



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

(11) BR 112014015142-3 B1



(22) Data do Depósito: 20/12/2012

(45) Data de Concessão: 29/03/2022

(54) Título: DI-HIDROPIRIMIDINOISOQUINOLINONAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/529; A61P 9/10.

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2011 US 61/578,979.

(73) Titular(es): GALAPAGOS NV.

(72) Inventor(es): FRÉDÉRIC GILBERT LABÉGUÈRE; GREGORY JOHN ROBERT NEWSOME; LUKE JONATHAN ALVEY; LAURENT RAYMOND MAURICE SANIÈRE; STEPHEN ROBERT FLETCHER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012076275 de 20/12/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/092791 de 27/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2014

(57) Resumo: DI-HIDROPIRIMIDINOISOQUINOLINONAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a um composto de acordo com a Fórmula (Ia): em que L1, G, e R1 são como descrito aqui. A presente invenção refere-se a novos compostos de acordo com a Fórmula (I) que antagonizam GPR84, um receptor acoplado à proteína G que está envolvido em condições inflamatórias, e métodos para a produção destes novos compostos, composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, e métodos para a prevenção e/ou tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune administrando um composto da invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DI-HIDROPIRIMIDINOISOQUINOLINONAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos que antagonizam GPR84, um receptor acoplado à proteína G que está envolvido em condições inflamatórias.

[002] A presente invenção também fornece métodos para a produção destes novos compostos, composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, e métodos para a prevenção e/ou tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune administrando um composto da invenção.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[003] GPR84 foi recentemente isolado e caracterizado de células B humanas (Wittenberger *et al.*, 2001, J Mol Biol, 307, 799-813) como o resultado de uma estratégia de minar dados de rótulo de sequência expressos, e também usando um método de reação de cadeia de transcriptase-polimerase reversa de iniciador degenerado (RT-PCR) que tem em vista identificar novos receptores de quimioquina expressos em neutrófilos (Yousefi S *et al.* 2001 J Leukoc Biol;69, 1045–52).

[004] GPR84 (também conhecido como EX33) permaneceu um GPCR órfão até a identificação de FFAs de cadeia média com comprimentos de cadeia de carbono de 9 a 14 como ligantes para este re-

ceptor (Wang *et al.* (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64). GPR84 foi descrito ser ativado por ácido cáprico (C10:0), ácido undecanoico (C11:0) e ácido láurico (C12:0) com potências de 5 μ M, 9 μ M e 11 μ M, respectivamente. Duas pequenas moléculas foram também descritas terem alguma atividade agonista de GPR84: 3,3' di-indolilmetano (DIM) (Wang *et al.* (2006) J. Biol. Chem. 281:3457-64) e embelina (WO 2007/027661).

[005] A expressão de GPR84 foi mostrada ser expressa em células imunes pelo menos, porém não limitadas a leucócitos polimorfonucleares (PMN), neutrófilos, monócitos, células T, células B. (Wang *et al.*, 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464, Yousefi *et al.*, 2001, Journal of Leukocyte Biology, 69, 1045-1052, Venkataraman e Kuo, 2005, Immunology Letters, 101, 144-153, WO2007/027661 A2). Níveis maiores de GPR84 foram medidos em neutrófilos e eosinófilos do que em células T e células B. Expressão de GPR84 foi demonstrada em tecidos que podem desempenhar um papel na propagação da resposta inflamatória, tais como pulmão, baço, medula óssea.

[006] Por exemplo, em uma recente revisão, Du Bois reportou o condição atual de terapias para doenças intersticiais pulmonares, tais como fibrose pulmonar idiopática (IPF). Existem quase 300 causas prejudiciais ou inflamatórias distintas de doença pulmonary intersticial que pode resultar em cicatrização pulmonary difusa, e os estágios iniciais da patologia de IPF são muito prováveis de envolver inflamação (Du Bois, 2010, Nat Rev, Drug Discovery, 9, 129), e terapias de combinação envolvendo tratamento anti-inflamatório pode ser vantamosamente usado.

[007] A expressão de GPR84 foi altamente super regulada em monócitos/macrófagos em estimulação de LPS (Wang *et al.*, 2006, The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 3457-3464).

[008] Camundongos com nocaute de GPR84 (KO) são viáveis e indistinguíveis de controles de filhote tipo selvagem (Venkataraman e Kuo, 2005, *Immunology Letters*, 101, 144-153). A proliferação de células T e B em resposta a vários mitógenos é reportada ser normal em camundongos deficientes de GPR84 (Venkataraman e Kuo, 2005, *Immunology Letters*, 101, 144-153). Células T diferenciadas de T auxiliar 2 (Th2) de níveis mais elevados secretados de KO de GPR84 de IL4, IL5, IL13, as 3 maiores citocinas Th2, comparadas aos controles de filhote do tipo selvagem. Ao contrário, a produção da citocina Th1, INF γ , foi similar em células T diferenciadas de Th1 de GPR84 KO e filhote tipo selvagem (Venkataraman e Kuo, 2005, *Immunology Letters*, 101, 144-153).

[009] Além disso, a dose de ácido cáprico, ácido undecanoico e ácido láurico dependentemente aumentou a secreção de subunidade p40 de interleucina-12 (IL-12 p40) de células tipo macrófago de murino RAW264,7 estimuladas com LPS. A citocina proinflamatória IL-12 desempenha um papel pivotal na promoção de imunidade mediada pela célula para erradicar patógenos induzindo e mantendo respostas de T auxiliar 1 (T_h1) e inibindo respostas de T auxiliar 2 (T_h2). FFAs de cadeia média, através de suas ações diretas sobre GPR84, podem afetar o equilíbrio de T_h1/T_h2.

[0010] Berry *et al.* identificaram uma assinatura transcricional de gene 393 de sangue total para tuberculose ativa (TB) (Berry *et al.*, 2010, *Nature*, 466, 973-979). GPR84 foi parte desta assinatura transcricional de gene 393 de sangue total para TB ativa indicando um papel potencial para GPR84 em doenças infecciosas.

[0011] A expressão de GPR84 foi também descrita em micróglia, as células efectoras imunes primárias do sistema nervoso central (CNS) de origem mieloide-monocítica (Bouchard *et al.*, 2007, *Glia*, 55:790-800). Como observado em células imunes periféricas, expressão de

GPR84 em micróglia foi altamente induzível sob condições inflamatórias, tais como tratamento com TNF α e IL1, porém também notavelmente endotoxemia e encefalomielite autoimune experimental (EAE), sugerindo um papel em processos neuroinflamatórios. Aqueles resultados sugerem que GPR84 seria super regulado em CNS não apenas durante endotoxemia e esclerose múltipla, porém também em todas as condições neurológicas nas quais as citocinas próinflamatórias TNF α ou IL1 β são produzidas, incluindo dano cerebral, infecção, doença de Alzheimer (AD), doença de Parkinson (PD).

[0012] A expressão de GPR84 foi também observada em adipócitos e mostrada ser realçada por estímulos inflamatórios (Nagasaki *et al.*, 2012). Os resultados sugerem que GPR84 emerge em adipócitos em resposta a TNF α de macrófagos infiltrantes e exacerba o ciclo vicioso entre adiposidade e diabetes, e, portanto, a inibição de atividade de GPR84 pode ser benéfica para o tratamento de doenças endócrinas e/ou metabólicas.

[0013] Portanto, a presente invenção fornece novos compostos, processos para sua preparação e seu uso na preparação de um medicamento para o tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

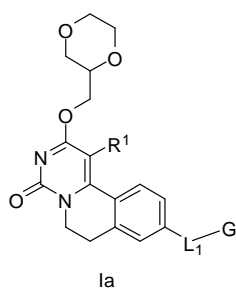
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0014] A presente invenção refere-se a novos compostos de dihidropirimidinoisoquinolinona que antagonizam GPR84, e que são potencialmente úteis para o tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide,

vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[0015] A presente invenção também fornece métodos para a produção destes compostos, composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e métodos para tratar condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[0016] Consequentemente, em um primeiro aspecto da invenção, um composto da invenção é descrito tendo a Fórmula Ia:



em que

[0017] R^1 é H, Me, ou halo;

[0018] L_1 é ausente ou é -O-, -S-, ou -NR^{4a}-;

[0019] G é

[0020] R^2 ,

[0021] -W-L₂-R², ou

[0022] -W-L₃-R³;

[0023] W é C₁₋₄ alquileno, C₂₋₄ alquenileno tendo uma ligação dupla, ou C₂₋₄ alquinileno tendo uma ligação tripla;

- [0024] L_2 é ausente ou é -O-;
- [0025] R^2 é
- [0026] H,
- [0027] C_{1-8} alquila, opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de
- [0028] o OH,
- [0029] o halo,
- [0030] o CN,
- [0031] o C_{1-6} alcóxi,
- [0032] o C_{3-7} cicloalquila,
- [0033] o heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O,
- [0034] o heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, e
- [0035] o fenila,
- [0036] C_{4-7} cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla,
- [0037] 5 a 7 membros heterocicloalquenila compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S,
- [0038] C_{3-7} cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^5 ,
- [0039] heterocicloalquila de 4 a 10 membros compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^5 ,
- [0040] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^6 , ou

- [0041] C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^6 ;
- [0042] L_3 é $-NR^{4b}-$;
- [0043] R^3 is
- [0044] C_{1-4} alquila substituída com
- [0045] o C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , ou
- [0046] o heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 ,
- [0047] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , ou
- [0048] C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 ;
- [0049] Cada R^{4a} e R^{4b} é independentemente selecionado de H, C_{1-4} alquila, e C_{3-7} cicloalquila;
- [0050] R^5 é oxo ou R^6 ;
- [0051] R^6 é
- [0052] OH,
- [0053] halo,
- [0054] $-NO_2$,
- [0055] C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,
- [0056] C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,
- [0057] C_{3-7} cicloalquila,
- [0058] $-C(=O)OR^8$,

- [0059] $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- [0060] $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alquila,
- [0061] $-\text{CN}$,
- [0062] fenila,
- [0063] $-\text{O}$ -fenila,
- [0064] heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, ou
- [0065] heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S; opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CN, halo, e $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$;
- [0066] R^7 é C_{1-4} alquila, ou halo, e
- [0067] cada de R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila.
- [0068] Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, e um veículo, excipiente ou diluente farmacêutico. Além disso, um composto da presente invenção útil nas composições farmacêuticas e métodos de tratamento descritos aqui, é farmaceuticamente aceitável como preparado e usado. Neste aspecto da invenção, a composição farmacêutica pode adicionalmente compreender outros ingredientes ativos adequados para uso em combinação com um composto da invenção.
- [0069] Em outro aspecto da invenção, esta invenção fornece novos compostos da invenção para uso em terapia.
- [0070] Em outro aspecto da invenção, esta invenção fornece um método de tratamento de um mamífero suscetível a ou afligido com uma condição de entre aquelas listadas aqui, e particularmente, tal condição como pode ser associada com a atividade aberrante de GPR84 e/ou expressão aberrante de GPR84 e/ou distribuição aberrante de GPR84, por exemplo, condições inflamatórias (por exemplo, doen-

ças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, cujo método compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas.

[0071] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto da invenção para uso no tratamento ou prevenção de uma condição selecionada daquelas listadas aqui, particularmente tais condições visto que podem ser associadas com atividade aberrante de GPR84 e/ou expressão aberrante de GPR84 e/ou expressão de distribuição aberrante de GPR84, tais como condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[0072] Em aspectos adicionais, esta invenção fornece métodos para sintetizar um composto da invenção, com protocolos sintéticos representativos e séries de reação descritas aqui.

[0073] Consequentemente, é um principal objetivo desta invenção fornecer um composto da invenção, que pode modificar a atividade de GPR84 e desse modo prevenir ou tratar quaisquer condições que podem ser causalmente relacionadas com o mesmo.

[0074] É também um objetivo desta invenção fornecer um composto da invenção que pode tratar ou aliviar condições ou doenças ou sin-

tomas das mesmas, tais como condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, que pode ser causalmente relacionado com a atividade e/ou expressão e/ou distribuição de GPR84.

[0075] Ainda um outro objetivo desta invenção é fornecer composições farmacêuticas que podem ser usadas no tratamento ou prevenção de uma variedade de estados de doença, incluindo as doenças associadas com a atividade aberrante de GPR84 e/ou expressão aberrante de GPR84 e/ou distribuição aberrante de GPR84, tais como condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[0076] Outros objetivos e vantagens tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na técnica de uma consideração da descrição detalhada a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definições

[0077] Os seguintes termos são destinados a ter os significados apresentados também abaixo e são úteis na compreensão da descrição e escopo pretendido da presente invenção.

[0078] Quando descrevendo a invenção, que pode incluir compos-

tos, composições farmacêuticas contendo tais compostos e métodos de usar tais compostos e composições, os seguintes termos, se presentes, têm os seguintes significados a menos que de outro modo indicado. Deve também ser entendido que quando descritas aqui, quaisquer das porções definidas a seguir podem ser substituídas com uma variedade de substituintes, e que as respectivas definições destinam-se a incluir tais porções substituídas dentro do seu escopo conforme estabelecido a seguir. A menos que de outro modo estabelecido, o termo 'substituído' deve ser definido conforme estabelecido a seguir. Deve ser também entendido que os termos 'grupos' e 'radicais' podem ser considerados intercambiáveis quando usados aqui.

[0079] Os artigos 'um, uma (a)' e 'um, uma (an)' podem ser usados aqui para referir-se a um ou mais do que um (isto é, pelo menos um) dos objeto gramaticais do artigo. Por meio de exemplo 'um análogo' significa um análogo ou mais do que um análogo.

[0080] 'Alquila' significa hidrocarboneto alifático linear ou ramificado tendo o número específico de átomos de carbono. Grupos alquila particulares têm 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que um ou mais grupos alquila tais como metila, etila ou propila é ligado a uma cadeia alquila linear. Grupos alquila particulares são metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, terc-butila, sec-butila, n-pentila, n-hexila, e 1,2-dimetilbutila. Grupos alquila particulares têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0081] 'Alquilenos' refere-se a grupos de radical alceno divalentes tendo o número de átomos de carbono especificado, em particular 1 a 6 átomos de carbono e mais particularmente 1 a 4 átomos de carbono que podem ser de cadeia linear ou ramificada. Este termo é exemplificado por grupos tais como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), os isômeros de propileno (por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) e similares.

[0082] 'Alquenileno' refere-se a grupos de radical alqueno divalentes tendo o número de átomos de carbono e o número de ligações duplas especificados, em particular 2 a 6 átomos de carbono e mais particularmente 2 a 4 átomos de carbono que podem ser de cadeia linear ou ramificada. Este termo é exemplificado por grupos tais como -CH=CH- , $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)=CH-CH}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)=C(CH}_3\text{)-}$, e $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH-}$.

[0083] 'Alquinileno' refere-se a grupos de radical alquino divalentes tendo o número de átomos de carbono e o número de ligações triplas especificados, em particular 2 a 6 átomos de carbono e mais particularmente 2 a 4 átomos de carbono que podem ser de cadeia linear ou ramificada. Este termo é exemplificado por grupos tais como $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$, e $\text{-C(CH}_3\text{)H-C}\equiv\text{CH-}$.

[0084] 'Alcóxi' refere-se ao grupo O-alquila, onde o grupo alquila tem o número de átomos de carbono especificado. Em particular o termo refere-se ao grupo $\text{-O-C}_1\text{-C}_6$ alquila. Grupos alcóxi particulares são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentóxi, n-hexóxi, e 1,2-dimetilbutóxi. Grupos alcóxi particulares são alcóxi inferior, isto é com entre 1 e 6 átomos de carbono. Outros grupos alcóxi particulares têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[0085] 'Amino' refere-se ao radical -NH_2 .

[0086] 'Arila' refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono simples de um sistema de anel aromático origem. Em particular arila refere-se a uma estrutura de anel aromático, monocíclico ou policíclico que inclui o número de membros de anel especificado. Grupos arila particulares têm de 6 a 10 membros de anel. Onde o grupo arila é um sistema de anel monocíclico, o mesmo preferencialmente contém 6 átomos de carbono. Grupos arila particulares incluem fenila, naftila, indenila, e tetra-hidronaftila.

[0087] 'Carbóxi' refere-se ao radical -C(O)OH .

[0088] 'Cicloalquila' refere-se a grupos hidrocarbila não aromáticos cíclicos tendo o número de átomos de carbono especificados. Grupos cicloalquila particulares têm de 3 a 7 átomos de carbono. Tais grupos cicloalquila incluem, por meio de exemplo, estruturas de anel simples tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, e cicloeptila.

[0089] 'Ciano' refere-se ao radical -CN .

[0090] 'Halo' ou 'halogênio' refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I). Grupos halo particulares são flúor ou cloro.

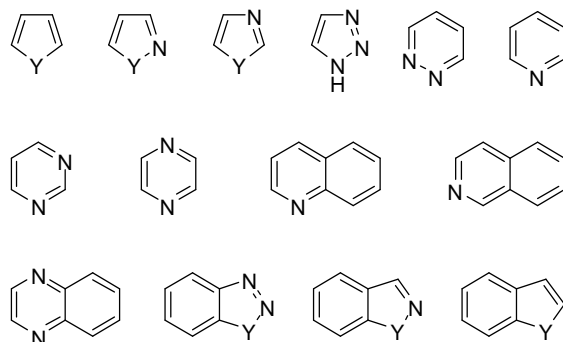
[0091] 'Hetero' quando usado para descrever um composto ou um grupo presente em um composto significa que um ou mais átomos de carbono no composto ou grupo foram substituídos por um heteroátomo de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Hetero pode ser aplicado a quaisquer dos grupos hidrocarbila descritos acima tais como alquila, por exemplo, heteroalquila, cicloalquila, por exemplo, heterocicloalquila, arila, por exemplo, heteroarila, e similares tendo de 1 a 5, e particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

[0092] 'Heteroarila' significa uma estrutura de anel aromático, monocíclico ou policíclico, que inclui um ou mais heteroátomos e o número de membros de anel especificado. Grupos heteroarila particulares têm 5 a 10 membros de anel, ou 5 a 6 membros de anel. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis de cinco e seis membros fundidos ou dois anéis de seis membros fundidos ou, por meio de um outro exemplo, dois anéis de cinco membros fundidos. Cada anel pode conter até quatro heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente o anel heteroarila conterá até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais usualmente até 2, por exemplo um heteroátomo simples. Em uma modalidade, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de nitrogênio

de anel. Os átomos de nitrogênio nos anéis heteroarila podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina, ou essencialmente não básicos como no caso de um nitrogênio de indol ou pirrol. Em geral o número de átomos de nitrogênio básicos presentes no grupo heteroarila, incluindo quaisquer substituintes de grupo amino do anel, será menor do que cinco. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de cinco membros incluem, porém não são limitados a, grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol e tetrazol. Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos de seis membros incluem, porém não são limitados a, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de cinco membros fundido a outro anel de cinco membros incluem, porém não são limitados a, imidazotiazol e imidazoimidazol. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo um anel de seis membros fundido a um anel de cinco membros incluem, porém não são limitados a, grupos benzfurano, benztiofeno, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, isoindolona, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazol, pirazolopirimidina, triazolopirimidina, benzodioxol e pirazolopiridina. Exemplos particulares de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, porém não são limitados a, grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, piridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina e pteridina. Grupos heteroarila particulares são aqueles derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol e pirazina.

[0093] Exemplos de heteroarilas representativas incluem os se-

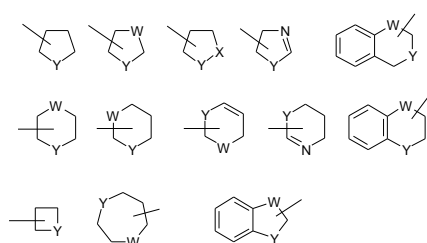
guintes:



em que cada Y é selecionado de $>\text{C}=\text{O}$, NH, O e S.

[0094] Como usado aqui, o termo 'heterocicloalquila' refere-se a anéis e/ou anel não aromáticos heterocíclicos estáveis contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, fundidos a isso em que o grupo contém o número de membros de anel especificado. Grupos heterocicloalquila particulares têm 4 a 10 membros de anel ou 5 a 7 membros de anel, ou 5 a 6 membros de anel. O grupo heterocicloalquila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis de cinco e seis membros fundidos ou dois anéis de seis membros fundidos ou, por meio de um outro exemplo, dois anéis de cinco membros fundidos. Cada anel pode conter até quatro heteroátomos tipicamente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Tipicamente o anel de heterocicloalquila conterá até 4 heteroátomos, mais tipicamente até 3 heteroátomos, mais usualmente até 2, por exemplo um heteroátomo simples. Em uma modalidade, o anel heterocicloalquila contém pelo menos um átomo de nitrogênio de anel. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e necessitam apenas incluir um anel heterocíclico. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem, porém não são limitados a, morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila e 4-piperidinila), pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila e 3-pirrolidinila), pirrolidona, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), di-hidrotiofeno, di-hidropirano, di-

hidrofurano, di-hidrotiazol, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, dioxano, tetra-hidropirano (por exemplo, 4-tetra-hidro piranila), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, e N-alquil piperazinas tal como N-metil piperazina. Outros exemplos incluem tiomorfolina e seu S-óxido e S,S-dióxido (particularmente tiomorfolina). Ainda outros exemplos incluem azetidina, piperidona, piperazona, e N-alquil piperidinas tal como N-metil piperidina. Exemplos particulares de grupos heterocicloalquila são mostrados nos seguintes exemplos ilustrativos:



[0095]

em que cada W é selecionado de CH₂, NH, O e S; e cada Y é selecionado de NH, O, CO, SO₂, e S.

