), 3,91 - 3,84 (1H, m),
20 3,56 - 3,39 (2H, m), 3,21 (1H, m), 3,03 - 2,83 (2H, m), 2,32 - 2,17 (1H, m),
2,17 - 2,03 (2H, m), 1,91 - 1,77 (1H, m), 1,71 - 1,32 (4H, m), 1,32 - 1,17 (2H,
m), 0,81 (3H, t).

EXEMPLO 5

[1S-[1 α ,2 β ,3 β ,4 α (1S*,2R*)]]-4-[5-(Butiltio)-7-[[2-(4-fluorofenil)-ciclo-
25 propil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]ciclopentano-1,2,3-triol
a) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α ,6a α (1S*,2R*)]]-6-[7-[[4-Fluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa

e) usando-se o produto do exemplo 1 etapa d) e o produto do exemplo 3 etapa f).

MS (APCI) 501 (M+H⁺, 100%).

5 b) [3aR-[3aα,4α,6α,6aα(1S*,2R*)]]-6-[[7-[(4-Fluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propilsulfonil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-hidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa f) usando-se o produto da etapa a).

MS (APCI) 532 (M+H⁺, 100%).

10 c) [3aR-[3aα,4α,6α,6aα(1S*,2R*)]]-6-[7-[[4-Fluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(butiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

Preparado de acordo com o método do exemplo 4 etapa c) usando-se o produto da etapa b).

15 MS (APCI) 515 (M+H⁺, 100%).

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[5-(Butiltio)-7-[[2-(4-fluorofenil)ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]ciclopentano-1,2,3-triol

Preparado de acordo com o método do exemplo 1 etapa h) usando-se o produto da etapa c).

20 MS (APCI) 575 (M+H⁺, 100%).

RMN δH (d6-DMSO) 7,26 - 7,22 (2H, m), 7,11 (2H, t), 4,99 - 4,90 (1H, m), 4,67 - 4,63 (1H, m), 3,93 (1H, s), 3,77 (1H, bs), 3,35 - 3,13 (1H, m), 3,00 - 2,80 (2H, m), 2,59 - 2,51 (1H, m), 2,15 - 2,11 (1H, m), 1,91 - 1,86 (1H, m), 1,53 - 1,41 (3H, m), 1,35 - 1,30 (1H, m), 1,22 (2H, *sex*), 0,80 (3H, t).

25 EXEMPLO 6

[1S-(1α,2α,3β(1S*,2R*),5β)]-3-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2hidroxietóxi)-ciclopentano-1,2-diol

a) [1S-(1α,2α,3β(1S*,2R*),5β)]-3-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-

amino]-5-(propilsulfonil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)ciclopentano-1,2-diol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa f) usando-se o produto do Exemplo 3, etapa 1.

5 MS(APCI) 555 (M+H⁺, 100%)

b) [1S-(1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β)-3-[7-[[2-(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietóxi)-ciclopentano-1,2-diol

10 O composto do título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa g) usando-se o produto da etapa a).

MS (APCI) 555 (M+H⁺, 100%)

RMN δ H (d₆-DMSO) 9,45 (1H, d), 7,36 - 7,05 (3H, m), 5,05 (1H, d), 5,02 (1H, d), 4,95 (1H, m), 4,60 (2H, m), 3,95 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,47 (4H, m), 3,30 - 3,11 (3H, m), 2,63 - 2,49 (3H, m), 2,19 (1H, m), 2,00 (1H, m), 1,53 (1H, m), 1,40 (1H, m).

EXEMPLO 7

[1S-[1 α ,2 α ,3 β ,5 β (1S*,2R*)]]-3-(2-Hidroxietóxi)-5-[7-(2-fenilciclopropil)amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-ciclopentano-1,2-diol

20 a) Etil éster de ácido (1S-cis)-2-[[4-[[6-cloro-5-nitro-2-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-4-pirimidinil]amino]-2-ciclopenten-1-il]oxi]-acético