[0096] 'Hidróxi' refere-se ao radical -OH.

[0097] 'Nitro' refere-se ao radical -NO₂.

[0098] 'Substituídos' refere-se a um grupo em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada substituído com o mesmo ou diferentes substituinte(s).

[0099] 'Tiol' refere-se ao grupo -SH.

[00100] 'Tioalcóxi' refere-se ao grupo -SR¹⁰ onde R¹⁰ é um grupo alquila com o número de átomos de carbono especificado. Em particular grupos tioalcóxi onde R¹⁰ é um C₁-C₆ alquila. Grupos tioalcóxi particulares são tiometóxi, tioetóxi, n-tiopropóxi, tioisopropóxi, n-tiobutóxi, terc-tiobutóxi, sec-tiobutóxi, n-tiopentóxi, n-tioexóxi, e 1,2-dimetiltiobutóxi. Grupos tioalcóxi particulares são tioalcóxi inferior, isto é com entre 1 e 6 átomos de carbono. Outros grupos tioalcóxi particulares têm entre 1 e 4 átomos de carbono.

[00101] Como usado aqui, o termo 'substituído por um ou mais' re-

fere-se a um a quatro substituintes. Em uma modalidade o mesmo refere-se a um a três substituintes. Em outras modalidades o mesmo refere-se a um ou dois substituintes. Em ainda outra modalidade o mesmo refere-se a um substituinte.

[00102] Alguém que seja versado na técnica de síntese orgânica reconhecerá que o número máximo de heteroátomos em um anel heterocíclico factível quimicamente estável, se o mesmo é aromático ou não aromático, é determinado pelo tamanho do anel, o grau de insaturação e a valência dos heteroátomos. Em geral, um anel heterocíclico pode ter um a quatro heteroátomos contanto o anel heteroaromático é quimicamente factível e estável.

[00103] 'Farmaceuticamente aceitável' significa aprovado ou aprovável por uma agência regulatória do governo federal ou estadual ou a correspondente agência em países além dos Estados Unidos, ou que é listada na U.S. Pharmacopoeia ou outros de um modo geral reconhecerá a farmacopéia para uso em animais, e mais particularmente, em seres humanos.

[00104] 'Sal farmaceuticamente aceitável' refere-se a um sal de um composto que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto origem. Em particular, tais sais não tóxicos podem ser sais de adição de base e sais de adição de ácido orgânicos ou inorgânicos. Especificamente, tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido mandelico, ácido meta-

nossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoeptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto origem é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal de álcali, um íon alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenados com uma base orgânica tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e similares. Os sais também incluem, por meio de exemplo somente, sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e similares; e quando o composto contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos, tais como cloridrato, bromidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato e similares. O termo 'cátion farmacologicamente aceitável' refere-se a um contraíon catiônico aceitável de um grupo funcional ácido. Tais cátions são exemplificados por cátions de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amônio, tetraalquilamônio, e similares.

[00105] 'Veículo farmacologicamente aceitável' refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou veículo com o qual um composto da invenção é administrado.

[00106] 'Profármacos' referem-se aos compostos, incluindo derivados dos compostos da invenção, que têm grupos cliváveis e tornam-se por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção que são farmacologicamente ativos *in vivo*. Tais exemplos incluem, porém não são limitados a, derivados de éster de colina e similares, ésteres de N-alquilmorfolina e similares.

[00107] 'Solvato' refere-se às formas do composto que são associadas com um solvente, usualmente por uma reação de solvólise. Esta associação física inclui ligação de hidrogênio. Solventes convencionais incluem água, etanol, ácido acético e similares. Os compostos da invenção podem ser preparados, por exemplo, em forma cristalina e podem ser solvatados ou hidratados. Solvatos adequados incluem solvatos farmacologicamente aceitáveis, tais como hidratos, e também incluem tanto solvatos estequiométricos quanto solvatos não estequiométricos. Em certos exemplos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede de cristal do sólido cristalino. 'Solvato' abrange tanto a fase de solução quanto solvatos isoláveis. Os solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos e metanolatos.

[00108] 'Indivíduo' inclui seres humanos. Os termos 'humano', 'paciente' e 'indivíduo' são usados alternadamente aqui.

[00109] 'Quantidade eficaz' significa a quantidade de um composto da invenção que, quando administrada a um indivíduo para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A "quantidade eficaz" pode variar dependendo do composto, da doença e sua severidade, e da idade, peso, etc., do indivíduo a ser tratado.

[00110] 'Prevenir' ou 'prevenção' refere-se a uma redução no risco de adquirir ou desenvolver a doença ou distúrbio, isto é, causar pelo menos um dos sintomas clínicos da doença, porém não desenvolver em um indivíduo que pode ser exposto a um agente causador da doença, ou predisposto à doença antes do início da doença.

[00111] O termo 'profilaxia' é referente à 'prevenção', e refere-se a uma medida ou procedimento, o propósito do qual é prevenir, em vez de tratar ou curar a doença. Exemplos não limitantes de medidas profiláticas podem incluir a administração de vacinas; a administração de heparina de peso molecular baixo aos pacientes de hospital em risco

para trombose devido, por exemplo, à imobilização; e a administração de um agente antimalária tal como cloroquina, antes de uma visita a uma região geográfica onde a malária seja endêmica ou o risco de contrair malária seja elevado.

[00112] 'Tratar' ou 'tratamento' de qualquer doença ou distúrbio refere-se, em uma modalidade, a melhorar a doença ou distúrbio (isto é, interrompendo a doença ou reduzindo a manifestação, extensão ou severidade de pelo menos um dos sintomas clínicos da mesma). Em outra modalidade 'tratar' ou 'tratamento' refere-se a melhorar pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo indivíduo. Em ainda outra modalidade, 'tratar' ou 'tratamento' refere-se a modular a doença ou distúrbio, fisicamente, (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Em outra modalidade, "tratar" ou "tratamento" refere-se a desacelerar a progressão da doença.

[00113] Como usado aqui o termo 'condição(ões) inflamatórias' refere-se ao grupo de condições incluindo, artrite reumatoide, osteoartrite, artrite idiopática juvenil, vasculite, psoríase, gota, doença das vias aéreas alérgica (por exemplo, asma, rinite), doenças do intestino inflamatório (por exemplo, doença de Crohn, colite ulcerativa), e estados de doença controlados por endotoxina (por exemplo, complicações após cirurgia de desvio ou estados de endotoxina crônicos que contribuem para, por exemplo, insuficiência cardíaca crônica). Particularmente o termo refere-se à artrite reumatoide, doença das vias aéreas alérgica (por exemplo, asma) e doenças do intestino inflamatório.

[00114] Como usado aqui, o termo 'doenças infecciosas' refere-se às doenças infecciosas bacterianas e inclui, porém não é limitado a, condições tais como sepse, septicemia, endotoxemia, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), gastrite, enterite, enterocolite, tuberculose, e outras infecções envolvendo, por exemplo, *Yersinia*,

Salmonella, *Clamídia*, *Shigella*, ou espécies de enterobactérias.

[00115] Como usado aqui o termo 'doença(s) autoimune(s)' refere-se ao grupo de doenças incluindo doença das vias aéreas obstrutivas (incluindo condições tais como COPD (doença pulmonar obstrutiva crônica)), psoríase, asma (por exemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por poeira, asma infantil), particularmente asma crônica ou inveterada (por exemplo, asma tardia e hipersensibilidade das vias aéreas), bronquite, incluindo asma brônquica, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla, diabetes melito tipo I e complicações associadas com ela, eczema atópico (dermatite atópica), dermatite de contato e outra dermatite eczematosa, vasculite, doença do intestino inflamatório (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa), aterosclerose e esclerose lateral amiotrófica. Particularmente o termo refere-se a COPD, asma, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito tipo I, vasculite e doença do intestino inflamatório.

[00116] Como usado aqui o termo 'doença(s) endócrinas e/ou metabólicas' refere-se ao grupo de condições envolvendo uma super ou subprodução de certos hormônios do corpo, enquanto distúrbios metabólicos afetam a capacidade do corpo para processar certos nutrientes e vitaminas. Distúrbios endócrinos incluem hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita, doenças da glândula paratireoide, diabetes melito, doenças das glândulas adrenais (incluindo Síndrome de Cushing e doença de Addison), e disfunção ovariana (incluindo síndrome de ovário policístico), entre outros. Alguns exemplos de distúrbios metabólicos incluem fibrose cística, fenilcetonúria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota, e raquitismo.

[00117] Como usado aqui, o termo 'doenças envolvendo dano de funções de célula imune' inclui condições com sintomas, tais como infecções bacterianas e virais e recorrentes e prolongadas, e lenta recuperação. Outros sintomas invisíveis podem ser a incapacidade de ma-

tar parasitas, leveduras e patógenos bacterianos nos intestinos ou em todo o corpo.

[00118] Como usado aqui o termo 'condições neuroinflamatórias' refere-se às doenças ou distúrbios caracterizados por déficits neurológicos abruptos associados com inflamação, desmielinação, e dano axonal, e inclui, porém não é limitado a, condições tais como síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerose múltipla, degeneração axonal, encefalomielite autoimune.

[00119] 'Composto(s) da invenção', e expressões equivalentes, destinam-se a abranger compostos da(s) Fórmula(s) como descrito aqui, cuja expressão inclua os sais farmaceuticamente aceitáveis, e os solvatos, por exemplo, hidratos, e os solvatos dos sais farmaceuticamente aceitáveis onde o contexto então permita. Similarmente, a referência aos intermediários, se ou não eles mesmos são reivindicados, destina-se a abranger seus sais, e solvatos, onde o contexto então permita.

[00120] Quando as faixas são referidas aqui, por exemplo, porém sem limitação, C₁₋₆ alquila, a citação de uma faixa deve ser considerada uma representação de cada membro de referida faixa.

[00121] Outros derivados dos compostos desta invenção têm atividade em tanto seu ácido quanto formas derivadas de ácido, porém na forma sensível ao ácido frequentemente oferecem vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, ou liberação retardada no organismo de mamífero (veja, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Profármacos incluem derivados de ácido bem conhecidos pelos práticos da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do ácido origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto de ácido origem com uma amina substituída ou não substituída, ou anidridos de ácido, ou anidridos mistos. Ésteres alifáticos ou aromáticos simples, amidas e anidridos derivados de grupos acídicos pendentes nos com-

postos desta invenção são profármacos particularmente úteis. Em alguns casos, é desejável preparar profármacos do tipo éster duplo, tais como (acilóxi)alquil ésteres ou ((alcoxycarbonil)óxi)alquilésteres. Particulares tais profármacos são a C₁ a C₈ alquila, e C₆₋₁₀ arila substituída ou não substituída, ésteres dos compostos da invenção.

[00122] Como usado aqui, o termo 'variante isotópico' refere-se a um composto que contém proporções não naturais de isótopos em um ou mais dos átomos que constituem tal composto, por exemplo, um 'variante isotópico' de um composto pode conter um ou mais isótopos não radioativos, tais como, por exemplo, deutério (²H ou D), carbono-13 (¹³C), nitrogênio-15 (¹⁵N), ou similares. Será entendido que, em um composto onde tal substituição isotópica seja feita, os seguintes átomos, onde presentes, podem variar, de modo que, por exemplo, qualquer hidrogênio possa ser ²H/D, qualquer carbono possa ser ¹³C, ou qualquer nitrogênio possa ser ¹⁵N, e que a presença e localização de tais átomos possam ser determinadas dentro da experiência da técnica. Também, a invenção pode incluir a preparação de variantes de isotópicos com radioisótopos, no caso por exemplo, onde os compostos resultantes possam ser usados para estudos de distribuição de tecido de substrato e/ou fármaco. O trítio de isótopos radioativos, isto é ³H, e carbono-14, isto é ¹⁴C, é particularmente útil para este propósito em virtude da sua facilidade de incorporação e meios rápidos de detecção. Também, os compostos podem ser preparados que são substituídos com isótopos de emissão de pósitron, tais como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O e ¹³N, e seriam úteis em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para examinar ocupação de receptor de substrato.

[00123] Todos os variantes isotópicos dos compostos fornecidos aqui, radioativos ou não, destinam-se a ser abrangidos no escopo da invenção.

[00124] Deve ser também entendido que os compostos que têm a

mesma Fórmula molecular, porém diferem na natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou a disposição de seus átomos no espaço são denominados 'isômeros'. Isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados 'estereoisômeros'.

[00125] Estereoisômeros que não são imagens de espelho um do outro são denominados 'diastereômeros' e aqueles que são imagens de espelhos que não se sobrepõem uma da outra, são denominados 'enantiômeros'. Quando um composto tem um centro assimétrico, por exemplo, o mesmo é ligado a quatro diferentes grupos, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de sequenciação R e S de Cahn e Prelog, ou pela maneira em que a molécula gira o plano de luz polarizada e designado como dextrorotatório ou levorotatório (isto é, como isômeros (+) ou (-) respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura do mesmo. A mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada uma 'mistura racêmica'.

[00126] 'Tautômeros' referem-se aos compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura de composto particular, e que variam no deslocamento de átomos de hidrogênio e elétrons. Desse modo, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons π e um átomo (usualmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros porque eles são rapidamente interconvertidos por tratamento com ácido ou base. Outro exemplo de tautomerismo são as formas aci e nitro de fenilnitrometano, que são também formadas por tratamento com ácido ou base.

[00127] Formas tautoméricas podem ser relevantes à realização da reatividade química ideal e atividade biológica de um composto de interesse.

[00128] Os compostos da invenção podem possuir um ou mais cen-

tros assimétricos; tais compostos podem, portanto, ser produzidos como estereoisômeros (R) ou (S) individuais ou como misturas dos mesmos.

[00129] A menos que indicado de outro modo, a descrição ou nomeação de um composto particular na especificação e reivindicações destina-se a incluir tanto enantiômeros individuais quanto misturas, racêmicas ou de outro modo, dos mesmos. Os métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica.

[00130] Será apreciado que os compostos da invenção podem ser metabolizados para produzir metabólitos biologicamente ativos.

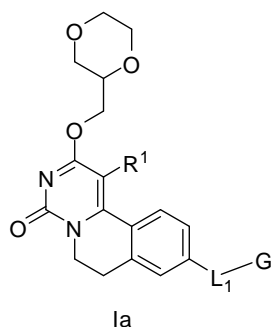
OS COMPOSTOS

[00131] A presente invenção refere-se a novos compostos que antagonizam GPR84 e que podem ser úteis para o tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[00132] A presente invenção also fornece métodos para a produção dos compostos da invenção, composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção e métodos para tratar doenças envolvendo condições inflamatórias (por exemplo, condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas

e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, administrando um composto da invenção. Um composto da invenção é um inibidor de GPR84.

[00133] Consequentemente, em um primeiro aspecto da invenção, um composto da invenção é descrito tendo a Fórmula Ia:



em que

[00134] R^1 é H, Me, ou halo;

[00135] L_1 é ausente ou é -O-, -S-, ou -NR^{4a}-;

[00136] G é

[00137] R^2 ,

[00138] -W-L₂-R², ou

[00139] -W-L₃-R³;

[00140] W é C₁₋₄ alquilenos, C₂₋₄ alquilenos tendo uma ligação dupla, ou C₂₋₄ alquinileno tendo uma ligação tripla;

[00141] L₂ é ausente ou é -O-;

[00142] R^2 é

[00143] H,

[00144] C₁₋₈ alquila, opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de

[00145] o OH,

[00146] o halo,

[00147] o CN,

[00148] o C₁₋₆ alcóxi,

[00149] o C₃₋₇ cicloalquila,

- [00150] o heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O,
- [00151] o heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, e
- [00152] o fenila,
- [00153] C₄₋₇ cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla,
- [00154] 5 a 7 membros heterocicloalquenila compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S,
- [00155] C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁵,
- [00156] heterocicloalquila de 4 a 10 membros compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R⁵,
- [00157] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R⁶, ou
- [00158] C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁶;
- [00159] L₃ é -NR^{4b}-;
- [00160] R³ é
- [00161] C₁₋₄ alquila substituída com
- [00162] o C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁷, ou
- [00163] o heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais R independentemente sele-

cionados dos grupos R^7 ,

[00164] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , ou

[00165] C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 ;

[00166] Cada R^{4a} e R^{4b} é independentemente selecionado de H, C_{1-4} alquila, e C_{3-7} cicloalquila;

[00167] R^5 é oxo ou R^6 ;

[00168] R^6 é

[00169] OH,

[00170] halo,

[00171] $-NO_2$,

[00172] C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,

[00173] C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,

[00174] C_{3-7} cicloalquila,

[00175] $-C(=O)OR^8$,

[00176] $-C(=O)NR^9R^{10}$,

[00177] $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila,

[00178] $-CN$,

[00179] fenila,

[00180] $-O$ -fenila,

[00181] heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, ou

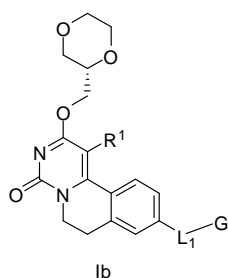
[00182] heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S; opcionalmente substituída por um ou mais independentemente seleciona-

dos C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CN, halo, e $-C(=O)OR^{11}$;

[00183] R^7 é C_{1-4} alquila, ou halo; e

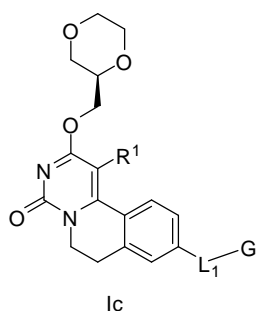
[00184] cada de R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila.

[00185] Em outra modalidade, um composto da invenção é descrito tendo a Fórmula Ib:



em que R^1 , L_1 e G são como previamente descrito.

[00186] Em ainda uma outra modalidade, um composto da invenção é descrito tendo a Fórmula Ic:

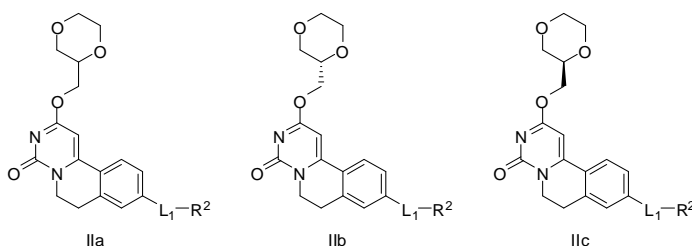


em que R^1 , L_1 e G são como previamente descrito.

[00187] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Ia, Ib ou Ic, em que R^1 é Me, F, ou Cl.

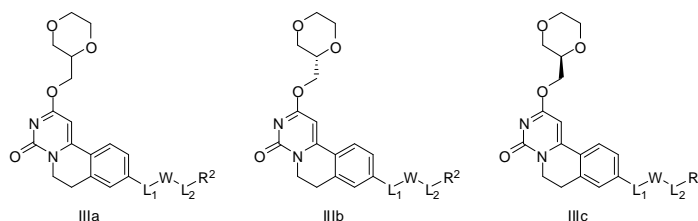
[00188] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Ia, Ib ou Ic, em que R^1 é H.

[00189] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula IIa, IIb, ou IIc:



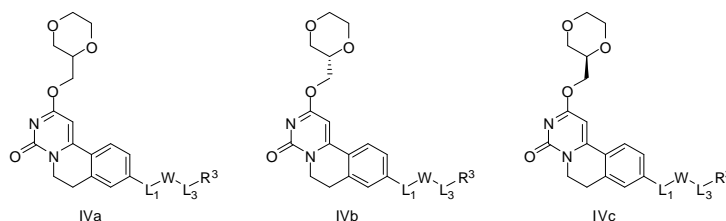
em que L_1 , e R^2 são como previamente descrito.

[00190] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula IIIa, IIIb, ou IIIc:



em que L_1 , W , L_2 , e R^2 são como previamente descrito.

[00191] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula IVa, IVb, ou IVc:



em que L_1 , W , L_3 , e R^3 são como previamente descrito.

[00192] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IVc, em que L_1 é ausente, ou é $-O-$. Em uma modalidade preferida, L_1 é ausente.

[00193] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IVc, em que L_1 é $-NR^{4a}-$, em que R^{4a} é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, R^{4a} é H, Me, Et, ou ciclopropila. Em uma modalidade mais preferida, R^{4a} é H.

[00194] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IVc, em que W é C_{1-4} alquilenos. Em uma modalidade preferida, W é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-CH_2-$. Em outra modalidade mais preferida, W is $-CH_2-CH_2-$.

[00195] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IVc, em que W é C_{2-4} alquenileno tendo uma ligação dupla. Em uma modalidade preferida, W

é $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}=\text{CH}-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$.

[00196] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IVc, em que W é C_{2-4} alquinileno tendo uma ligação tripla. Em uma modalidade preferida, W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$.

[00197] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_2 é ausente. Em outra modalidade, L_2 é $-\text{O}-$.

[00198] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 é ausente ou é $-\text{O}-$, W é C_{1-4} alquilenos; e L_2 e R^2 são como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}_2-$. Em outra modalidade preferida, W is $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

[00199] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 é ausente ou é $-\text{O}-$, W é C_{2-4} alquenileno tendo uma ligação dupla; e L_2 e R^2 são como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}=\text{CH}-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$.

[00200] Em ainda outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 é ausente, W é C_{2-4} alquinileno tendo uma ligação tripla; e L_2 e R^2 são como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$.

[00201] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 e L_2 são ausentes, W é C_{1-4} alquilenos; e R^2 é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-CH_2-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-CH_2-CH_2-$.

[00202] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 e L_2 são ausentes, W é C_{2-4} alquênileno tendo uma ligação dupla; e R^2 é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, ou $-CH=CH-CH_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-CH=CH-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-CH_2-CH=CH-$.

[00203] Em ainda outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, ou IIIa-IIIc, em que L_1 e L_2 são ausentes, W é C_{2-4} alquínileno tendo uma ligação tripla; e R^2 é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, W é $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, ou $-C\equiv C-CH_2-$. Em uma modalidade mais preferida, W é $-C\equiv C-$. Em outra modalidade mais preferida, W é $-CH_2-C\equiv C-$.

[00204] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é H.

[00205] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é C_{1-8} alquila. Em uma modalidade preferida, R^2 é Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, ou *t*-Bu. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é Me, Et, *i*-Pr ou *t*-Bu. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é *t*-Bu.

[00206] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é C_{1-8} alquila substituída por um a três grupos selecionado de OH, halo, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um

a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O), e fenila. Em uma modalidade preferida, R^2 é Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, ou *t*-Bu substituída por um a três grupos selecionado de OH, halo, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O), e fenila. Em outra modalidade preferida, é C_{1-8} alquila substituída por um a três grupos selecionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirralolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e fenila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, ou *t*-Bu substituída por um a três grupos selecionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirralolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila e fenila.

[00207] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é C_{1-8} alquila substituída por um grupo selecionado de OH, halo, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O), e fenila. Em uma modalidade preferida, R^2 é Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, ou *t*-Bu substituída por um grupo selecionado de OH, halo, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente sele-

cionados de N, S, e O), e fenila. Em outra modalidade preferida, é C₁₋₈ alquila substituída por um grupo selecionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirralolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e fenila. Em uma modalidade mais preferida, R² é Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, ou *t*-Bu substituída por um grupo selecionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -O*i*-Pr, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentil, ciclo-hexila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirralolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e fenila. Em uma modalidade mais preferida, R² é -CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH(OH)CH₃, -CH(OH)-C₂H₅, -CH(OH)-C₃H₇, -C(OH)(C₂H₅)₂, -C(OH)H-CH(CH₃)₂, -C(OH)H-CH₂-CH(CH₃)₂, -C(OH)H-C(CH₃)₃, -CH₂-CN, -CH₂-OCH₃, -CH₂-CH₂-OCH₃, -CH(OCH₃)-CH₃, -C(OCH₃)H-CH(CH₃)₂, -CH₂-F, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-ciclopropila, -CH₂-ciclopentil, -CH₂-oxetanila, -CH₂-tetra-hidrofuranila, ou -CH₂-tetra-hidropiranila.

[00208] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R² é C₄₋₇ cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla. Em uma modalidade preferida, R² é ciclo-hexenila.

[00209] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R² é 5 a 7 membros heterocicloalquenila compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S. Em uma modalidade preferida, R² é di-hidropiranila.

[00210] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R² é C₃₋₇ cicloalquila. Em uma modalidade preferida, R² é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclo-hexila. Em uma modalidade mais preferida, R² é ciclopropila.

[00211] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^5 . Em uma modalidade preferida, R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 . Em outra modalidade mais preferida, R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, ou C_{1-6} alquila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, ou C_{1-6} alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é R^6 , e R^6 é selecionado de OH.

[00212] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, em que R^2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O. Em uma modalidade preferida, R^2 é oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, ou dioxanila.

[00213] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, R^2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O substituídos por um a três independentemente selecionados dos grupos R^5 . Em uma modalidade preferida, R^2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O substituídos por um grupo R^5 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O substituídos por um grupo R^5 ,

em que R^5 é selecionado de oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, e C_{1-6} alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, ou dioxanila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, ou dioxanila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é selecionado de oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, e C_{1-6} alquila.

[00214] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O. Em uma modalidade preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila.

[00215] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituídos por um a três independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade preferida, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituídos por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em outra modalidade mais preferida, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi,

-CN, C₃₋₇ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em modalidade mais preferida, R² é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada R⁶ é independentemente selecionado de OH, halo, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila substituída por um ou mais halo, C₁₋₆ alcóxi, -CN, C₃₋₇ cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em outra modalidade mais preferida, R² é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada R⁶ é independentemente selecionado de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, ou fenila. Em outra modalidade mais preferida, R² é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada R⁶ é independentemente selecionado de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, e fenila.

[00216] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, R² é C₆₋₁₀ arila. Em uma modalidade preferida, R² é fenila.

[00217] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-IIIc, R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁶. Em uma modalidade preferida, R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou dois inde-

pendentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é C_{6-10} arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, ou $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é C_{6-10} arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NR^9R^{10}$, e cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila. Em ainda outra modalidade mais preferida, R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, e $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NR^9R^{10}$, e cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila. Em outra modalidade mais preferida R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, e $-NHC(=O)Me$. Em outra modalidade ainda mais preferida R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NH_2$, e $-C(=O)NHMe$.

[00218] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb ou IVc, em que L_3 é $-NR^{4b}$, e R^{4b} é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, R^{4b} é H, Me, Et, ou ciclopropila. Em uma modalidade mais preferida, R^{4a} é H.

[00219] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb ou IVc, em que R^3 é C_1 .

R^4 alquila substituída com C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , ou heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais R independentemente selecionados dos grupos R^7 . Em uma modalidade preferida, R^3 é Me ou Et, cada das quais é substituída com C_{6-10} arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , ou heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais R independentemente selecionados dos grupos R^7 . Em outra modalidade preferida, R^3 é C_{1-4} alquila substituída com fenila, ou piridila, cada das quais é opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 . Em uma modalidade mais preferida, R^3 é C_{1-4} alquila substituída com fenila, ou piridila. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é C_{1-4} alquila substituída com fenila, ou piridila, cada das quais é substituída com Me, Et, F, ou Cl. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é Me ou Et, cada das quais é substituída com fenila, ou piridila. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é Me ou Et, cada das quais é substituída com fenila, ou piridila, cada das quais é substituída com Me, Et, F, ou Cl.

[00220] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb ou IVc, em que R^3 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O. Em uma modalidade preferida, R^3 é piridila.

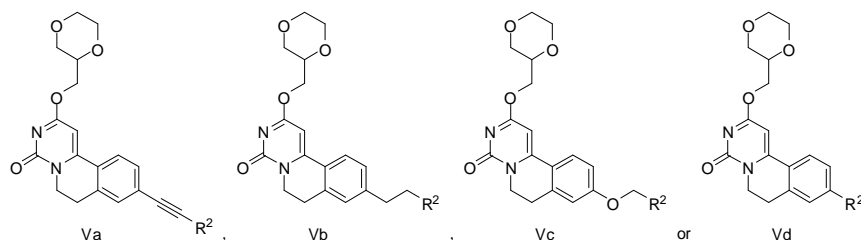
[00221] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb, ou IVc, em que R^3 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por

um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, R^3 é piridila, substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é como previamente descrito. Em outra modalidade preferida, R^3 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é piridila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é piridila substituída por um grupo R^7 selecionado de Me, Et, F, e Cl.

[00222] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb, ou IVc, em que R^3 é C_{6-10} arila. Em uma modalidade preferida, R^3 é fenila.

[00223] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com qualquer uma das fórmulas Ia-Ic, IVa, IVb, ou IVc, em que R^3 é C_{6-10} arila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é como previamente descrito. Em uma modalidade preferida, R^3 é fenila, substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é como previamente descrito. Em outra modalidade preferida, R^3 é C_{6-10} arila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é fenila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^7 , em que cada grupo R^7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl. Em uma modalidade mais preferida, R^3 é fenila substituída por um grupo R^7 selecionado de Me, Et, F, e Cl.

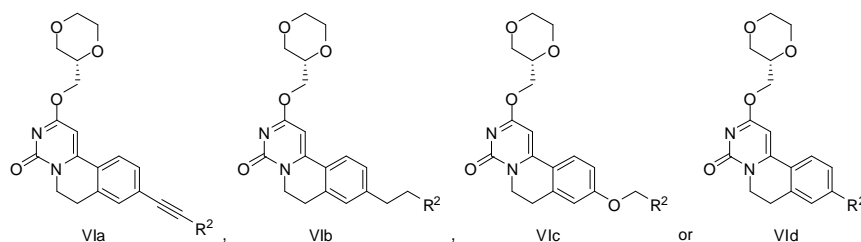
[00224] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va, Vb, Vc ou Vd:



em que R² é como previamente descrito.

[00225] Em outra modalidade, o composto da invenção não é de acordo com a Fórmula Va, Vb, Vc ou Vd.

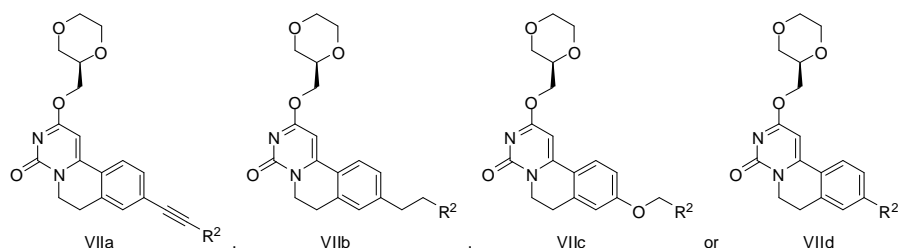
[00226] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIa, VIb, VIc ou VIId:



em que R² é como previamente descrito.

[00227] Em outra modalidade, o composto da invenção não é de acordo com a Fórmula VIa, VIb, VIc ou VIId.

[00228] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula VIIa, VIIb, VIIc ou VIIId:



em que R² é como previamente descrito.

[00229] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, ou VIIb, em que R² é C₃₋₇ cicloalquila. Em uma modalidade preferida, R² é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentil, ou ciclo-hexila. Em uma modalidade mais preferida, R² é ci-

ciclopropila.

[00230] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, ou VIIb, em que R^2 não é C_{3-7} cicloalquila. Em uma modalidade preferida, R^2 não é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentil, ou ciclo-hexila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é ciclopropila.

[00231] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, ou VIIb, em que R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^5 . Em uma modalidade preferida, R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 . Em outra modalidade mais preferida, R^2 é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, ou C_{1-6} alquila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, e C_{1-6} alquila. Em uma outra modalidade mais preferida, R^2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é OH.

[00232] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Va, Vb, VIa, VIb, VIIa, ou VIIb, em que R^2 não é C_{3-7} cicloalquila substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^5 . Em uma modalidade preferida, R^2 não é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 . Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é C_{3-7} cicloalquila substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, e C_{1-6} alquila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é ciclopropila, ciclobutila, ciclopenti-

la ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é selecionado de OH, e C_{1-6} alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada das quais é substituída por um grupo R^5 , em que R^5 é OH.

[00233] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIId, em que R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O. Em uma modalidade preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila.

[00234] Em uma modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIId, em que R^2 não é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O. Em uma modalidade preferida, R^2 não é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila.

[00235] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIId, em que R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade preferida, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em outra modalidade

mais preferida, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi, -CN, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi, -CN, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, e fenila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, -*Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, e fenila.

[00236] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIld, em que R^2 não é hetero-

arila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade preferida, R^2 não é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi, -CN, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi, -CN, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada R^6 é independentemente selecionado

de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, e fenila. Em outra modalidade mais preferida, R² não é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila, cada das quais é substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada R⁶ é independentemente selecionado de OH, F, Cl, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *t*-Bu, -CF₃, -OMe, -OEt, *Oi*-Pr, -CN, ciclopropila, pirrolidinila, morfolinila, piperidinila, e fenila.

[00237] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIld, em que R² é C₆₋₁₀ arila. Em uma modalidade preferida, R² é fenila.

[00238] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc ou Vld, em que R² não é C₆₋₁₀ arila. Em uma modalidade preferida, R² não é fenila.

[00239] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, Vlc, Vld, VIlc ou VIld, em que R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁶. Em uma modalidade preferida, R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶. Em uma modalidade mais preferida, R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada grupo R⁶ é selecionado de halo, CN, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, e -NHC(=O)-C₁₋₄ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R² é C₆₋₁₀ arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶, em que cada grupo R⁶ é selecionado de -C(=O)NR⁹R¹⁰, e cada R⁹ e R¹⁰ é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R² é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R⁶. Em uma modalidade mais preferida, R² é fenila substituída por um ou dois independente-

mente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, e $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NR^9R^{10}$, e cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila. Em outra modalidade mais preferida R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - e $-NHC(=O)Me$. Em outra modalidade mais preferida R^2 é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $C(=O)NH_2$, e $-C(=O)NHMe$.

[00240] Em outra modalidade, o composto da invenção é de acordo com a Fórmula Vc, Vd, VIc, VId, VIIc ou VIId, em que R^2 não é C_{6-10} arila substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade preferida, R^2 não é C_{6-10} arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é C_{6-10} arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, e $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é C_{6-10} arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NR^9R^{10}$, e cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 . Em uma modalidade mais preferida, R^2 não é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de halo, CN, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, e $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila. Em outra modalidade mais preferida, R^2 não é fenila substituí-

da por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $-C(=O)NR^9R^{10}$, e cada R^9 e R^{10} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila. Em outra modalidade mais preferida R^2 não é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de F, Cl, CN, Me, -OMe, -OEt, - e -NHC(=O)Me. Em outra modalidade mais preferida R^2 não é fenila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R^6 , em que cada grupo R^6 é selecionado de $C(=O)NH_2$, e $-C(=O)NHMe$.

[00241] Em uma modalidade, o composto da invenção é selecionado de:

[00242] 9-Alilóxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00243] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00244] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00245] 2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

[00246] 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

[00247] 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

[00248] [2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetoneitrila,

[00249] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00250] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(piridin-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00251] 9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-

pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00252] 9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00253] terc-butil éster de ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico,

[00254] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00255] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00256] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00257] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00258] 9-(5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00259] metilamida de ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carboxílico,

[00260] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pent-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00261] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00262] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00263] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00264] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00265] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00266] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-di-hidro-

- pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00267] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00268] 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
[00269] 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
[00270] N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,
[00271] 9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00272] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletinil)-6,7-
di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00273] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00274] 9-Cicloex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00275] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00276] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00277] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00278] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00279] 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrila,
[00280] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-1-inil)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
[00281] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-pheniletinil)-6,7-di-

- hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00282] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00283] 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
- [00284] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00285] 9-(2-Cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00286] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00287] 9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00288] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00289] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00290] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00291] 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,
- [00292] 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,
- [00293] 9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00294] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00295] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00296] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-

- di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00297] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00298] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00299] 9-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00300] 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carbonitrila,
- [00301] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-isopropóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00302] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00303] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00304] 9-(2,3-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00305] 9-(3-Cloro-2-metóxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00306] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00307] 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrila,
- [00308] 9-(2,5-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00309] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3,4,5,6-tetra-hidrotetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00310] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00311] 9-(2,6-Dimetóxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-

- hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00312] 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrila,
- [00313] 9-terc-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00314] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00315] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00316] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00317] 9-(5-terc-Butil-oxazol-2-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00318] 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00319] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00320] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00321] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00322] 9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00323] 9-Ciclo-hexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00324] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00325] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-hex-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00326] 9-[3-(Benzil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-

- ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00327] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00328] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00329] 9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00330] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00331] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00332] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00333] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00334] 9-(3-Benzilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00335] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00336] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00337] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00338] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00339] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00340] 9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00341] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-

- pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00342] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00343] 2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,
- [00344] 2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,
- [00345] 9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00346] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-ethinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00347] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00348] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00349] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00350] 9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00351] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00352] 9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00353] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00354] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00355] 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00356] 9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-

- hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00357] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00358] 9-Alilóxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00359] 9-Alilóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00360] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00361] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00362] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pentil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00363] 9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00364] 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00365] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00366] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00367] 9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00368] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00369] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00370] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00371] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-etóxi)-6,7-di-

- hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00372] 9-Ciclopropilmetóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00373] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-fluoro-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00374] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-metóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00375] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-etóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00376] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-fluoro-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00377] 9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00378] 9-Ciclo-hexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00379] 9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00380] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00381] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00382] 9-(4,4-Dimetil-pentilóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00383] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00384] 9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00385] 9-Ciclo-hexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00386] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-

- pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00387] 9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00388] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00389] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00390] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00391] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00392] 9-(Ciclo-hexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00393] 9-(Ciclo-hexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00394] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(tetra-hidrotetra-hidropiran-4-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00395] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00396] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00397] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00398] 9-(2,2-Dimetil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00399] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidropiran-4-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00400] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
- [00401] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-

piran-4-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00402] 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00403] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00404] 9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00405] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00406] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00407] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00408] Em uma modalidade, o composto da invenção é selecionado de:

[00409] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00410] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00411] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00412] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00413] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

[00414] 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, e

[00415] 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00416] Em uma modalidade, o composto da invenção é 9-

ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00417] Em outra modalidade, o composto da invenção não é 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00418] Em uma modalidade um composto da invenção não é uma variante isotópica.

[00419] Em um aspecto um composto da invenção está presente como a base livre.

[00420] Em um aspecto um composto da invenção é um sal farmacêuticamente aceitável.

[00421] Em um aspecto um composto da invenção está presente como a base livre ou um sal farmacêuticamente aceitável.

[00422] Em um aspecto um composto da invenção é um solvato.

[00423] Em um aspecto um composto da invenção é um solvato de um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

[00424] Em certos aspectos, a presente invenção fornece profármacos e derivados de um composto da invenção de acordo com a Fórmula acima. Profármacos são derivados de um composto da invenção, que têm grupos metabolicamente cliváveis e tornam-se por solvólise ou sob condições fisiológicas os compostos da invenção, que são farmacêuticamente ativos, *in vivo*. Tais exemplos incluem, porém não estão limitados a, derivados de éster de colina e similares, ésteres de N-alquilmorfolina e similares.

[00425] Outros derivados do compostos desta invenção têm atividade em ambas as suas formas de ácido e derivadas de ácido, porém a forma sensível ao ácido frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido, ou liberação retardada no organismo de mamífero (veja, Bundgard, H. Design of Profármacos, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Profármacos incluem derivados

de ácido bem conhecidos pelos práticos da técnica, tais como, por exemplo, ésteres preparados por reação do ácido origem com um álcool adequado, ou amidas preparadas por reação do composto de ácido origem com uma amina substituída ou não substituída, ou anidridos de ácido, ou anidridos mistos. Ésteres alifáticos ou aromáticos, amidas e anidridos derivados de grupos acídicos pendentes dos compostos desta invenção são profármacos preferidos. Em alguns casos é desejável preparar profármacos do tipo éster duplo, tais como (acilóxi)alquil ésteres ou ((alcoxicarbonil)óxi)alquilésteres. Particularmente úteis são os C₁ a C₈ alquila, C₂-C₈ alquenila, arila, C₇-C₁₂ arila substituída, e C₇-C₁₂ arilalquil ésteres dos compostos da invenção.

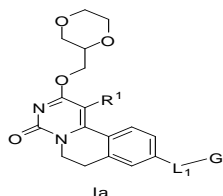
[00426] Enquanto grupos especificados para cada modalidade foram de um modo geral listados acima separadamente, um composto da invenção inclui um em que diversas ou cada modalidade na Fórmula acima, bem como outras fórmulas apresentadas aqui, é selecionado de um ou mais dos membros particulares ou grupos designados respectivamente, para cada variável. Portanto, esta invenção é destinada a incluir todas as combinações de tais modalidades dentro de seu escopo.

[00427] Enquanto grupos especificados para cada modalidade foram de um modo geral listados acima separadamente, um composto da invenção pode ser um para o qual uma ou mais variáveis (por exemplo, grupos R) são selecionadas de uma ou mais modalidades de acordo com qualquer das fórmulas listadas acima. Portanto, a presente invenção é destinada a incluir todas as combinações de variáveis de qualquer das modalidades descritas dentro de seu escopo.