25 Uma solução da azida de sódio (4,70 g) em água degaseificada (25 ml) foi adicionada a uma solução de acetato de (1R,4S)-4-hidróxi-2-ciclopenten-1-ila (9,99 g) em tetraidrofurano (60 ml) e agitada por 10 minutos. Tetracis (trifenilfosfino)paládio(0) (365 mg) foi adicionado e agitado por 10 minutos. A camada aquosa foi separada e extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), concentradas e purificadas em uma coluna curta (SiO₂, acetato de etila: isoexano 1:2 como eluente) para produzir um óleo amarelo. Este foi

dissolvido em tetraidrofurano (25 ml) e lentamente adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (2,94 g, dispersão em óleo a 60%) em tetraidrofurano (60 ml) a -78°C. Uma solução de bromoacetato de etila (8,2 ml) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada e a mistura foi deixada aquecer até 20°C e agitada por 30 minutos. Solução aquosa de cloreto de amônio foi adicionada e a mistura foi extraída com éter. As camadas orgânicas foram secadas (MgSO₄), concentradas e purificadas (SiO₂, éter: isoexano 1:5 como eluente) para produzir um óleo incolor. Uma solução deste óleo e trifenilfosfina (17,89 g) em tetraidrofurano (90 ml) foi agitada por 10 minutos. Água (15 ml) foi adicionada e a solução foi agitada por 18 horas. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno, depois purificado (SiO₂, acetato de etila depois acetato de etila - metanol - amônia (90:9:1) como eluente) para produzir um óleo amarelo claro (7,14 g). Uma solução deste composto em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionada durante 25 minutos a uma solução de 4,6-dicloro-5-nitro-2-[(3,3,3-trifluoropropil)tio] pirimidina (preparada como descrito no Pedido de Patente Internacional WO 9703084) (24,8 g) e N,N-diiso-propiletilamina (77,5 ml) em tetraidrofurano seco (100 ml) e depois agitada por 30 minutos. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com éter (três vezes). As camadas orgânicas foram secadas (MgSO₄), concentradas e purificadas (SiO₂, acetato de etila: isoexano 1:4 como eluente) para produzir o composto do subtítulo (7,39 g).

MS (APCI) 367/9 (M-(EtO₂CCH₂O)⁺), 367 (100%)

b) Etil éster de ácido (1S-cis)2-[[4-[7-cloro-3-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2-ciclopenten-1-il]oxi]-acético

Preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapas e) e f) usando-se o produto da etapa a).

MS (APCI) 348/50 (M-(EtO₂CCH₂O)⁺), 348 (100%).

c) Etil éster de ácido [1S-(cis)]2-[[d-[7-amino-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-

3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2-ciclopenten-1-il]oxi]-acético,

Preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa g) usando-se o produto da etapa b).

MS (APCI) 433 (M+H⁺, 100%)

5 d) [1S-(cis)]2-[[4-[7-Amino-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-2-ciclopenten-1-il]oxi]-1-etanol

Preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa k) usando-se o produto da etapa c).

MS (APCI) 391 (M+H⁺, 100%).

10 e) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-2-[6-[7-Amino-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclo-penta-1,3-dioxol-4-ilóxi]etanol

Uma solução do produto da etapa d) (454 mg), tetróxido de ósmio (0,17 ml de solução 0,1M em t-butanol), N-óxido de N-metilmorfolina (210 mg) e piridina (0,09 ml) em acetona (5 ml) e água (1 ml) foi aquecida a 70°C por 5 horas. Hidrossulfito de sódio (330 mg) em água (1 ml) foi adicionado, o solvente foi removido a vácuo e o resíduo submetido à azeotropia com tolueno. Uma solução deste e ácido p-toluenossulfônico (50 mg) em acetona (5 ml) e 2,2-dimetoxipropano (2 ml) foi agitado por 3 horas.

20 O solvente foi removido a vácuo, solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secadas (MgSO₄), concentradas e purificadas (SiO₂, isoexano:acetona 5:2 como eluente) para produzir o composto do subtítulo como um sólido branco (367 mg).

25 MS (APCI) 465 (M+H⁺, 100%)

f) [3aR-(3α,4α,6α,6α,)]-2-[6-[7-bromo-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclo-penta-1,3-dioxol-4-ilóxi]etanol

Preparado de acordo com o método do Exemplo 3, etapa i)

usando-se o produto da etapa e).

MS (APCI) 528/30 (M+H⁺), 528 (100%)

g) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S''),6aα]-2-[6-(7-Fenilciclopropil)amino]-5-
5 [(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-hidro-
2,2-dimetil-4H-1,3-dioxol-4-ilóxi]etanol

Preparado de acordo com o método do Exemplo 3, etapa j) usando-se o produto da etapa f) e (1R-trans)-2-fenil-ciclopropanamina, [R-(R*,R*)]-2,3-diidroxibutanodioato (1:1) (preparado como descrito por L. A. Mitscher *et al.*, J. Med. Chem. 1986, 29, 2044).

10 MS (APCI) 581 (M+H⁺, 100%)

h) [1S-[1α,2α,3β,5β(1S*,2R*)]]-3-(2-Hidroxietóxi)-5-[7-(2-fenilciclopropil)amino]-5-[(3,3,3-trifluoropropil)tio]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]-
pirimidin-3-il]-ciclopentano-1,2-diol

Preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa h) usando-se o produto da etapa g).