[00428] Alternativamente, a exclusão de uma ou mais das variáveis especificadas de um grupo ou uma modalidade, ou combinações dos mesmos é também contemplada pela presente invenção.

CLÁUSULAS

[00429] 1. Um composto de acordo com a Fórmula Ia:



em que

[00430] R^1 é H, Me, ou halo;

[00431] L_1 é ausente ou é $-O-$, $-S-$, ou $-NR^{4a}-$;

[00432] G é

[00433] R^2 ,

[00434] $-W-L_2-R^2$, ou

[00435] $-W-L_3-R^3$;

[00436] W é C_{1-4} alquilenos, C_{2-4} alquenileno tendo uma ligação dupla, ou C_{2-4} alquinileno tendo uma ligação tripla;

[00437] L_2 é ausente ou é $-O-$;

[00438] R^2 é

[00439] H,

[00440] C_{1-8} alquila, opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de

[00441] o OH,

[00442] o halo,

[00443] o CN,

[00444] o C_{1-6} alcóxi,

[00445] o C_{3-7} cicloalquila,

[00446] o heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O,

[00447] o heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, and

[00448] o fenila,

- [00449] C₄₋₇ cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla,
- [00450] 5 a 7 membros heterocicloalquenila compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S,
- [00451] C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁵,
- [00452] heterocicloalquila de 4 a 10 membros compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R⁵,
- [00453] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R⁶, ou
- [00454] C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁶;
- [00455] L₃ é -NR^{4b}-;
- [00456] R³ é
- [00457] C₁₋₄ alquila substituída com
- [00458] o C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁷, ou
- [00459] o heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais R independentemente selecionados dos grupos R⁷,
- [00460] heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados grupo R⁷, ou
- [00461] C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais inde-

pendentemente selecionados dos grupos R^7 ;

[00462] Each R^{4a} e R^{4b} é independentemente selecionado de H, C_{1-4} alquila, e C_{3-7} cicloalquila;

[00463] R^5 é oxo ou R^6 ;

[00464] R^6 é

[00465] OH,

[00466] halo,

[00467] $-NO_2$,

[00468] C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,

[00469] C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,

[00470] C_{3-7} cicloalquila,

[00471] $-C(=O)OR^8$,

[00472] $-C(=O)NR^9R^{10}$,

[00473] $-NHC(=O)-C_{1-4}$ alquila,

[00474] $-CN$,

[00475] fenila,

[00476] $-O$ -fenila,

[00477] heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, ou

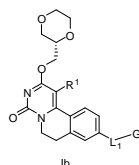
[00478] heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, CN, halo), e $-C(=O)OR^{11}$;

[00479] R^7 é C_{1-4} alquila, ou halo; e

[00480] cada de R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} é independentemente selecionado de H e C_{1-4} alquila,

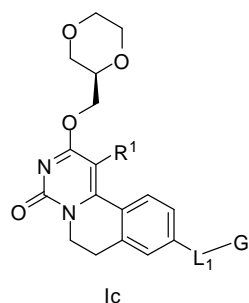
[00481] ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, ou um solvato do sal farmaceuticamente aceitável.

[00482] 2. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula Ib:



em que R¹, L₁ e G são como previamente descrito.

[00483] 3. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula Ic:

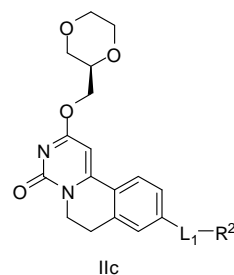
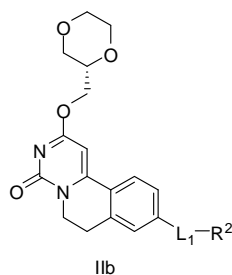
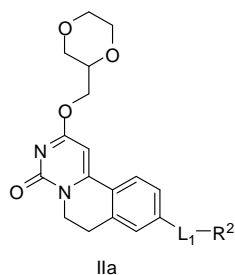


em que R¹, L₁ e G são como previamente descrito.

[00484] 4. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 3, em que R¹ é Me, F, ou Cl.

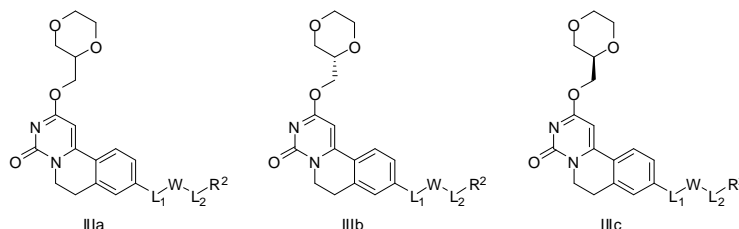
[00485] 5. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 3, em que R¹ é H.

[00486] 6. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1 ou 2, em que o composto é de acordo com a Fórmula IIa, IIb ou IIc:



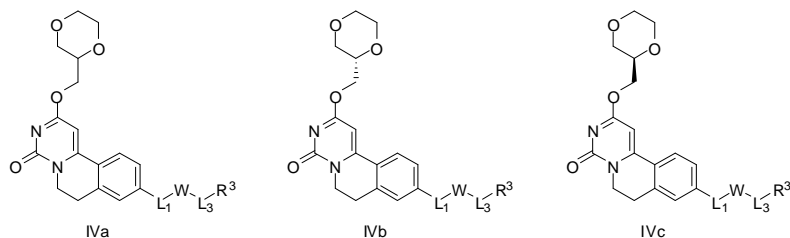
em que L_1 , e R^2 são como descrito na reivindicação 1.

[00487] 7. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1 ou 2, em que o composto é de acordo com a Fórmula IIIa, IIIb, ou IIIc:



em que L_1 , W, L_2 , e R^2 são como previamente descrito.

[00488] 8. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1 ou 2, em que o composto é de acordo com a Fórmula IVa, IVb, ou IVc:



em que L_1 , W, L_3 , e R^3 são como descrito na reivindicação 1.

[00489] 9. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 8, em que L_1 é ausente.

[00490] 10. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 8, em que L_1 é -O-.

[00491] 11. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 8, em que L_1 é -NR_{4a}-, e R_{4a} é H, Me, Et, ou ciclopropila.

[00492] 12. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 8, em que L_1 é -NR_{4a}-, e R_{4a} é H.

[00493] 13. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 7-11, em que W é C1-4 alquilenos.

[00494] 14. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 13, em que W é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[00495] 15. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 14, em que W é $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[00496] 16. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 7-11, em que W é C2-4 alquênileno tendo uma ligação dupla.

[00497] 17. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 16, em que W é $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, ou $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.

[00498] 18. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 17, em que W é $-\text{CH}=\text{CH}-$.

[00499] 19. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 7-11, em que W é C2-4 alquinileno tendo uma ligação tripla.

[00500] 20. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 19, em que W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, ou $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$.

[00501] 21. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 20, em que W é $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

[00502] 22. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, 7, ou 9-21, em que L2 é $-\text{O}-$.

[00503] 23. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, 7, ou 9-21, em que L2 é ausente.

[00504] 24. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, 7, ou 9-21, em que L1 e L2 são ausentes, e W é -CH₂-, -CH₂-CH₂-, ou -CH₂-CH₂-CH₂-.

[00505] 25. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1-5, 7, ou 9-21, em que L1 e L2 são ausentes, e W é -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, ou -CH=CH-CH₂-.

[00506] 26. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1-5, 7, ou 9-21, em que L1 e L2 são ausentes, e W é -C≡C-, -CH₂-C≡C-, ou -C≡C-CH₂-.

[00507] 27. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9-25, em que R₂ é H.

[00508] 28. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9-25, em que R₂ é C₁-8 alquila.

[00509] 29. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 28, em que R₂ é Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, ou t-Bu.

[00510] 30. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9-25, em que R₂ é C₁-8 alquila substituída por um grupo selecionado de OH, halo, CN, C₁-6 alcóxi, C₃-7 cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O), e fenila.

[00511] 31. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9-25, em que R₂ é Me, Et, n-Pr, i-Pr, i-Bu, ou t-Bu, cada das quais é substituída

por um grupo selecionado de OH, halo, CN, C1-6 alcóxi, C3-7 cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O), 5 a 6 membros heteroarila (compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O), e fenila.

[00512] 32. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 30, em que R2 é C1-8 alquila substituída por um grupo selecionado de OH, F, Cl, CN, -OMe, -OEt, -Oi-Pr, ciclopropila, ciclobutila, oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, pirralolila, imidazolila, triazolila, oxazolila, tiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, e fenila.

[00513] 33. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é C4-7 cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla.

[00514] 34. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 33, em que R2 é ciclo-hexenila.

[00515] 35. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é 5 a 7 membros heterocicloalquenila compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S.

[00516] 36. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 35, em que R2 é di-hidropiranila.

[00517] 37. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é C3-7 cicloalquila.

[00518] 38. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é C3-7 cicloalquila substituída por um grupo R5.

[00519] 39. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 38, em que R5 é oxo, ou R6 em que R6 é selecionado de OH, e C1-6 alquila.

[00520] 40. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com as cláusulas 37, 38 ou 39, em que R2 é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[00521] 41. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O.

[00522] 42. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é 4 a 10 membros heterocicloalquila compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O, substituída por um grupo R5.

[00523] 43. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 42, em que R5 é selecionado de oxo, ou R6 em que R6 é selecionado de OH, e C1-6 alquila.

[00524] 44. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 41, 42 ou 43, em que R2 é oxetanila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, ou dioxanila.

[00525] 45. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O.

[00526] 46. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R6.

[00527] 47. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 46, em que cada R6 é independentemente selecionado de OH, halo, C1-6 alquila, C1-6 alquila substituída por um ou mais halo, C1-6 alcóxi, -CN, C3-7 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila.

[00528] 48. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 45, 46 ou 47, em que R2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila.

[00529] 49. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é C6-10 arila.

[00530] 50. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 7, ou 9 a 25, em que R2 é C6-10 arila, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R6.

[00531] 51. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 50, em que R6 é selecionado de halo, CN, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi, -NHC(=O)-C1-4 alquila, e -C(=O)NR9R10, em que cada R9 e R10 é independentemente selecionado de H e C1-4 alquila.

[00532] 52. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 49, 50 ou 51, em que R2 é fenila.

[00533] 53. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que L3 é -NR4b-, e R4b é H, Me, Et, ou ciclopropila.

[00534] 54. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é C1-4 alquila substituída com fenila, ou piridila.

[00535] 55. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é C1-4 alquila substituída com fenila, ou piridila, cada das quais é substituída com Me, Et, F, ou Cl

[00536] 56. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O.

[00537] 57. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R7.

[00538] 58. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 57 em que R7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl.

[00539] 59. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 56, 57, ou 58 em que R3 é piridila.

[00540] 60. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é C6-10 arila.

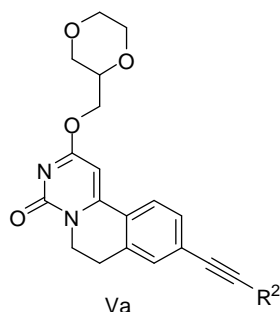
[00541] 61. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das cláusulas 1 a 5, ou 8 a 21, em que R3 é C6-10 arila, substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R7.

[00542] 62. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 61, em que R7 é selecionado de Me, Et, F, e Cl.

[00543] 63. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 60, 61, ou 62, em que R3 é fenila.

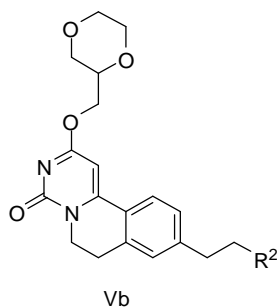
[00544] 64. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula Va:



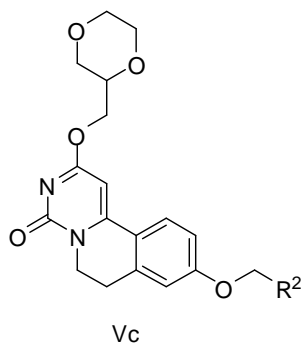
em que R² é como previamente descrito.

[00545] 65. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula Vb:



em que R² é como previamente descrito.

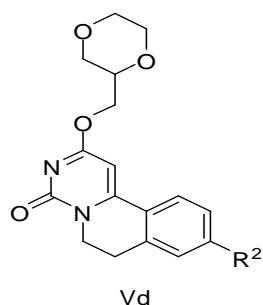
[00546] 66. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula Vc:



em que R² é como previamente descrito.

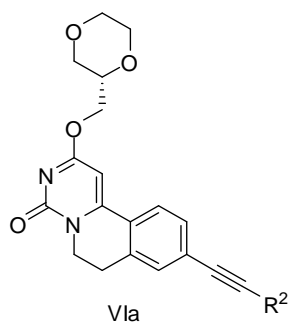
[00547] 67. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo

com a Fórmula Vd:



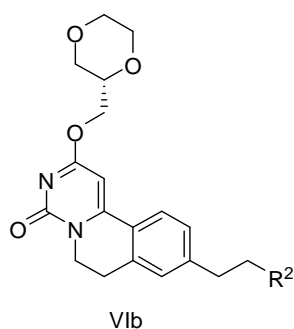
em que R² é como previamente descrito.

[00548] 68. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIa:



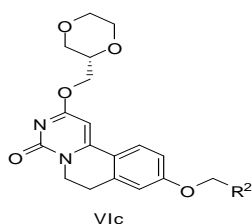
em que R² é como previamente descrito.

[00549] 69. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIb:



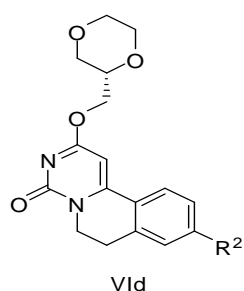
em que R² é como previamente descrito.

[00550] 70. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIc:



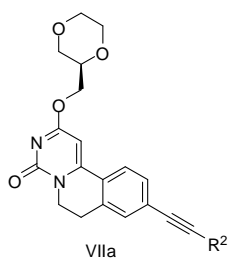
em que R^2 é como previamente descrito.

[00551] 71. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIId:



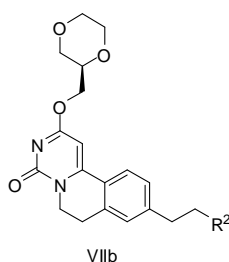
em que R^2 é como previamente descrito.

[00552] 72. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIIa:



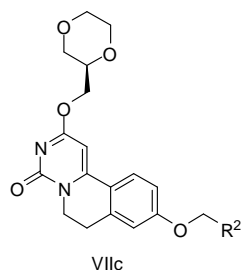
em que R^2 é como previamente descrito.

[00553] 73. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIIb:



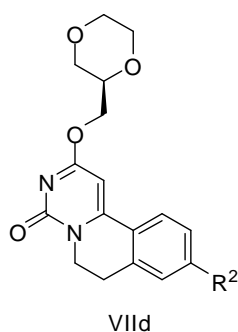
em que R^2 é como previamente descrito.

[00554] 74. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIIc:



em que R^2 é como previamente descrito.

[00555] 75. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é de acordo com a Fórmula VIId:



em que R^2 é como previamente descrito.

[00556] 76. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 64, 65, 68, 69, 72, ou 73, em que R^2 é C3-7 cicloalquila.

[00557] 77. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 64, 65, 68, 69, 72, ou 73, em que R^2 é C3-7 cicloalquila substituída por um grupo R^5 .

[00558] 78. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 77, em que R^5 é oxo, ou R^6 em que R^6 é OH, ou C1-6 alquila.

[00559] 79. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 76, 77 ou 78, em que R^2 é ciclo-

propila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

[00560] 80. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 66, 67, 70, 71, 74, ou 75, em que R2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O.

[00561] 81. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 66, 67, 70, 71, 74, ou 75, em que R2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R6.

[00562] 82. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 81, em que R6 é selecionado de OH, halo, C1-6 alquila, C1-6 alquila substituída por um ou mais halo, C1-6 alcóxi, -CN, C3-7 cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila.

[00563] 83. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 80, 81 ou 82, em que R2 é furanila, tienila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, imidazolila, triazolila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, indanila, ou indazolila.

[00564] 84. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 66, 67, 70, 71, 74, ou 75, em que R2 é C6-10 arila.

[00565] 85. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 66, 67, 70, 71, 74, ou 75, em que R2 é C6-10 arila substituída por um ou dois independentemente selecionados dos grupos R6.

[00566] 86. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 85, em que R6 é selecionado de halo, CN, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi, -NHC(=O)-C1-4 alquila, e -

C(=O)NR₉R₁₀, e cada R₉ e R₁₀ é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila.

[00567] 87. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 84, 85 ou 86, em que R₂ é fenila.

[00568] 88. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto é 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00569] 89. Um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a cláusula 1, em que o composto não é 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00570] Quando empregado como um produto farmacêutico, um composto da invenção é tipicamente administrado na forma de uma composição farmacêutica. Tais composições podem ser preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica e compreendem pelo menos um composto ativo. Geralmente, um composto da invenção é administrado em uma quantidade farmaceuticamente eficaz. A quantidade de um composto realmente administrada tipicamente será determinada por um médico, considerando as relevantes circunstâncias, incluindo a condição a ser tratada, a rotina de administração escolhida, o composto real – administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, a severidade dos sintomas do paciente, e similares.

[00571] As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas por uma variedade de rotinas, incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intra-articular, intravenosa, intramuscular, intranasal e inalação. Dependendo da rotina de liberação pretendida, um composto desta invenção é preferivelmente formulado como composi-

ções injetáveis ou orais ou como pomadas, como loções ou como emplastos, todos para administração transdérmica.

[00572] As composições para administração oral podem tomar a forma de suspensões ou soluções líquidas a granel, ou pós a granel. Mais comumente, entretanto, as composições são apresentadas em formas de dosagem unitária para facilitar a dosagem exata. O termo "formas de dosagem unitária" refere-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente, veículo ou portador farmacologicamente aceitável. Típicas formas de dosagem unitária incluem seringas ou ampolas pré-medidas, pré-carregadas das composições líquidas ou pílulas, comprimidos, cápsulas ou similares no caso de composições sólidas. Em tais composições, um composto da invenção é usualmente um componente menor (de cerca de 0,1 a cerca de 50 % por peso ou preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 40 % por peso) com o restante sendo vários veículos ou portadores e auxiliares de processamento úteis para formar a desejada forma de dosagem.

[00573] Formas líquidas adequadas para administração oral podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão e dispersantes, colorantes, aromatizantes e similares. Formas sólidas podem incluir, por exemplo, quaisquer dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza similar: um aglutinante tais como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tais como amido ou lactose, um agente desintegrante tais como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; a lubrificante tal como estearato de magnésio; um deslizante tal como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante tais como sacarose ou sacarina;

ou um agente aromatizante tais como hortelã-pimenta, salicilato de metila, ou aromatizante de laranja.

[00574] As composições injetáveis são tipicamente baseadas em salina estéril injetável ou salina tamponada por fosfato ou outros veículos injetáveis conhecidos na técnica. Como anteriormente, o composto ativo em tais composições é tipicamente um componente menor, frequentemente sendo de cerca de 0,05 a 10 % por peso com o restante sendo o veículo injetável e similares.

[00575] As composições transdérmicas são tipicamente formuladas como um unguento tópico ou creme contendo o(s) ingrediente(s) ativo(s), geralmente em uma quantidade variando de cerca de 0,01 a cerca de 20 % por peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 20 % por peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 10 % por peso, e mais preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de 15 % por peso. Quando formulados como um unguento, os ingredientes ativos tipicamente serão combinados com uma base de unguento parafínica ou miscível em água. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser formulados em um creme com, por exemplo, uma base de creme óleo-em-água. Tais formulações transdérmicas são bem conhecidas na técnica e geralmente incluem mais ingredientes para realçar a penetração dérmica de estabilidade dos ingredientes ativos ou a formulação. Todos tais ingredientes e formulações transdérmicas conhecidos são incluídos no escopo desta invenção.

[00576] Um composto da invenção pode também ser administrado por um dispositivo transdérmico. Consequentemente, a administração transdérmica pode ser realizada usando um emplastro do reservatório ou tipo de membrana porosa, ou de uma variedade de matriz sólida.

[00577] Os componentes acima descritos para composições administráveis oralmente, injetavelmente ou topicamente são apenas representativos. Outros materiais bem como técnicas de processamento

e similares são estabelecidos na Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Ed., 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia, que é incorporado aqui por referência.

[00578] Um composto da invenção pode também ser administrado em formas de liberação sustentada ou de sistemas de liberação de fármaco de liberação sustentada. Uma descrição de materiais de liberação sustentada representativos pode ser encontrada em Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00579] Os seguintes exemplos de formulação ilustram composições farmacêuticas representativas que podem ser preparadas de acordo com esta invenção. A presente invenção, entretanto, não é limitada as seguintes composições farmacêuticas.

Formulação 1 - Comprimidos

[00580] Um composto da invenção pode ser misturado como um pó seco com um aglutinante de gelatina seco em uma aproximada relação de peso de 1:2. Uma quantidade menor de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura podem ser formada em comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de composto amida ativo por comprimido) em uma prensa de comprimido.

Formulação 2 - Cápsulas

[00581] Um composto da invenção pode ser misturado como um pó seco com um diluente de amido em uma aproximada relação de peso de 1:1. A mistura podem ser carregada em cápsulas de 250 mg (125 mg de composto de amida ativo por cápsula).

Formulação 3 - Líquido

[00582] Um composto da invenção (125 mg), pode ser misturado com sacarose (1,75 g) e goma xantan (4 mg) e a mistura resultante pode ser misturada, passada através de peneira norte-americana de malha N^o 10, e em seguida misturada com uma solução anteriormente preparada de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio

(11:89, 50 mg) em água. Benzoato de sódio (10 mg), sabor, e cor podem ser diluídos com água e adicionados com agitação. Água suficiente pode em seguida ser adicionada com agitação. Água suficiente pode ser em seguida adicionada para produzir um volume total de 5 mL.

Formulação 4 - Comprimidos

[00583] Um composto da invenção pode ser misturado como um pó seco com um aglutinante de gelatina seco em uma aproximada relação de peso de 1:2. Uma quantidade menor de estearato de magnésio pode ser adicionada como um lubrificante. A mistura é formada em comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de composto de amida ativo) em uma prensa de comprimido.

Formulação 5 - Injeção

[00584] Um composto da invenção pode ser dissolvido ou suspenso em um meio aquoso injetável de salina estéril tamponada em uma concentração de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulação 6 - Tópica

[00585] Álcool de estearila (250 g) e um petrolato branco (250 g) podem ser derretidos a cerca de 75 °C e em seguida uma mistura de um composto da invenção (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), sulfato de laurila de sódio (10 g), e propileno glicol (120 g) dissolvidos em água (cerca de 370 g) pode ser adicionada e a mistura resultante podem ser agitada até congelar-se.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

[00586] Um composto da invenção pode ser usado como um agente terapêutico para o tratamento de condições em mamíferos que são causalmente referidas ou atribuíveis à atividade aberrante de GPR84 e/ou expressão de GPR84 aberrante e/ou distribuição de GPR84 aberrante.

[00587] Consequentemente, um composto e composições farmacêuticas da invenção encontram uso como terapêuticos para a profila-

xia e/ou tratamento de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, em mamíferos incluindo seres humanos.

[00588] Consequentemente, em um aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento.

[00589] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento.

[00590] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar um mamífero tendo, ou em risco de ter uma doença descrita aqui. Em um aspecto particular, a presente invenção fornece um método de tratar um mamífero tendo, ou em risco de ter condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, em mamíferos incluindo seres humanos.

[00591] Em um aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias. Em uma modalidade

específica, a condição inflamatória é selecionada de doença do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00592] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de condições inflamatórias. Em uma modalidade específica, a condição inflamatória é selecionada de doença do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00593] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de tratamento e/ou profilaxia de um mamífero suscetível a ou afligido com condições inflamatórias, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas. Em uma modalidade específica, a condição inflamatória é selecionada de doença do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e fibrose pulmonar idiopática (IPF).

[00594] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar um mamífero tendo, ou em risco de ter uma doença selecionada de condições inflamatórias (por exemplo, doenças do intestino inflamatório (IBD), artrite reumatoide, vasculite, doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) e doenças intersticiais pulmonares (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática (IPF))), condições neuroinflamatórias, doenças infecciosas, doenças autoimunes, doenças endócrinas e/ou metabólicas, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune.

[00595] Em um aspecto, a presente invenção fornece o composto

da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de condições neuroinflamatórias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerose múltipla, degeneração axonal, encefalomielite autoimune.

[00596] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de condições neuroinflamatórias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerose múltipla, degeneração axonal, encefalomielite autoimune.

[00597] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de tratamento e/ou profilaxia de um mamífero suscetível a ou afligido com condições neuroinflamatórias, síndrome de Guillain-Barré (GBS), esclerose múltipla, degeneração axonal, encefalomielite autoimune, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas.

[00598] Em um aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doença infecciosa. Em uma modalidade específica, as doenças infecciosas são selecionadas de sepse, septicemia, endotoxemia, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), gastrite, enterite, enterocolite, tuberculose, e outras infecções envolvendo, por exemplo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, espécies de enterobactéria.

[00599] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento

para a profilaxia e/ou tratamento de doença infecciosa. Em uma modalidade específica, as doenças infecciosas são selecionadas de sepse, septicemia, endotoxemia, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), gastrite, enterite, enterocolite, tuberculose, e outras infecções envolvendo, por exemplo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, espécies de enterobactéria.

[00600] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de tratamento e/ou profilaxia de um mamífero suscetível a ou afligido com doença infecciosa, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas. Em uma modalidade específica, as doenças infecciosas são selecionadas de sepse, septicemia, endotoxemia, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), gastrite, enterite, enterocolite, tuberculose, e outras infecções envolvendo, por exemplo, Yersinia, Salmonella, Chlamydia, Shigella, espécies de enterobactéria.

[00601] Em um aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doenças autoimunes, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune. Em uma modalidade específica, as doenças autoimunes e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune são selecionadas de COPD, asma, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito tipo I, vasculite e doença do intestino inflamatório.

[00602] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doenças autoimunes e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune. Em uma modalidade

específica, as doenças autoimunes, e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune são selecionadas de COPD, asma, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito tipo I, vasculite e doença do intestino inflamatório.

[00603] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de tratamento e/ou profilaxia de um mamífero suscetível a ou afligido com doenças autoimunes e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas. Em uma modalidade específica, as doenças autoimunes e/ou doenças envolvendo dano de funções de célula imune são selecionadas de COPD, asma, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito tipo I, vasculite e doença do intestino inflamatório.

[00604] Em um aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doenças endócrinas e/ou metabólicas. Em uma modalidade específica, as doenças endócrinas e/ou metabólicas são selecionadas de hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita, doenças da glândula paratireoide, diabetes melito, doenças das glândulas adrenais (incluindo Síndrome de Cushing e Doença de Addison), disfunção ovariana (incluindo síndrome de ovário policístico), fibrose cística, fenilcetonúria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota, e raquitismo.

[00605] Em outro aspecto, a presente invenção fornece o composto da invenção, ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção para uso na fabricação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doenças endócrinas e/ou metabólicas. Em uma modalidade específica, as doenças endócrinas e/ou metabólicas são selecionadas de hipotireoidismo, hiperplasia adrenal

congenita, doenças da glândula paratireoide, diabetes melito, doenças das glândulas adrenais (incluindo Síndrome de Cushing e Doença de Addison), disfunção ovariana (incluindo síndrome de ovário policístico), fibrose cística, fenilcetonúria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota, e raquitismo.

[00606] Em método adicional de aspectos de tratamento, esta invenção fornece métodos de tratamento e/ou profilaxia de um mamífero suscetível a ou afligido com doenças endócrinas e/ou metabólicas, cujo método compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou uma ou mais das composições farmacêuticas aqui descritas. Em uma modalidade específica, as doenças endócrinas e/ou metabólicas são selecionadas de hipotireoidismo, hiperplasia adrenal congênita, doenças da glândula paratireoide, diabetes melito, doenças das glândulas adrenais (incluindo Síndrome de Cushing e Doença de Addison), disfunção ovariana (incluindo síndrome de ovário policístico), fibrose cística, fenilcetonúria (PKU), diabetes, hiperlipidemia, gota, e raquitismo.

[00607] Como outro aspecto da invenção é fornecido um composto da invenção para uso como um medicamento especialmente no tratamento ou prevenção das condições e doenças acima mencionadas. Também fornecido aqui é o uso do composto na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma das condições e doenças acima mencionadas.

[00608] Um regime particular do presente método compreende a administração a um indivíduo sofrendo de uma condição inflamatória, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção durante um período de tempo suficiente para reduzir o nível de inflamação no indivíduo, e preferivelmente terminar, os processos responsáveis para a referida inflamação. Uma modalidade especial do método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da inven-

ção a um indivíduo sofrendo de ou suscetível ao desenvolvimento da condição inflamatória, durante um período de tempo suficiente para reduzir ou prevenir, respectivamente, inflamação do referido paciente, e preferivelmente terminar, os processos responsáveis para a referida inflamação.

[00609] Níveis de dose de injeção variam de cerca de 0,1 mg/kg/h a pelo menos 10 mg/kg/h, todos a cerca de 1 a cerca de 120 h e especialmente 24 a 96 h. Um bolo de pré-carregamento de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg ou mais pode da mesma forma ser administrado para obter níveis em estado estável adequados. A dose total máxima não é esperada exceder cerca de 2 g/dia para um paciente humano de 40 a 80 kg.

[00610] Doses transdérmicas são geralmente selecionadas para fornecer níveis de sangue similares ou inferiores do que são obtidos usando doses de injeção.

[00611] Quando usado para prevenir o início de uma condição, um composto da invenção será administrado a um paciente em risco de desenvolver a condição, tipicamente na informação e sob a supervisão de um médico, nos níveis de dosagem descritos acima. Pacientes em risco de desenvolver uma condição particular geralmente incluem aqueles que têm uma história familiar da condição, ou aqueles que foram identificados por teste genético ou avaliação a estar ser particularmente suscetível ao desenvolvimento da condição.

[00612] Um composto da invenção pode ser administrado como o agente ativo exclusivo ou pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo outros compostos que demonstram a mesma ou uma atividade terapêutica similar, e que são determinados serem seguros e eficazes para tal administração combinada. Em uma modalidade específica, a co-administração de dois (ou mais)

agentes permite doses significativamente inferiores de cada a ser usado, desse modo reduzindo os efeitos colaterais vistos.

[00613] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de uma condição inflamatória; agentes particulares incluem, porém não estão limitados a, agentes imunorreguladores por exemplo, azatioprina, corticosteroides (por exemplo, prednisolona ou dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, Micofenolato Mofetila, muromonab-CD3 (OKT3, por exemplo, Orthocolone®), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, e piroxicam.

[00614] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de artrite (por exemplo, artrite reumatoide); agentes particulares incluem porém não são limitados a analgésicos, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDS), esteroides, DMARDs sintéticos (por exemplo, porém sem limitação metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, auranofina, aurotiomalato de sódio, penicilamina, cloroquina, hidroxiclороquina, azatioprina, e ciclosporina), e DMARDs biológicos (por exemplo, porém sem limitação Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Rituximabe, Golimumabe, Certolizumabe pegol, Tocilizumabe, bloqueadores de Interleucina 1 e Abatacepte).

[00615] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de doenças autoimunes; agentes particulares incluem porém não são limitados a: glicocorticoides, agentes citostáticos (por exemplo, análogos de purina), agentes de alquilação, (por exemplo, mostardas de nitrogênio (ciclofosfamida), nitrosoureas, compostos de platina, e outros), antimetabólitos (por exemplo, metotrexato, azatioprina e mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por exemplo, dactinomicina antraciclinas, mitomicina C, bleomicina, e mitramicina), anticorpos (por

exemplo, anticorpos monoclonais anti-CD20, anti-CD25 ou anti-CD3 (OTK3), Atgam® e Thymoglobuline®), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferonas (por exemplo, IFN- β), proteínas de ligação de TNF (por exemplo, infliximabe (Remicade™), etanercepte (Enbrel™), ou adalimumabe (Humira™)), micofenolato, Fingolimode, e Mircina.

[00616] Em uma modalidade, um composto da invenção é coadministrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de doenças infecciosas; agentes particulares incluem porém não são limitados a, antibióticos. Em uma modalidade particular, um composto da invenção é coadministrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de infecções de qualquer órgão do corpo humano; agentes particulares incluem porém não são limitados a: aminoglicosídeos, ansamicinas, carbacefem, carbapenens, cefalosporinas, glicopeptídeos, lincosamidas, macrolídeos, monobactams, nitrofuranos, penicilinas, polipeptídeos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclina, agentes antimicobacterianos, bem como cloramfenicol, fosfomicina, linezolida, metronidazol, mupirocina, rifamicina, tianfenicol e tinidazol.

[00617] Em uma modalidade, um composto da invenção é coadministrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de vasculite, agentes particulares incluem porém não são limitados a, esteroides (por exemplo, prednisona, prednisolona), ciclofosfamida e eventualmente antibióticos no caso de infecções cutâneas (por exemplo, cefalexina)

[00618] Em uma modalidade, um composto da invenção é coadministrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de IPF, agentes particulares incluem porém não são limitados a, pirfenidona e bosentan.

[00619] Em uma modalidade, um composto da invenção é co-

administrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de asma e/ou rinite e/ou COPD; agentes particulares incluem porém não são limitados a: agonistas β_2 -adrenoceptores (por exemplo, salbutamol, levalbuterol, terbutalina e bitolterol), epinefrina (inalada ou comprimidos), anticolinérgicos (por exemplo, brometo de ipratrópio), glicocorticoides (oral ou inalado) β_2 -agonistas de longa ação (por exemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol, e albuterol oral de liberação prolongada), combinações de esteroides inalados e broncodilatadores de longa ação (por exemplo, fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrieno e inibidores de síntese (por exemplo, montelucaste, zafirlucaste e zileutona), inibidores de liberação de mediador (por exemplo, cromoglicato e cetotifeno), inibidores de fosfodiesterase-4 (por exemplo, Roflumilaste), reguladores biológicos de resposta ao IgE (por exemplo, omalizumabe), anti-histamínicos (por exemplo, ceterizina, cinarizina, fexofenadina), e vasoconstritores (por exemplo, oximetazolina, xilometazolina, nafazolina e tramazolina).

[00620] Adicionalmente, um composto da invenção pode ser administrado em combinação com terapias emergenciais para asma e/ou COPD, tais terapias incluem administração de oxigênio ou heliox, salbutamol nebulizado ou terbutalina (opcionalmente combinado com um anticolinérgico (por exemplo, ipratrópio), esteroides sistêmicos (orais ou intravenosos, por exemplo, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, ou hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas não específicos, injetados ou inalados (por exemplo, epinefrina, isoetarina, isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV ou nebulizados, por exemplo, glicopirrolato, atropina, ipratrópio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos de inalação que têm um efeito broncodilatador (por exemplo, isoflurano, halotano, enflurano), cetamina, e sulfato de magnésio intravenoso.

[00621] Em uma modalidade, um composto da invenção é coadmi-

nistrado com outro agente terapêutico para o tratamento e/ou prevenção de doença intestinal inflamatório (IBD); agentes particulares incluem porém não são limitados a: glicocorticoides (por exemplo, prednisona, budesonida) modificação de doença sintética, agentes imunomoduladores (por exemplo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina) e modificação de doença biológica, agentes imunomoduladores (infiximabe, adalimumabe, rituximabe, e abatacepte).

[00622] Por coadministração é incluída quaisquer meios de liberar dois ou mais agentes terapêuticos ao paciente como parte do mesmo regime de tratamento, visto que ficará evidente à pessoa versada. Embora os dois ou mais agentes possam ser administrados simultaneamente em uma única formulação, isto não é essencial. Os agentes podem ser administrados em formulações diferentes e em tempos diferentes.

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

Geral

[00623] Um composto da invenção pode ser preparado de materiais de partida facilmente disponíveis usando os seguintes métodos e procedimentos gerais. Será apreciado que onde as condições de processos preferidas ou típicas (isto é, temperaturas de reação, tempos, relações em mol de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo podem da mesma forma ser usadas a menos que outra maneira declarado. Condições de reação ideais podem variar com os reagentes particulares ou solventes usados, porém tais condições podem ser determinadas por alguém versado na técnica por procedimentos de otimização de rotina.

[00624] Adicionalmente, visto que ficará evidente àqueles versados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para prevenir certos grupos funcionais de passar por reações indese-

jadas. A escolha de um grupo protetor adequado para um grupo funcional particular bem como condições adequadas para proteção e desproteção são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, numerosos grupos protetores, e sua introdução e remoção, são descritos em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4th Revised edition edition (2006), e referências citadas-nisto.

[00625] Os seguintes métodos são apresentados com detalhes para a preparação de 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona representativo que foi listado aqui anteriormente. Um composto da invenção pode ser preparadode materiais de partida e reagents conhecidos ou comercialmente disponíveis por alguém versado na técnica da síntese orgânica.

[00626] Todos os reagentes foram de grau comercial e foram usados quando recebido sem outra purificação, a menos que de outra maneira declarado. Solventes anidrosos comercialmente disponíveis foram usadospara reações conduzidas sob atmosfera inerte. Solventes de grau de reagenteforam usados em todos os outros casos, a menos que de outra maneira especificado. Cromatografia de coluna foi realizada em padrão de sílica (30-70 μm).Cromatografia de camada fina foi realizada usando placas de sílica gel 60 F-254 pré-revestidas (espessura 0,25 mm). Espectros de ^1H RMN foram registrados em um Bruker Advance 400 RMN (400 MHz) ou umespectrômetro Bruker Advance 300 RMN (300 MHz). Desvios químicos (δ) para espectros de ^1H RMN são relatados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (δ 0,00) ou o pico de solvente residual apropriado como referência interna. Multiplicidades são dadas como singleto (s), dubleto (d), dubletode dubleto (dd), tripleto (t), quarteto (q), multipletto (m) e amplo (br). Espectros de MS de eletrovaporização foram obtidos em um espectrômetro de LC/MS Waters platformou em um Agilent 1100 Series

LC/MSD. LCMSAnalítica: Colunas usadas, Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7µm, 2,1mm ID x 50mm L ou Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7µm, 2,1mm ID x 30mm L ou Waters XBridge C18 3,5µm, 2,1mm ID x 50mm L. Todos os métodos estão usando gradientes de MeCN/H₂O. MeCN e H₂O contêm 0,1% de Ácido Fórmico ou NH₃(10mM). LCMS-Preparativa: Coluna usada, Waters XBridge Prep C18 5µm ODB 30mm ID x 100mm L. Todos os métodos estão usando gradientes de MeOH/H₂O ou MeCN/H₂O. MeOH, MeCN e H₂O contêm 0,1% de Ácido Fórmico ou 0,1% de Dietilamina. LC quiral analítica: Coluna usada, Chiralpak IA 5µm 250 x 4,6 mm. O aquecimento em micro-ondas foi realizado com um Iniciador Biotage.

Tabela I: Lista de abreviações usadas na seção experimental:

µL	microlitro
AcOH	Ácido acético
Aq.	aquoso
ATP	5'-Trifosfato de Adenosina
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
Boc	terc-Butilóxi-carbonila
Boc ₂ O	Dicarbonato de di-terc-butila
br s	Singleto amplo
Calcd	calculado
Cat.	Quantidade catalítica
D	duplete
Dd	Duplete de duplete
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano

DIAD	Azodicarboxilato de di-isopropila
DIPEA	N,N-di-isopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilssulfóxido
DPBS	Salina tamponada por fosfato de Dulbecco
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrroceno
EtOAc	Acetate de etila
Et ₂ O	Dietil éter
eq.	equivalente
g	grama
GTP□S	5'-O-[gama-tio]trifosfato de guanosina

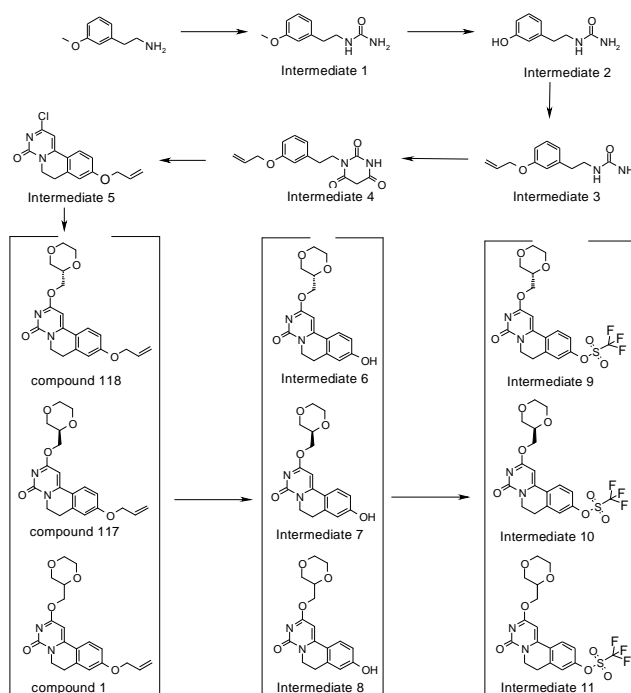
h	hora
H	Heptano
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
<i>i</i> PrOH	isopropanol
<i>i</i> Pr ₂ O	Di-isopropil éter
KHMDS	Hexametildisilazano de potássio
LCMS	Espectrometria de massa de cromatografia líquida
L	Litro
M	multiplete
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrila
MeI	Metil iodide
MEK	Metil etil cetona
Mg	Miligrama
Min	Minuto
mL	mililitro
Mmol	milimole
MS	Espectrometria de massa
MW	Peso molecular
MW (calc)	Peso molecular calculado
MW (obs)	Peso molecular observado
NADP	fosfato de dinucleotídeo de adenina de nicotinamida
NEAA	Aminoácido não essencial
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
RMN	Ressonância magnética nuclear

obsd	observado
Pd(OAc) ₂	Acetate de paládio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetra-cis(trifenilfosfina)paládio(0)
Pd/C	Paládio sobre carbono a 10 %
ppm	Parte por milhão
q	quadrupeto
rpm	Revoluções por minuto
RT	Temperatura ambiente
Rt	Tempo de retenção
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-di- <i>i</i> -propóxi-1,1'-bifenila
s	singleto
SM	Material de partida
spA	Ensaio de proximidade de cintilação
SPE	Extração de fase sólida
STAB	Triacetoxiboroidreto de sódio
t	tripleto
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina

Método Sintético Geral

Intermediários

[00627] Os intermediários para preparar os compostos de acordo com a invenção podem ser produzidos de acordo com os seguintes esquemas.