MS (APCI) 540 (M+H⁺, 100%).

RMN δH (d₆-DMSO) 7,35 - 7,16 (5H, m), 4,97 (1H, q), 4,62 - 4,54 (1H, m),
3,98 - 3,92 (1H, m), 3,78 - 3,72 (1H, m), 3,55 - 3,44 (4H, m), 3,26 - 3,19 (2H,
m), 3,16 - 3,07 (1H, m), 2,70 - 2,61 (1H, m), 2,58 - 2,52 (1H, m), 2,23 - 2,18
20 (1H, m), 2,05 - 1,97 (1H, m), 1,86 (1H, s), 1,54 - 1,46 (1H, m), 1,38 - 1,30
(1H, m).

EXEMPLO 8

[1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)-
ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]ciclopentano-1,2,3-
25 triol

a) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]-6-[[7-[(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-
hidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o

método do Exemplo 1, etapa e) usando-se o produto do Exemplo 3, etapa f) e o produto do exemplo 2, etapa d).

MS (APCI) 519 (M+H⁺, 100%).

b) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]]-6-[[7-[(3,4-Difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propilsulfonil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa f) usando-se o produto da etapa a).

MS (APCI) 551 (M+H⁺, 100%).

c) [3aR-[3aα,4α,6α(1R*,2S*),6aα]]-6-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetra-hidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 4, etapa c) usando-se o produto da etapa b).

MS (APCI) 533 (M+H⁺, 100%)

d) [1S-[1α,2β,3β,4α(1S*,2R*)]]-4-[5-(Butiltio)-7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]ciclopentano-1,2,3-triol

O composto do título foi preparado de acordo com o método do Exemplo 1, etapa h) usando-se o produto da etapa c).

RMN δH (d₆-DMSO) 7,15 - 6,98 (3H, m), 6,67 (1H, s), 5,11 - 5,09 (1H, m), 4,82 - 4,76 (1H, m), 4,34 - 4,21 (3H, m), 3,7 (1H, s), 3,2 - 2,92 (4H, m), 2,77 (1H, m), 2,42 - 2,36 (1H, m), 2,2 - 2,18 (1H, m), 1,42 - 1,25 (6H, m), 0,9 (3H, q).

MS (APCI) 493 (M+H⁺, 100%)

EXEMPLO 9

[1S-[1α,2α,3β(1S*,2R*),5β]]-3-[5-(Butiltio)-7-[(2-fenilciclopropil)-amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxetóxi)-ciclo-pentano-1,2-diol

a) Fenilmetil éster de ácido [3aS-(3α,4α,6α,6α)]-[tetraidro-6-hidróxi-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]-carbâmico,

O carbonato de potássio (39,3 g) foi adicionado a uma suspensão de cloridreto de[3αR-(3α,4α,6α,6α)]-6amino-tetraidro-2,2-
5 dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-ol, (preparada como descrito na WO 9905142) (27,1 g) em 4-metil-2-pentanona (500 ml). Água (150 ml) foi então adicionada seguida por adição às gotas de cloroformiato de benzila (23,1 g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas antes da fase orgânica ser separada. A fase aquosa foi extraída com 4-metil-2-
10 pentanona (2 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram concentrados e o resíduo foi purificado (SiO₂, diclorometano:metanol, 95:5 para 90:10 como eluente) para dar o composto do subtítulo (39,23 g).

RMN δH (CDCl₃) 7,32 (5H, m), 5,65 (1H, br s), 5,10 (2H, br s), 4,59 (1H, d),
4,48 (1H, d), 4,27 (1H, m), 4,19 (1H, br m), 2,24 (1H, br s), 1,69 (1H, d), 1,41
15 (3H, s), 1,26 (3 H, s).

b) Fenilmetil éster de ácido [3aS-(3α,4α,6α,6α)]-[2,2-dimetil-6-(2-hidroxietóxi)-tetra-hidro-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]-carbâmico,

O terc-butóxido de potássio (3,6 g) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado durante 5 minutos a uma solução do produto da etapa a)
20 (39,23 g) em tetraidrofurano (200 ml). Depois de 15 minutos, bromoacetato de etila (3,7 ml) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada a 0°C por 10 minutos, depois bromoacetato de etila adicional foi adicionado (3,7 ml x 4). A mistura de reação foi agitada a 0°C por um adicional de 2 horas. Boroidreto de lítio (2,79 g) foi então adicionado às
25 porções à suspensão resultante e a mistura de reação foi agitada a <5°C por 16 horas. Ácido acético glacial (23 g) foi adicionado às gotas à mistura fria. Depois de agitar por 30 minutos, água (100 ml) foi adicionada às gotas e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. As fases foram então separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados

foram lavados com bicarbonato de sódio saturado e salmoura, secados e concentrados. O resíduo foi purificado (SiO₂, acetato de etila:hexano, 25:75 para 50:50 como eluente) para dar o composto do subtítulo (38,6 g).