Legendas: Intermediário; composto

Intermediário 1: [2-(3-metóxi-fenil)-etil]-ureia

[00628] Uma solução de 3-metoxifenetilamina (100 g, 661,3 mmol, 1 eq.), ureia (157,3 g, 2619,0 mmol, 4 eq.), AcOH (36 mL) e HCl aquoso (12 mL) em H₂O (800 mL) foi aquecida sob refluxo durante 5 dias. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, o sólido foi filtrado, lavado com água e secado para produzir o intermediário 1.

[00629] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,82-6,77 (3H, m), 5,10 (1H, br s), 4,52 (2H, br), 3,81 (1H, s), 3,42 (2H, br t), 2,80 (2H, t)

Intermediário 2: [2-(3-hidróxi-fenil)-etil]-ureia

[00630] Uma solução de intermediário 1 (72 g, 370,7 mmol) em HBr concentrado (500 mL) foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura de reação foi trazida para pH básico por adição de NaHCO₃ e ex-

traída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada sob vácuo para fornecer intermediário **2**.

[00631] (^1H , $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm): 7,15 (1H, t), 6,76-6,68 (3H, m), 3,40-3,36 (2H, t), 2,77-2,74 (2H, t)

Intermediário 3: [2-(3-alilóxi-fenil)-etil]-ureia

[00632] A uma solução de intermediário **2** (45 g, 249,7 mmol, 1 eq.) e K_2CO_3 (103,5 g, 749,1 mmol, 3 eq.) em DMF anidroso (300 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado alilbrometo (50,5 mL, 499,4 mmol, 2 eq.). A mistura de reação foi agitada durante 2,5 dias, em seguida DMF foi evaporado até a secura. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com Na_2CO_3 saturado, salmoura, secado sobre MgSO_4 e concentrado sob vácuo para fornecer intermediário **3**.

[00633] (^1H , $\text{MeOD-}d_4$) δ (ppm): 7,24 (1H, t), 6,87-6,81 (3H, m), 6,16-6,06 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,29 (1H, dd), 4,59-4,57 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,80 (2H, t)

Intermediário 4: 1-[2-(3-alilóxi-fenil)-etil]-pirimidina-2,4,6-triona

[00634] Sódio (20,06 g, 872 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em EtOH (1,4 L). Malonato de dietila (132,4 mL, 872 mmol, 1 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 1 h. Intermediário **3** (96 g, 436 mmol, 0,5 eq.) em EtOH (300 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 12 h. A reação foi resfriada para RT, HCl aquoso a 1 N foi adicionado e o precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para fornecer intermediário **4**.

[00635] (^1H , CDCl_3) δ (ppm): 8,40 (1H, br s), 7,25 (1H, t), 6,88-6,82 (3H, m), 6,14-6,04 (1H, m), 5,45 (1H, dd), 5,32 (1H, dd), 4,58-4,56 (2H, m), 4,13 (2H, t), 3,64 (2H, s), 2,92 (2H, t)

[00636] MW (calculado): 288,3; MW (observado): 289,3 (M + 1)

Intermediário 5: 9-alilóxi-2-cloro-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00637] Uma solução de intermediário **4** (20 g, 69,4 mmol, 1 eq.) em

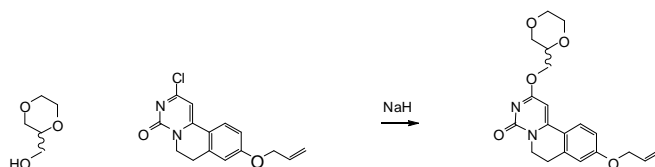
POCl₃ (150 mL) foi agitada a 50°C durante 3 dias. POCl₃ foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em DCM e saciado com NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO₄ e concentrada para fornecer intermediário **5**.

[00638] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,71 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 6,86 (1H, d), 6,71 (1H, s), 6,13-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,67-4,65 (2H, m), 4,27 (2H, t), 3,05 (2H, t)

[00639] MW (calculado): 288,7; MW (observado): 289,3 (M+1)

Métodos gerais

Método geral A:



[00640] A uma solução de NaH (2 eq., 60 % em óleo mineral) em DCM anidro a 0 °C, é adicionado 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (2 eq.) com a quiralidade apropriada, após 15 min, intermediário **5** (1 eq.) é adicionado a 0 °C, e a reação é agitada em RT até a conclusão. NH₄Cl saturado é adicionado à mistura de reação, a camada orgânica é lavada com água, secada sobre MgSO₄ e concentrada. O produto desejado é purificado por cromatografia flash sobre sílica gel.

[00641] 2-Hidroximetil-[1,4]dioxano, (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano e (S) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano são comercialmente disponíveis ou podem facilmente ser preparados [Young Kim e outro; Bioorganic & Medicinal Chemistry 15 (2007) 2667–2679].

Síntese ilustrativa de método geral A:

Composto 118: 9-alióxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00642] Uma solução de (R) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano (56,6 g, 479 mmol, 2 eq.) e NaH (19,9 g, 479 mmol, 2 eq., 60 % em óleo mineral) em DCM anidro (300 mL) foi agitada durante 30 min a 0 °C. Inter-

mediário **5** (69,2 g, 240 mmol, 1 eq.) em solução em DCM anidroso (700 mL) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi agitada durante 2 h. NH₄Cl saturado foi adicionado, a camada orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO₄ e evaporada até a secura. O produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (MeOH/DCM) para fornecer composto **118**.

[00643] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,15-6,03 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,37 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,51-4,39 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,06-3,98 (1H, m), 3,92-3,47 (6H, m), 3,01 (2H, t)

Composto 1: 9-alilóxi-2-(-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00644] Composto **1** foi preparado usando o método geral **A** iniciando de 2-hidroximetil-[1,4]dioxano.

[00645] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,32 (1H, s), 6,11-6,04 (1H, m), 5,47 (1H, dd), 5,35 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,491-4,40 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,02-3,99 (1H, m), 3,90-3,46 (6H, m), 3,00 (2H, t)

[00646] MW (calculado): 370,4; MW (observado): 371,4 (M+1)

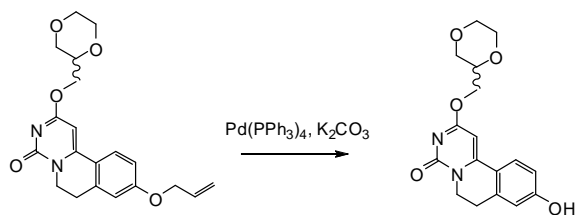
Composto 117: 9-alilóxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00647] Composto **117** foi preparado usando o método geral **A** iniciando de (S) 2-hidroximetil-[1,4]dioxano.

[00648] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 6,31 (1H, s), 6,12-6,04 (1H, m), 5,49 (1H, dd), 5,36 (1H, dd), 4,65-4,63 (2H, m), 4,50-4,42 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,04-4,00 (1H, m), 3,91-3,50 (6H, m), 3,01 (2H, t)

[00649] MW (calculado): 370,4; MW (observado): 371,2 (M+1)

Método geral B:



[00650] A uma suspensão de composto **1**, **117** ou **118** (1 eq.) em uma mistura de DCM/MeOH (1/1) são adicionados K_2CO_3 (2 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 eq.). A mistura de reação é desgaseificada antes de agitar em RT. Após conclusão, água é adicionada à mistura de reação e a camada aquosa é separada. O pH da solução aquosa é ajustado para pH 1 com HCl aquoso a 2 M. O precipitado é filtrado, lavado com água e secado para fornecer intermediário **6**, **7** ou **8**.

Síntese ilustrativa de método geral B:

Intermediário 6: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-hidróxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00651] A uma suspensão de composto **118** (31,15 g, 84,2 mmol, 1 eq.) em uma mistura de DCM/MeOH (1/1, 800 mL) foram adicionados K_2CO_3 (23,2 g, 138,2 mmol, 2 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (4,86 g, 4,21 mmol, 0,05 eq.). A mistura de reação foi agitada em RT durante 2 h. Água (800 mL) foi adicionada, e a camada aquosa foi separada. O pH da solução aquosa é ajustado para pH 1 com HCl aquoso a 2 M. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado para fornecer intermediário **6**.

[00652] (1H , DMSO- d_6) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,25-4,23 (2H, m), 3,99 (2H, t), 3,87-3,75 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 2,91 (2H, t)

[00653] MW (calculado): 330,4; MW (observado): 331,3 (M+1)

Intermediário 7: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-hidróxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00654] Intermediário **7** foi preparado usando o método geral **B** iniciando de composto **117**.

[00655] (1H , DMSO- d_6) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74

(1H, d), 6,44 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m), 3,98 (2H, t), 3,87-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

Intermediário 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-hidróxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[00656] Intermediário **8** foi preparado usando o método geral **B** iniciando de composto **1**.

[00657] (¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,74 (1H, d), 6,45 (1H, s), 4,27-4,20 (2H, m); 3,99 (2H, t), 3,88-3,73 (3H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,52-3,46 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,91 (2H, t)

[00658] MW (calculado): 330,4; MW (observado): 331,0 (M+1)

Método geral C:

[00659] Uma solução de intermediário **6**, **7** ou **8** (1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida) (1,2 eq.) e Et₃N (1,3 eq.) em DCM sob nitrogênio é agitada em RT até a conclusão. A mistura de reação é concentrada e o cru é purificado por cristalização de *i*PrOH para fornecer intermediário **9**, **10** ou **11**.

Síntese ilustrativa de método geral C:

Intermediário 9: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico

[00660] Uma solução de intermediário **6**, (24 g, 72,7 mmol, 1 eq.), N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida) (31,15 g, 87,2 mmol, 1,2 eq.) e Et₃N (13,2 mL, 94,4 mmol, 1,3 eq.) em DCM (700 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio é agitada em RT durante a noite. A mistura de reação é concentrada. O cru é apreendido em *i*PrOH (75 mL) aquecido sob refluxo e resfriado para RT. Após dois dias em RT, o sólido é filtrado e secado para fornecer intermediário **9**.

[00661] (¹H, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,35 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,42 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,06-4,01 (1H, m), 3,89-3,69 (5H, m), 3,52 (1H, m), 3,11 (2H, t)

Intermediário 10: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-

4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico

[00662] Intermediário **10** foi preparado usando o método geral **C** iniciando de intermediário **7**.

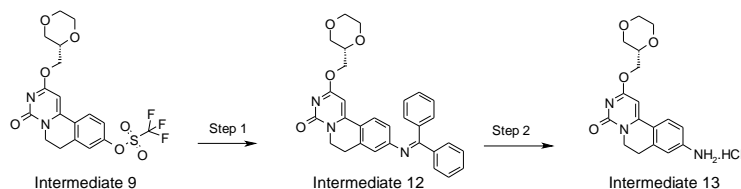
[00663] (^1H , CDCl_3) δ (ppm): 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 6,41 (1H, s), 4,51-4,41 (2H, m), 4,28 (2H, t), 4,05-4,00 (1H, m), 3,91-3,66 (5H, m), 3,52 (1H, t), 3,11 (2H, t)

Intermediário 11: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il éster de ácido trifluoro-metanossulfônico

[00664] Intermediário **11** foi preparado usando o método geral **C** iniciando de intermediário **8**.

[00665] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,21 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,75 (1H, s), 4,28-4,26 (2H, m), 4,04 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,81-3,75 (2H, m), 3,68-3,58 (2H, m), 3,53-3,47 (1H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,10 (t, 2H)

[00666] MW (calculado): 462,4; MW (observado): 463,3 (M+1)



Intermediário 13: cloridrato de 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

Etapa 1: 9-(Benzidrilideno-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 12)

[00667] Uma solução de intermediário **9** (1 g, 2,16 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 mg, 0,11 mmol 0,05 eq.), Cs_2CO_3 (2,11 g, 6,48 mmol, 3 eq.) BINAP (134 mg, 0,21 mmol, 0,1 eq.) e benzofenonimina (587 mg, 3,24 mmol, 1,5 eq.) em tolueno (20 mL) foi aquecida a 150 °C em um micro-ondas durante 45 min. O solvente foi evaporado até a secura e a mistura crua foi apreendida em água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada sob vácuo. 9-

(Benzidrilideno-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona intermediário **12** foi obtido após purificação por cromatografia flash sobre sílica gel e imediatamente usado na etapa seguinte.

Etapa 2: cloridrato de 9-amino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 13)

[00668] A uma solução de intermediário **12** em um mínimo de DCM/Et₂O foi adicionado HCl a 2 N em Et₂O (4 mL). O precipitado foi filtrado e secado para fornecer intermediário **13**.

[00669] (¹H, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,82 (1H, d), 7,45 (3H, br), 6,68 (1H, d), 6,67 (1H, s), 6,51 (1H, s), 4,32 (2H, d), 3,99 (2H, t), 3,90-3,84 (1H, m), 3,82-3,35 (6H, m), 2,88 (2H, t)

[00670] MW (calculado): 329,4; MW (observado): 330,2 (M+1)

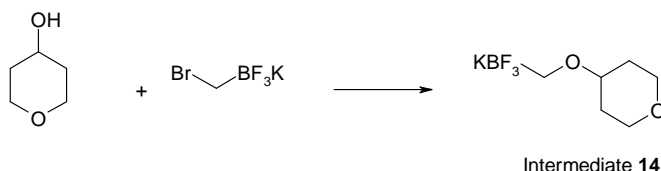
Método geral D:



[00671] O álcool correspondente (2 eq.) é adicionado a uma solução de NaH (2 eq., 60 % em óleo mineral) em THF a 0 °C. A reação é aquecida para RT durante 30 min em seguida resfriada novamente a 0 °C. Metiltrifluoroborato de bromo (1 eq.) é adicionado à reação em uma porção e a mistura é agitada em RT de poucas horas a 3 dias (monitorando por ¹⁹F-RMN). A reação é saciada com uma solução de KHF₂ (1,5 M, 3 eq.) e a mistura é evaporada até a secura. O resíduo é suspenso em acetona, os inorgânicos são filtrados e o filtrado é evaporado até a secura. O resíduo é suspenso em uma quantidade mínima de acetona, Et₂O é adicionado e o produto é obtido por filtração.

Síntese ilustrativa de método geral D:

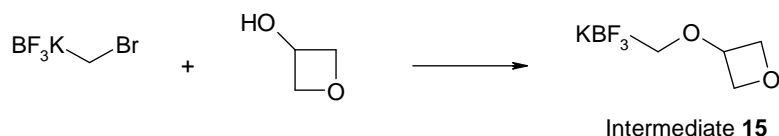
Intermediário 14: trifluoroborato de tetra-hidro-2H-piran-4-ol-metila



[00672] Tetra-hidro-piran-4-ol (152 mg, 1,49 mmol, 2 eq.) foi adicionado a uma solução de NaH (60 mg, 1,49 mmol, 2 eq., 60 % em óleo mineral) em THF (4 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida para RT durante 30 min em seguida resfriada novamente a 0 °C. Metil trifluoroborato de bromo (150 mg, 0,75 mmol, 1 eq.) foi adicionado à reação em uma porção e a mistura foi agitada em RT durante 1 dia (monitorando por ^{19}F -RMN). A reação foi saciada com uma solução de KHF_2 (1,5 mL, 1,5 M, 3 eq.) e a mistura foi evaporada até a secura. O resíduo foi suspenso em acetona, os inorgânicos foram filtrados e o filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo foi suspenso em uma quantidade mínima de acetona (1,5 mL), e Et_2O (6 mL) foi adicionado. Intermediário **14** foi obtido por filtração.

[00673] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,78 (2 H, d), 3,31 - 3,21 (2 H, m), 3,18 - 3,08 (1 H, m), 2,50 - 2,45 (2 H, m), 1,86 - 1,74 (2 H, m), 1,34 - 1,19 (2 H, m)

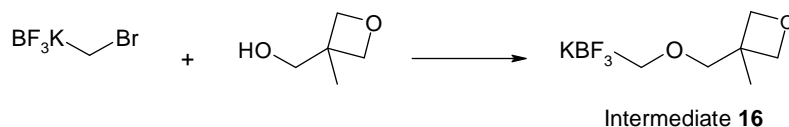
Intermediário 15: 3-óxi-oxetanometiltrifluoroborato de potássio



[00674] Intermediário **15** foi preparado por meio de método geral **D com** oxetan-3-ol (o reagente de trifluoroborato foi recuperado com os inorgânicos em vez do filtrado).

[00675] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,56 (2 H, s), 4,32 (3 H, d), 2,40 (2 H, d)

Intermediário 16: (3-metil-3-metilóxi-oxetano-metiltrifluoroborato de potássio

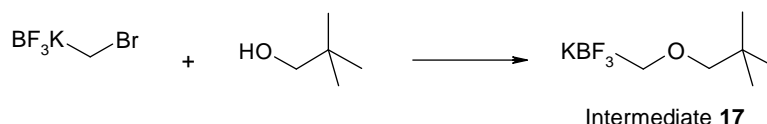


[00676] Intermediário **16** foi preparado por meio de método geral **D com** (3-metiloxetan-3-il)metanol (o reagente de trifluoroborato foi recu-

perado com os inorgânicos em vez do filtrado).

[00677] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,34 (2 H, d), 4,14 (2 H, d), 3,26 (2 H, s), 2,59 - 2,52 (2 H, m), 1,19 (3 H, s)

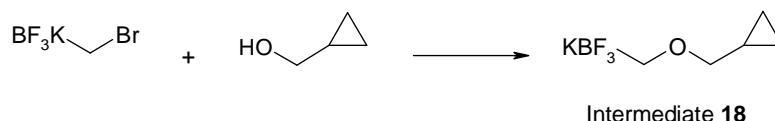
Intermediário 17: 2,2-dimetil-propilóxi-metiltrifluoroborato de potássio



[00678] Intermediário **17** foi preparado por meio de método geral **D** com 2,2-dimetil-propan-1-ol.

[00679] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,88 (2 H, s), 2,51 - 2,45 (2 H, m), 0,83 (9 H, s)

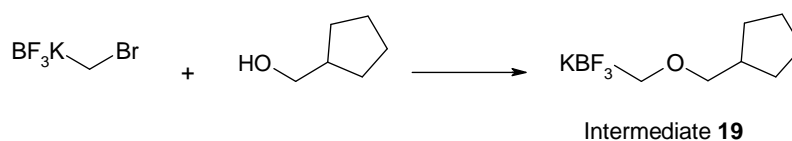
Intermediário 18: ciclopropilmetóxi-metiltrifluoroborato de potássio



[00680] Intermediário **18** foi preparado por meio de método geral **D** com ciclopropil-metanol.

[00681] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,00 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 1,00 - 0,82 (1 H, m), 0,46 - 0,31 (2 H, m), 0,13 - 0,00 (2 H, m)

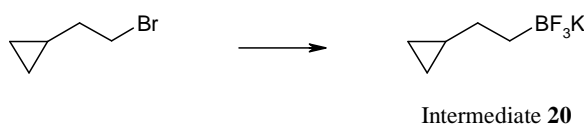
Intermediário 19: ciclopentilmetóxi-metiltrifluoroborato



[00682] Intermediário **19** foi preparado por meio de método geral **D** com ciclopentil-metanol.