MS (APCI) 218 (M+H⁺, 100%).

- 5 c) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-2-[[6-Amino-2,2-dimetil-tetraidro-4H-ciclo-penta-1,3dioxol-4-il]oxi]-etanol

Uma pasta de paládio em carvão vegetal a 5% (4 g) em etanol foi adicionada a uma solução do produto da etapa b) (39,96 g) em etanol (250 ml) e a mistura foi hidrogenada a 1,2 bar por 20 horas. O catalisador foi retirado por filtração e o filtrado foi concentrado para dar o composto do subtítulo (23,65 g).

MS (APCI) 160 (M+H⁺, 100%).

- d) 2-(Butiltio)-4,6-dicloropirimidino-5-amina

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa e) usando-se 2(butiltio)-4,6-dicloro-5-nitropirimidina (preparada como descrito na DE 2223644).

RMN δH (CDCl₃) 4,20 (2H, br s), 3,10 (2H, t), 1,70 (2H, m), 1,47 (2H, m), 0,95 (3H, t).

- 20 e) [3aR-(3α,4α,6α,6α)]-2-[[6-[[5-Amino-2-(butiltio)-6-cloro-pirimidin-4-il]amino]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]etanol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do exemplo 3, etapa d) usando-se os produtos das etapas c) e d).

MS (APCI) 433 (M+H⁺, 100%).

- 25 f) [3aR-[3α,4α,6α(1R*,2S*),6α]]-2-[6-[[5-(Butiltio)-7-cloro-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]-etanol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 3, etapa f) usando-se o produto da etapa e).

RMN δH (CDCl₃) 5,53 (1H, m), 5,21 (1H, m), 4,88 (1H, d), 4,05 (1H, m),

3,59 (4H, m), 3,24 (2H, t), 2,70 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,13 (1H, t), 1,79 (2 H, m), 1,55 (5H, m), 1,37 (3 H, s), 0,98 (3 H, t).

g) [3aR-[3a α ,4 α ,6 α (1R*,2S*),6 α]]-2-[6-[[5-(Butiltio)-7-[2fenilciclopropil]amino-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-tetraidro-2,2-di-metil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-il]oxi]-etanol

O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o método do Exemplo 3, etapa j) usando-se o produto da etapa f).

MS (APCI) 541 (M+H⁺, 100%).

h) [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[5-(Butiltio)-7-[(2-fenilciclopropil)amino]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidrotetóxi)-ciclopentano-1,2-diol

O composto do título foi preparado de acordo com o método do exemplo 1, etapa h) usando-se o produto da etapa g).

MS (APCI) 501 (M+H⁺, 100%)

RMN δ H (d₆-DMSO) 9,33 (1H, d), 7,30 (2H, m), 7,18 (3H, m), 5,12 (1H, d), 5,04 (1H, d), 4,96 (1H, q), 4,59 (2H, m), 3,94 (1H, s), 3,76 (1H, m), 3,51 (4H, m), 3,22 (1H, m), 2,98 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,21 - 1,53 (6H, m), 0,80 (3H, t).

DADOS FARMACOLÓGICOS

A preparação para o teste para a atividade do agonista/antagonista do receptor de P_{2T} (P2Y_{ADP} ou P2T_{AC}) em plaquetas humanas lavadas para os compostos da invenção foi realizada como segue.

O sangue venoso humano (100 ml) foi dividido igualmente entre 3 tubos, cada um contendo 3,2% de citrato de trissódio (4 ml) como anticoagulante. Os tubos foram submetidos a centrifugação por 15 minutos a 240 G para se obter o plasma rico em plaquetas (PRP) ao qual 300 ng/ml de prostacielina foi adicionado para estabilizar as plaquetas durante o procedimento de lavagem. O PRP isento de célula vermelha foi obtido pela centrifugação por 10 minutos a 125 G seguido por outra centrifugação por 15

minutos a 640 G. O sobrenadante foi descartado e a pelota de plaquetas foi recolocada em suspensão em solução modificada de Calcium Free Tyrode (10 ml) (CFT), composição: NaCl 137 mM, NaHCO₃ 11,9 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1,1 mM, dextrose 5,6 mM, gaseificado com 95% de O₂/5% de CO₂ e mantido a 37°C. Seguindo a adição de 300 ng/ml adicionais de PGI₂, a suspensão formada foi submetida a centrifugação uma vez mais por 15 minutos a 640 G. O sobrenadante foi descartado e as plaquetas recolocadas em suspensão inicialmente em 10 ml de CFT com mais CFT adicionado para ajustar a contagem final de plaquetas a 2×10^5 ml. Esta suspensão final foi armazenada em uma seringa de 60 ml a 3°C com ar excluído. Para permitir a recuperação a partir da inibição do PGI₂ da função normal, as plaquetas foram usadas nos estudos de agregação antes de 2 horas depois da re-suspensão final.

Em todos os estudos, alíquotas de 3 ml da suspensão de plaqueta foram adicionadas aos tubos contendo solução de CaCl₂ (60 µl de solução 50 mM com uma concentração final de 1 mM). O fibrinógeno humano (Sigma, F 4883) e a 8-sulfofenilteofilina (S-SPT que foi usada para bloquear qualquer atividade dos antagonistas de P₁ dos compostos) foram adicionados para dar concentrações finais de 0,2 mg/ml (60 µl de 10 mg/ml de solução de proteína coagulável em salmoura) e 300 nM (10 µl de 15 mM de solução em glicose a 6%), respectivamente. As plaquetas ou tampão, como apropriado, foram adicionados em um volume de 150 µl aos reservatórios individuais de uma placa de 96 reservatórios. Todas as medições foram feitas em triplicata nas plaquetas de cada doador.

A potência de agonista/antagonista foi estimada como segue.

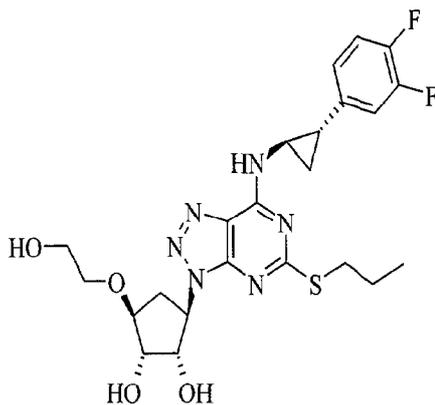
As respostas de reação em placas de 96 reservatórios foram medidas usando-se a mudança na absorbância dada pelo leitor de placa em 660 nm. Um Bio-Tec Ceres 900C ou um Dynatech MRX foram usados como o leitor de placa.

A absorvância de cada reservatório na placa foi lida a 660 nm para estabilizar a figura de referência. A salmoura ou a solução apropriada do composto de teste foi adicionada a cada reservatório em um volume de 10 µl para dar a concentração final de 0, 0,01, 0,1, 1, 10 ou 100 mM. A placa foi então agitada por 5 minutos em um agitador orbital no ajuste 10 e a absorvância lida a 660 nm. A agregação neste ponto foi indicativa da atividade de agonista do composto de teste. A salmoura ou o ADP (30 mM; 10 µl de 450 mM) foi então adicionada a cada reservatório e a placa agitada por um adicional de 5 minutos antes da leitura da absorvância, novamente a 660 nm.

A potência do antagonista foi estimada como uma % de inibição da resposta do ADP de controle para se obter um IC_{50} . Os compostos exemplificados tiveram valores de pIC_{50} maior do que 5,0.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser [1*S*-(1 α , 2 α , 3 β (1*S**, 2*R**), 5 β)]-3-[7-[2-(3,4-difluorofenil) ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il]-5-(2-hidróxi-etóxi)-ciclopentano-1,2-diol de fórmula (I):



(I)

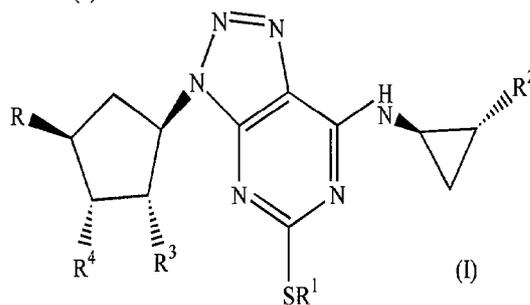
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1 em combinação com um diluente, adjuvante e/ou veículo farmacologicamente aceitáveis.

RESUMO

“COMPOSTO DE TRIAZOLO[4,5-d] PIRIMIDINA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção fornece novos compostos de triazolo[4,5-d] pirimidina da fórmula (I):



seu uso como medicamentos, composições contendo-os e processos para sua preparação.