[00683] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3,04 (2 H, d), 2,46 (2 H, d), 2,08 - 1,94 (1 H, m), 1,47 (6 H, br. s.), 1,07 - 1,22 (2 H, m)

Intermediário 20: 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potássio

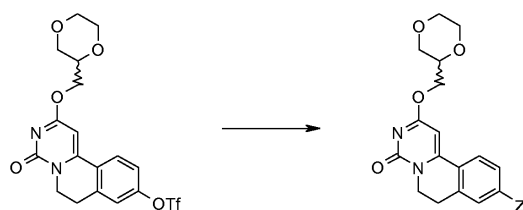


[00684] Um frasco de base redonda, com 2 gargalos equipado com

um condensador de refluxo e um funil de adição foi carregado com Mg (193 mg, 8,05 mmol, 3 eq.) e Et₂O (1 mL) sob N₂. Uma gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro foi adicionada seguida por duas gotas de dibromoetano. Uma vez que as primeiras bolhas apareceram, (2-bromo-etil)-ciclopropano (400 mg, 2,68 mmol, 1 eq.) em Et₂O (5 mL) foi adicionado gota a gota. Após conclusão da adição, a suspensão resultante foi agitada em RT durante 1 h. Em um frasco separado, purgado com N₂, uma solução preparada de B(OMe)₃ (0,45 mL, 4,02 mmol, 1,5 eq.) em THF (6 mL) foi resfriada para -78 °C. A esta solução, a suspensão de brometo de magnésio de 2-ciclopropil-etila foi adicionada gota a gota por meio de uma agulha de extremidade dupla. A mistura foi deixada agitar durante 1 h a -78 °C e em seguida foi aquecida para RT durante 1 h. Após resfriar a mistura para 0 °C, uma solução aquosa saturada de KHF₂ (2,5 mL, 4,5 M, 4,1 eq.) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação foi deixada aquecer para RT. Após 30 min, a solução foi concentrada em vácuo. Os sólidos secados foram triturados com acetona quente e filtrados para remover sais inorgânicos. O filtrado resultante foi concentrado e o resíduo sólido foi triturado com Et₂O. 2-Ciclopropil-etil-trifluoroborato de potássio foi filtrado e secado em vácuo.

[00685] (¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 – 0,92 (2 H, m), 0,66 - 0,53 (1 H, m), 0,27 - 0,21 (2 H, m), 0,067 - 0,07 (2 H, m), -0,117 - 0,17 (2 H, m)

Método geral E:



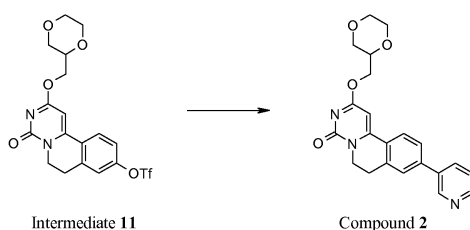
Intermediate 9, 10, 11

[00686] Um frasconete é carregado com intermediário **9**, **10** ou **11** (1 eq.), o apropriado ácido borônico, éster borônico ou trifluoroborato de potássio (4,4 eq.), Cs₂CO₃ (2,6 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (0,05 eq.),

em 1,4-dioxano/H₂O (10/1, v/v), e a mistura é desgaseificada com N₂. O frascote é selado e aquecido a 80 °C. Quando a reação for concluída, o frascote é resfriado para RT e a reação é conduzida ou os voláteis são evaporados sob vácuo. O produto é em seguida obtido após purificação por cromatografia flash sobre sílica gel, TLC preparativa ou HPLC-MS preparativa.

Síntese ilustrativa de método geral E:

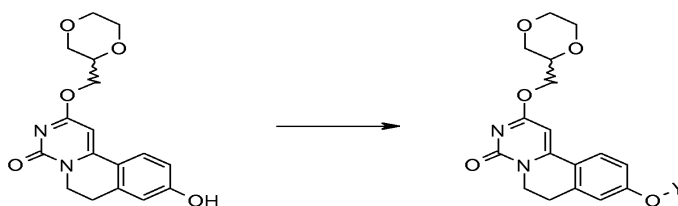
Composto 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[00687] Um frascote foi carregado com intermediário **11** (84 mg, 0,074 mmol, 1 eq.), ácido piridina-3-borônico (40 mg, 0,327 mmol, 4,4 eq.), Cs₂CO₃ (62 mg, 0,190 mmol, 2,6 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (3,3 mg, 0,004 mmol, 0,05 eq.), em 1,4-dioxano (1 mL) e H₂O (0,1 mL), e a mistura foi desgaseificada com N₂. O frascote foi selado e aquecido a 80 °C. Após 1h, o frascote foi resfriado para RT e os voláteis foram evaporados sob vácuo. O resíduo foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo com 7,5 % de MeOH/DCM para fornecer composto **2**.

[00688] (¹H, CDCl₃) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)

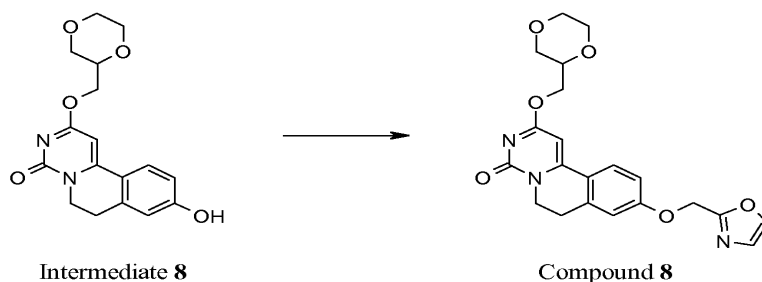
Método geral F:



[00689] Uma solução de intermediário **6**, **7**, ou **8** (1 eq.), o apropriado agente de alquilação (1,5 eq.), K_2CO_3 (2 eq.), KI (1 eq.) em MEK é aquecida a 80 °C. Quando a reação for concluída, os voláteis são evaporados até a secura e o resíduo é purificado por cromatografia flash sobre sílica gel para fornecer o produto desejado.

Síntese ilustrativa de método geral F:

Composto 8: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

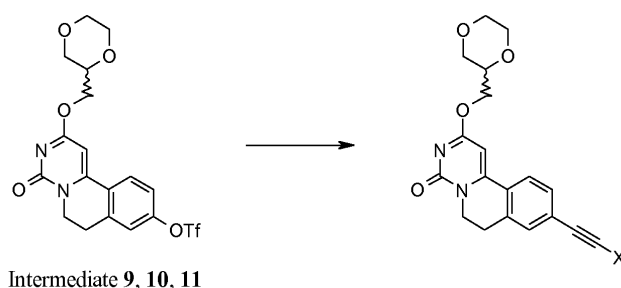


[00690] Uma solução de intermediário **8** (40 mg, 0,12 mmol, 1 eq.), 2-clorometiloxazol (21 mg, 0,18 mmol, 1,5 eq.), K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol, 2 eq.), KI (20 mg, 0,12 mmol, 1 eq.) em MEK (2 mL) foi aquecida a 80 °C durante 16 h. A reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo com 4 % de MeOH/DCM para fornecer composto **8**.

[00691] (1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)

[00692] MW (calculado): 411,4; MW (observado): 412,4 (M+1)

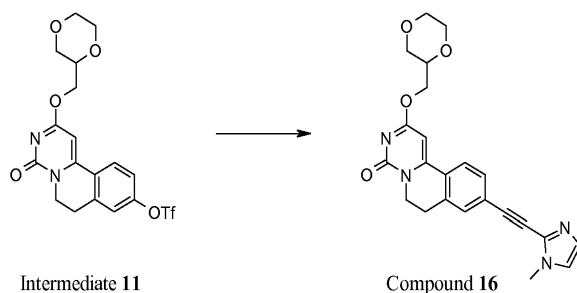
Método geral G:



[00693] Intermediário **9**, **10**, **11** (1 eq.) é dissolvido em DMF, a apropriada alquina (3 eq.) é adicionada seguida por TEA (3,5 eq.), e a mistura é desgaseificada. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (0,05 eq.) é adicionado com CuI (0,2 eq.) e a mistura de reação é aquecida a 80 °C. Quando a reação é levada à conclusão, ela é resfriada para RT e conduzida ou os voláteis são evaporados até a secura. O produto é em seguida obtido após purificação por cromatografia flash sobre sílica gel, TLC preparativa ou HPLC-MS preparativa.

Síntese ilustrativa de método geral G:

Composto 16: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



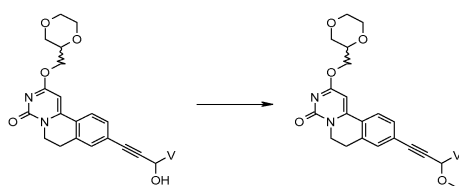
[00694] Intermediário **11** (1,4 g, 3,03 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em DMF (20 mL), 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (0,92 mL, 9,09 mmol, 3 eq.) foi adicionado seguido por TEA (1,48 mL, 10,61 mmol, 3,5 eq.). A mistura foi desgaseificada e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (106 mg, 0,15 mmol, 0,05 eq.) foi adicionado com CuI (115 mg, 0,61 mmol, 0,2 eq.). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 16 h. A reação foi resfriada para RT e saciada com salmoura, a mistura foi em seguida extraída com EtO-Ac. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob vácuo. O produto cru foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica gel.

tografia flash sobre sílica gel, eluindo de 0 a 5 % de MeOH/DCM para fornecer composto **16**.

[00695] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)

[00696] MW (calculado): 418,4; MW (observado): 419,4 (M+1)

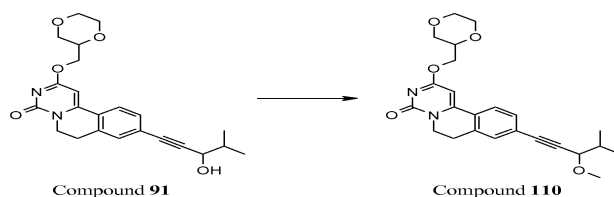
Método geral H:



[00697] tBuOK (3 eq.) é adicionado a uma solução do correspondente álcool acetilênico (1 eq.) em THF, MeI (10 eq.) é em seguida adicionado e a reação é agitada em RT. Quando a reação foi levada à conclusão, a mistura de reação é filtrada e o filtrado é evaporado até a secura. O produto é obtido após purificação por TLC preparativa.

Síntese ilustrativa de método geral H:

Composto 110: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[00698] tBuOK (5,19 mg, 0,046 mmol, 0,95 eq.) foi adicionado a uma solução de composto **90** (20 mg, 0,049 mmol, 1 eq.) em THF (2 mL), MeI (0,030 mL, 0,487 mmol, 10 eq.) foi em seguida adicionado e a reação foi agitada em RT durante 16 h. Mais algum tBuOK (11 mg, 0,097 mmol, 2 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada durante um dia extra. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi evaporado até a secura. O produto cru foi purificado por TLC preparativa eluindo com

2 % de MeOH/DCM para produzir composto **110**.

[00699] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)

[00700] MW (calculado): 424,5; MW (observado): 425,2 (M+1)

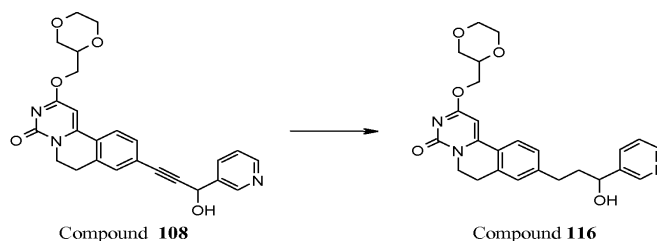
Método geral I:



[00701] Um frascote é carregado com Pd/C (10 % peso/peso) e uma solução da apropriada alquina (1 eq.) em MeOH é adicionada. O sistema é purgado com N₂ antes de ser carregado com H₂ em seguida a reação é agitada em RT até a conclusão. A reação é filtrada através de celita e o filtrado é evaporado até a secura. O produto limpo é obtido após purificação por cromatografia flash sobre sílica gel, TLC preparativa ou HPLC-MS preparativa.

Síntese ilustrativa de método geral I:

Composto 116: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



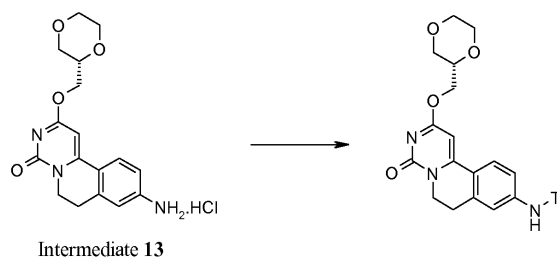
[00702] Um frascote foi carregado com Pd/C (9 mg, 10 % peso/peso) e uma solução de composto **108** (87 mg 0,20 mmol, 1 eq.) em MeOH (10 mL) foi adicionada. O sistema foi purgado com N₂ antes de ser carregado com H₂ em seguida a reação foi agitada durante 16 h

em RT. A reação foi filtrada através de celita e o filtrado foi evaporado até a secura. O produto cru foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer composto **116**.

[00703] (^1H , CDCl_3) δ ppm 8,60 - 8,48 (2 H, m), 7,73 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,30 (1 H, dd), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,77 (1 H, dd), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 2,90 - 2,70 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 2,10 - 1,98 (1 H, m), 1,38 (1 H, t)

[00704] MW (calculado): 449,5; MW (observado): 450,1 (M+1)

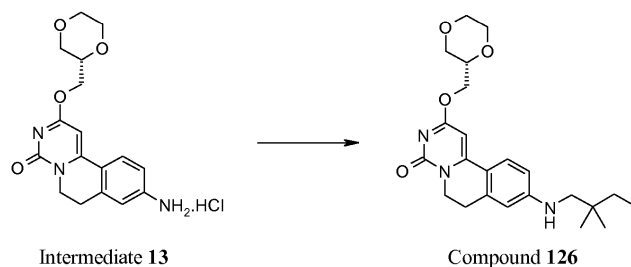
Método geral J:



[00705] Intermediário **13** (1 eq.) é dissolvido em DMF, o apropriado aldeído (4 eq.) é adicionado seguido por KOH (1 eq.). A reação é agitada durante 15 min em RT antes de STAB (10 eq.) ser adicionado, a mistura é em seguida agitada em RT até a conclusão da reação. A mistura é em seguida saciada com salmoura, extraída com EtOAc, a camada orgânica é secada sobre MgSO_4 e evaporada até a secura. Purificação por HPLC-MS preparativa fornece o correspondente produto.

Síntese ilustrativa de método geral J:

Composto 126: 9-(2,2-dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

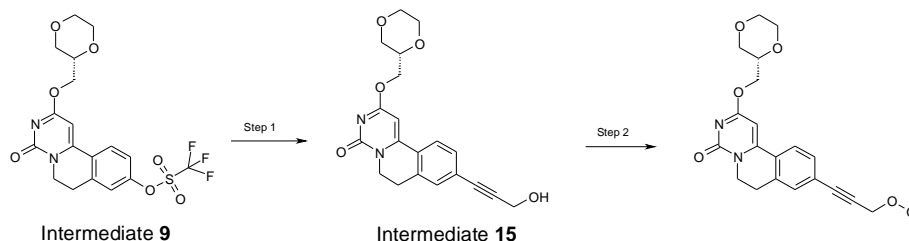


[00706] Intermediário **13** (50 mg, 0,14 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em DMF (2 mL), 2,2-dimetilbutanal (56 mg, 0,56 mmol, 4 eq.) foi adicionado seguido por KOH (8 mg, 0,14 mmol, 1 eq.). A reação foi agitada durante 15 min em RT antes de STAB (297 mg, 1,40 mmol, 10 eq.) ser adicionado, a mistura foi em seguida agitada durante 2 dias em RT. A reação foi saciada com salmoura e a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada até a secura. O produto cru foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer composto **126**.

[00707] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)

[00708] MW (calculado): 413,5; MW (observado): 414,4 (M+1)

Método geral K:



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 15)

[00709] Intermediário **15** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona foi sintetizado por meio de método geral **E** com intermediário **9** e prop-2-in-1-ol.

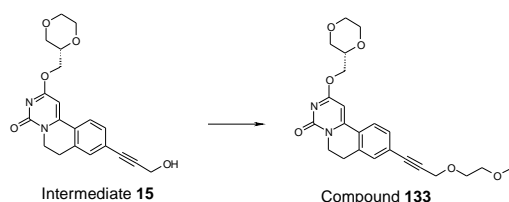
Etapa 2:

[00710] Intermediário **15** (1 eq.) é dissolvido em uma mistura de THF/DMF (1/1), NaH (1,1 eq., 60 % em óleo mineral) é adicionado seguido pelo apropriado agente de alquilação (1 eq.) e a reação é agitada a 70 °C. Quando a reação foi levada à conclusão, a mistura é pre-

parada com salmoura e EtOAc, a camada orgânica é secada sobre MgSO_4 e evaporada até a secura. Purificação por HPLC-MS preparativa fornece o correspondente produto.

Síntese ilustrativa de método geral K:

Composto 133: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-metóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

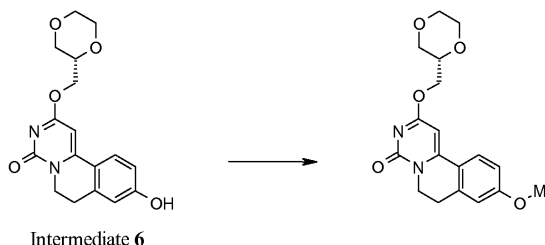


[00711] Intermediário **15** (92 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em uma mistura de THF/DMF (6 mL, 1/1), NaH (11 mg, 0,275 mmol, 1,1 eq., 60 % em óleo mineral) foi adicionado seguido por 1-bromo-2-metóxi-etano (35 mg, 0,25 mmol, 1 eq.) e a reação foi agitada em RT durante 16 h, em seguida a 70 °C durante 1 dia. A mistura foi preparada com salmoura e EtOAc, a camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 e evaporada até a secura. O produto cru foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer composto **133**.

[00712] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)

[00713] MW (calculado): 426,5; MW (observado): 427,4 ($\text{M}+1$)

Método geral L:

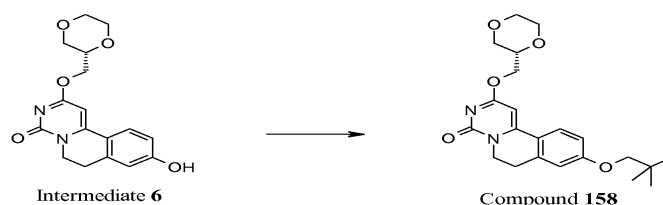


[00714] A uma solução de tBuOK (2,2 eq.) em DMF é adicionada gota a gota uma solução de intermediário **6** (1 eq.) em DMF a 0 °C e a mistura é agitada durante 1 h. Uma solução do apropriado agente de

alquilação (10 eq.) em DMF é adicionada gota a gota à solução anterior a 0 °C, em seguida a reação é agitada a 80 °C. Quando a reação foi levada à conclusão, a mistura é resfriada para RT, saciada com água, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄ e evaporadas até a secura. O produto é isolado por purificação por TLC preparativa.

Síntese ilustrativa de método geral L:

Composto 158: 9-(2,2-dimetil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Compostos da invenção

[00718] Os compostos de acordo com a invenção podem ser produzidos como descrito abaixo.

[00719] **Composto 1:** 9-Alilóxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00720] Síntese totalmente descrita acima.

[00721] **Composto 2:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00722] Síntese totalmente descrita acima.

[00723] **Composto 3:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-il-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00724] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido piridina-4-borônico.

[00725] **Composto 4:** 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila.

[00726] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-cianofenilborônico.

[00727] **Composto 5:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila.

[00728] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-cianofenilborônico.

[00729] **Composto 6:** 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila.

[00730] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 4-cianofenilborônico.

[00731] **Composto 7:** [2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrila.

[00732] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e bromo-acetonitrila, KI não foi usado no experimento.

[00733] **Composto 8:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00734] Síntese totalmente descrita acima.

[00735] **Composto 9:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(piridin-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00736] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e cloridrato de piridin-2-il-metanol.

[00737] **Composto 10:** 9-(3,5-dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00738] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3,5-diclorofenilborônico.

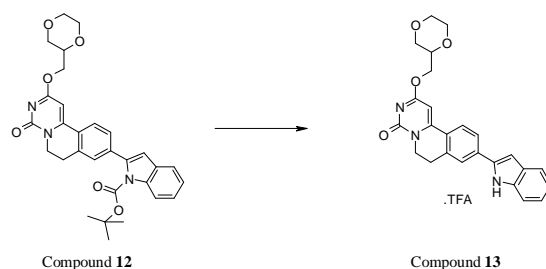
[00739] **Composto 11:** 9-benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00740] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 1-benzofuran-2-ilborônico.

[00741] **Composto 12:** terc-butil éster de ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indole-1-carboxílico.

[00742] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilborônico.

[00743] **Composto 13:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



como um sal de TFA.

[00745] (^1H DMSO- d_6) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)

[00746] MW (calculado): 429,5 MW (observado): 430,5 (M+1)

[00747] **Composto 14:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00748] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-metóxi-5-piridinaborônico.

[00749] **Composto 15:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00750] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-(trifluorometil)piridina-5-borônico.

[00751] **Composto 16:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00752] Síntese totalmente descrita acima.

[00753] **Composto 17:** 9-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00754] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 5-(terc-butil)-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

[00755] **Composto 18:** metilamida de ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carboxílico.

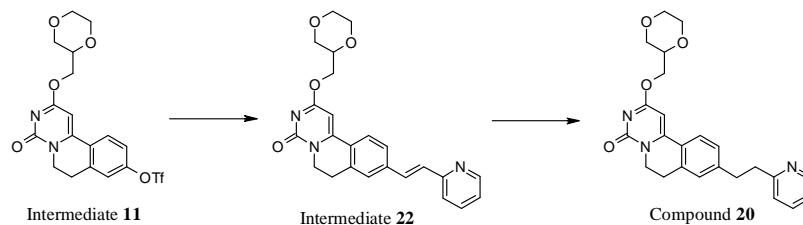
[00756] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 2-(N-metilaminocarbonil)piridina-5-borônico.

[00757] **Composto 19:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-pent-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00758] Este composto é preparado por meio do método geral **G**

usando intermediário **11** e pent-1-ino.

[00759] **Composto 20:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermediário **22**).

[00760] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário **11** (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0,014 mL, 0,13 mmol, 1,2 eq.), (DPPF)PdCl₂.DCM (4,4 mg, 0,0054 mmol, 0,05 eq.) e TEA (0,03 mL, 0,22 mmol, 2 eq.) sob N₂ em seguida o frasco foi desgaseificado. DMF (2 mL) foi em seguida adicionado e a reação foi agitada a 100 °C durante 16 h. A reação foi resfriada para RT e evaporada até a secura, o resíduo foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 0 a 3 % de MeOH/DCM fornecendo intermediário **22** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-((E)-2-piridin-2-il-vinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00761] (¹H, CDCl₃) δ ppm 8,66 - 8,59 (1 H, m), 7,74 - 7,53 (4 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,39 (1 H, d), 7,30 - 7,15 (2 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,53 - 3,42 (1 H, m), 3,03 (2 H, m)

[00762] MW (calculado): 417,5; MW (observado): 418,4 (M+1)

Etapa 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto **20**).

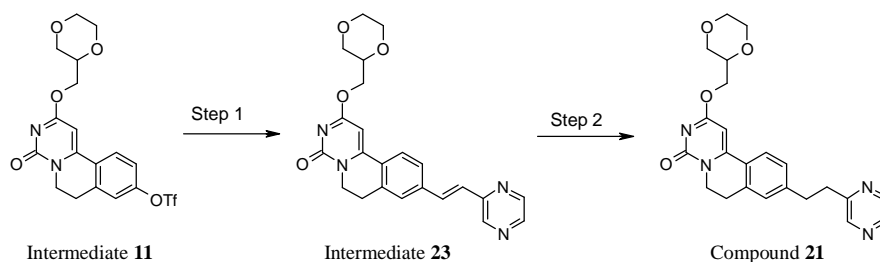
[00763] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário **22** (45 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), PtO₂ (6 mg, 0,025 mmol, 0,23 eq.) e THF (2 mL) foi adicionado. O sistema foi purgado com N₂ antes de ser carregado com H₂ em seguida a reação foi agitada durante 16 h em

RT. A mistura de reação foi filtrada através de um cartucho de guani-
dina de SPE e o solvente foi evaporado até a secura. O produto cru foi
purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 1 a 10 %
de MeOH/DCM para fornecer composto **20**.

[00764] (^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22
(1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 -
4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd),
3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)

[00765] MW (calculado): 419,5; MW (observado): 420,5 (M+1)

[00766] **Composto 21:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirazin-2-il-
etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-((E)-2-pirazin-2-il-vinil)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermediário **23**).

[00767] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário
11 (50 mg, 0,11 mmol, 1 eq.), 2-vinil-piridina (0,014 mL, 0,13 mmol, 1,2
eq.), (DPPF) $\text{PdCl}_2 \cdot \text{DCM}$ (4,4 mg, 0,0054 mmol, 0,05 eq.) e TEA (0,03
mL, 0,22 mmol, 2 eq.) sob N_2 em seguida o frasco foi desgaseificado.
DMF (2 mL) foi em seguida adicionado e a reação foi agitada a 100 °C
durante 16 h. A reação foi resfriada para RT e evaporada até a secura,
o resíduo foi em seguida purificado por cromatografia flash sobre sílica
gel, eluindo de 0 a 4 % de MeOH/DCM fornecendo intermediário **23** 2-
([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-((E)-2-pirazin-2-il-vinil)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00768] (^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, m), 8,63 - 8,58 (1 H, m), 8,49
(1 H, m), 7,84 - 7,71 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,31 (1 H, s),
6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,30 - 4,22 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd),

3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, m)

[00769] MW (calculado): 418,5; MW (observado): 419,4 (M+1)

Etapa 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 21).

[00770] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário **23** (38 mg, 0,09 mmol, 1 eq.), PtO₂ (5 mg, 0,021 mmol, 0,23 eq.) e THF (2 mL) foi adicionado. O sistema foi purgado com N₂ antes de ser carregado com H₂ em seguida a reação foi agitada durante 16 h em RT. A mistura de reação foi filtrada através de um cartucho de guani-dina de SPE e o solvente foi evaporado até a secura. O produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 1 a 10 % de MeOH/DCM para fornecer composto **21**.

[00771] (¹H, CDCl₃) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,36 - 4,53 (2 H, m), 4,17 - 4,26 (2 H, m), 3,95 - 4,07 (1 H, m), 3,61 - 3,93 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)

[00772] MW (calculado): 420,5; MW (observado): 421,5 (M+1)

[00773] **Composto 22:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00774] Este composto é preparado por meio do método geral **E** intermediário **11** e usando ácido 5-indolilborônico.

[00775] **Composto 23:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00776] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-metoxifenilborônico.

[00777] **Composto 24:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00778] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 3-metóxi-5-piridinaborônico.

[00779] **Composto 25:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00780] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 1H-indazol-5-borônico.

[00781] **Composto 26:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00782] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 4-metoxifenilborônico.

[00783] **Composto 27:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida.

[00784] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-aminocarbonilfenilborônico.

[00785] **Composto 28:** 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida.

[00786] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-(aminocarbonil)-4-fluorobenzenoborônico.

[00787] **Composto 29:** N-{3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida.

[00788] Este composto é preparado por meio do método geral **E** intermediário **11** e usando ácido 3-acetamidofenilborônico.

[00789] **Composto 30:** 9-ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00790] Este composto é preparado por meio do método geral **G** intermediário **11** e usando etinil-ciclopropano.

[00791] **Composto 31:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00792] Este composto é preparado por meio do método geral **G** intermediário **11** e usando 1-etinil-ciclopentanol.

[00793] **Composto 32:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-

di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00794] Este composto é preparado por meio do método geral **E** intermediário **11** e usando ácido 5-pirimidinilborônico.

[00795] **Composto 33:** 9-cicloex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00796] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido ciclo-hexeno-1-borônico.

[00797] **Composto 34:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00798] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 1-metilindol-5-borônico.

[00799] **Composto 35:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00800] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 6-metilpiridin-3-ilborônico.

[00801] **Composto 36:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00802] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 2-etinil-piridina.

[00803] **Composto 37:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00804] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 3-metóxi-propino.

[00805] **Composto 38:** 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrila.

[00806] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e pent-4-inenitrila.

[00807] **Composto 39:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-

1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00808] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e prop-2-in-1-ol.

[00809] **Composto 40:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-feniletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00810] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 1-etinil-4-metóxi-benzeno.

[00811] **Composto 41:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00812] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 3-etinil-piridina

[00813] **Composto 42:** 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida.

[00814] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 4-(N-metilaminocarbonil)fenilborônico.

[00815] **Composto 43:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00816] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-metoxifenilborônico.

[00817] **Composto 44:** 9-(2-cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00818] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-clorofenilborônico.

[00819] **Composto 45:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00820] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e but-3-in-1-ol.

[00821] **Composto 46:** 9-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00822] Este composto é preparado por meio do método geral **F**

usando intermediário **8** e 3-clorometil-1,5-dimetil-1H-pirazol.

[00823] **Composto 47:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00824] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 3-clorometil-1-metil-1H-pirazol.

[00825] **Composto 48:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00826] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 5-clorometil-3-metil-[1,2,4]oxadiazol.

[00827] **Composto 49:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00828] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 4-morfolinofenilborônico, com CsF como base e DMF como solvente.

[00829] **Composto 50:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida.

[00830] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 5-carbamoil-2-fluorobenzenoborônico, com CsF como base e DMF como solvente.

[00831] **Composto 51:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida.

[00832] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-(aminocarbonil)-5-fluorobenzenoborônico, com CsF como base e DMF como solvente.

[00833] **Composto 52:** 9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00834] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 3,3-dimetil-but-1-ino.

[00835] **Composto 53:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-iletinil-

6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00836] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 4-etinil-piridina.

[00837] **Composto 54:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00838] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 5-clorometil-3-metil-isoxazol.

[00839] **Composto 55:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00840] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 2-metil-but-3-in-2-ol.

[00841] **Composto 56:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00842] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-metóxi-3-piridinil borônico.

[00843] **Composto 57:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00844] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e (cianometil) trifluoroborato de potássio.

[00845] **Composto 58:** 9-(3,6-di-hidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00846] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 3,6-di-hidro-2H-piran-4-borônico.

[00847] **Composto 59:** 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carbonitrila.

[00848] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 2-cianopiridina-5-borônico.

[00849] **Composto 60:** 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-isopropóxi-

piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00850] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 6-isopropoxipiridina-3-borônico.

[00851] **Composto 61:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00852] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 6-etoxipiridina-3-borônico.

[00853] **Composto 62:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00854] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]morfolina.

[00855] **Composto 63:** 9-(2,3-dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00856] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2,3-dimetoxifenilborônico.

[00857] **Composto 64:** 9-(3-cloro-2-metóxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00858] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 3-cloro-2-metoxipiridina-4-borônico.

[00859] **Composto 65:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00860] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 2-metilpiridina-4-borônico.

[00861] **Composto 66:** 3-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrila.

[00862] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 4-cianopiridina-3-

borônico.

[00863] **Composto 67:** 9-(2,5-dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00864] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2,5-dimetoxifenilborônico.

[00865] **Composto 68:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3,4,5,6-tetra-hidrotetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00866] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridinil]piperidina.

[00867] **Composto 69:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00868] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2-etoxipiridina-3-borônico.

[00869] **Composto 70:** 9-(2,6-dimetóxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00870] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ácido 2,6-dimetóxi-3-piridinaborônico.

[00871] **Composto 71:** 4-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrila.

[00872] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 3-cianopiridina-4-borônico.

[00873] **Composto 72:** 9-terc-butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00874] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e terc-butoximetiltrifluoroborato de potássio.

[00875] **Composto 73:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00876] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e 2-(pirrolidin-1-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

[00877] **Composto 74:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00878] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e 2-(1-pirrolidinil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

[00879] **Composto 75:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00880] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 2-clorometil-5-fenil-oxazol.

[00881] **Composto 76:** 9-(5-terc-butil-oxazol-2-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00882] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 5-terc-butil-2-clorometil-oxazol.

[00883] **Composto 77:** 9-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00884] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 3-clorometil-5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol.

[00885] **Composto 78:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00886] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 3-clorometil-5-etil-[1,2,4]oxadiazol.

[00887] **Composto 79:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00888] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 3-clorometil-5-metil-[1,2,4]oxadiazol.

[00889] **Composto 80:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00890] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **8** e 3-clorometil-5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol.

[00891] **Composto 81:** 9-ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00892] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e etinil-ciclopentano.

[00893] **Composto 82:** 9-ciclo-hexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00894] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e etinil-ciclo-hexano.

[00895] **Composto 83:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00896] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 3-metil-but-1-ino.

[00897] **Composto 84:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-hex-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00898] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e hex-1-ino.

[00899] **Composto 85:** 9-[3-(benzil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00900] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e benzil-metil-prop-2-inil-amina.

[00901] **Composto 86:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-onas.

[00902] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 5-metil-hex-1-in-3-ol, com iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00903] **Composto 87:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00904] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e but-3-in-2-ol, com iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00905] **Composto 88:** 9-ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00906] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ciclopropiltrifluoroborato de potássio.

[00907] **Composto 89:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00908] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e pent-1-in-3-ol com iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00909] **Composto 90:** 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00910] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 4-metil-pent-1-in-3-ol com iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00911] **Composto 91:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00912] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 3-etil-pent-1-in-3-ol com iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00913] **Composto 92:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

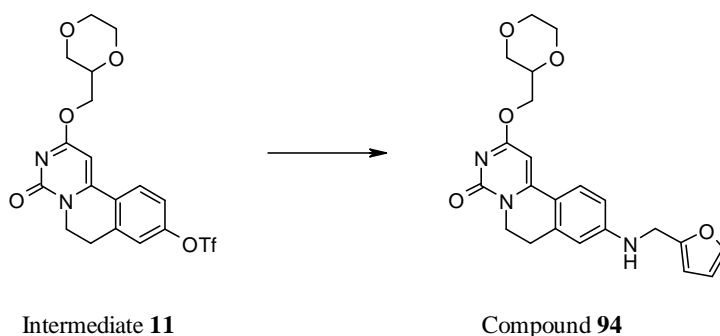
[00914] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 2-fenil-but-3-in-2-ol com Cs_2CO_3 como base e MeCN como solvente sob refluxo.

[00915] **Composto 93:** 9-(3-benzilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-

2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00916] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e benzil-prop-2-inil-amina com Cs_2CO_3 como base e MeCN como solvente sob refluxo.

[00917] **Composto 94**: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[00918] Uma suspensão de intermediário **11** (200 mg, 0,433 mmol, 1 eq.), furan-2-ilmetanamina (0,038 mL, 0,433 mmol, 1 eq.) e Cs_2CO_3 (0,17g, 0,519 mmol, 1,2 eq.) em tolueno (4 mL) foi desgaseificada com Ar durante 30 min antes de BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.) serem adicionados. A reação foi aquecida para 65 °C durante 16 h. A reação foi resfriada para RT, BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.) foram adicionados e a reação foi desgaseificada. A reação foi aquecida para 80 °C durante 1 dia extra. A reação foi resfriada para RT, BINAP (+/-) (16 mg, 0,026 mmol, 0,06 eq.) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,88 mg, 0,017 mmol, 0,04 eq.) foram adicionados e a reação foi desgaseificada. A reação foi aquecida para 80 °C durante 1 dia extra. A reação foi resfriada para RT e diluída com DCM e lavada com KHSO_4 aquoso a 0,5 N. A camada aquosa foi extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e evaporadas até a secura. O produto cru foi purificado por HPLC-MS preparativa [H_2O (98→2): MeCN (2→ 98) / 0,1 % de HCO_2H] para fornecer composto **94**.

[00919] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)

[00920] MW (calculado): 409,4; MW (observado): 410,2 ($\text{M}+1$)

[00921] **Composto 95:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00922] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-borônico.

[00923] **Composto 96:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-il]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00924] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-borônico.

[00925] **Composto 97:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

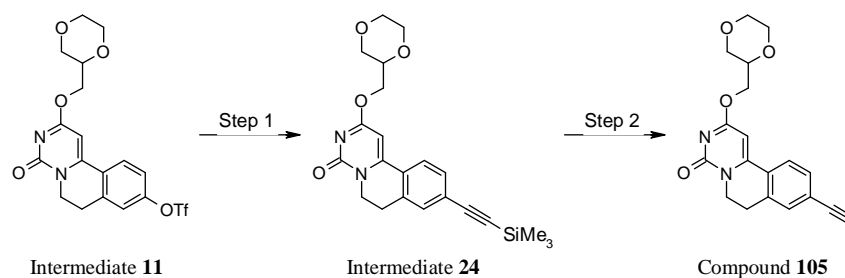
[00926] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 2-metilfurano-5-borônico.

[00927] **Composto 98:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00928] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e hex-1-in-3-ol, Cs_2CO_3 como base e MeCN como solvente sob refluxo.

[00929] **Composto 99:** 9-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00930] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e pinacol éster de ácido 3,5-dimetilpirazol-4-



Etapa 1: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-prop-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário **24**).

[00942] Intermediário **24** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-prop-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona é sintetizado por meio de método geral **E** com intermediário **11** e etinil-trimetil-silano.

[00943] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,66 - 7,61 (1 H, m), 7,47 - 7,43 (1 H, m), 7,42 - 7,38 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,23 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (4 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,02 - 2,97 (1 H, m), 0,27 (7 H, s)

[00944] MW (calculado): 410,5; MW (observado): 411,4 (M+1)

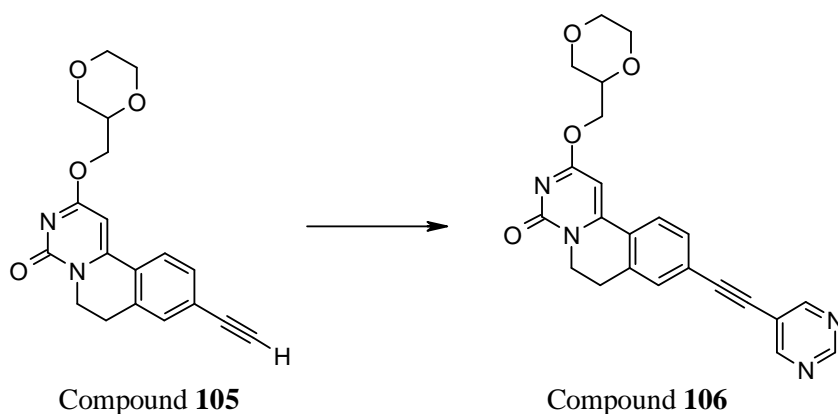
Etapa 2: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-etinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto **105**).

[00945] TBAF (4,06 mL, 4,06 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado gota a gota a uma solução de intermediário **24** (1,39 g, 3,39 mmol, 1 eq.) em THF (40 mL) a 0 °C e a reação foi agitada durante 1 h a 0 °C. A reação foi em seguida evaporada até a secura, e o resíduo foi novamente dissolvido em HCl a 1 N. A fase aquosa foi extraída com DCM, as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob vácuo. O produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 0 a 5 % de MeOH/DCM para fornecer composto **105**.

[00946] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)

[00947] MW (calculado): 330,3; MW (observado): 331

[00948] **Composto 106:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[00949] Composto **105** (50 mg, 0,15 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em DMF (3 mL), 5-bromo-pirimidina (47 mg, 0,30 mmol, 2 eq.) foi adicionado seguido por TEA (0,062 mL, 0,44 mmol, 3 eq.), e a mistura foi desgaseificada. Pd(PPh₃)₃Cl₂ (5 mg, 0,0074 mmol, 0,05 eq.) foi adicionado com CuI (6 mg, 0,029 mmol, 0,2 eq.) e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 16 h. Os voláteis foram evaporados até a secar e o produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 0 a 5 % de MeOH/DCM para fornecer composto **106**.

[00950] **Composto 107:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00951] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e fenil-prop-2-inil-amina com iPr₂NH como base e THF como solvente.

[00952] **Composto 108:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00953] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 1-piridin-3-il-prop-2-in-1-ol.

[00954] **Composto 109:** 9-ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00955] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **11** e ciclopentoximetiltrifluoroborato de potássio.

[00956] **Composto 110:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-

metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00957] Síntese totalmente descrita acima.

[00958] **Composto 111:** 9-ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00959] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **10** e etinil-ciclopropano.

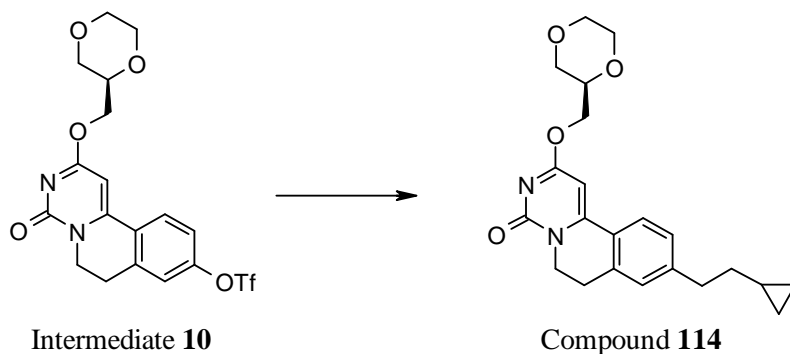
[00960] **Composto 112:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00961] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **9** e 3-metil-but-1-ino.

[00962] **Composto 113:** 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00963] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e 1-prop-2-inil-1H-imidazol.

[00964] **Composto 114:** 9-(2-ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[00965] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário **10** (2 g, 4,33 mmol, 1 eq.), intermediário **20** (1,1 g, 6,5 mmol, 1,5 eq.), K₂CO₃ (1,8 g, 13 mmol, 3 eq.), Pd(OAc)₂ (19 mg, 0,087 mmol, 0,02 eq.), RuPhos (81 mg, 0,173 mmol, 0,04 eq.), tolueno (30 mL) e H₂O (3 mL). A mistura foi desgaseificada com N₂ e foi aquecida a 80 °C durante 16 h. A reação foi resfriada para RT, saciada com salmoura e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada até a secura. O produto cru foi purificado por cromatografia flash

sobre sílica gel, eluindo de 70 a 90 % de EtOAc/H para fornecer composto **114**.

[00966] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)

[00967] MW (calculado): 382,5; MW (observado): 383,4 (M+1)

[00968] **Composto 115:** 9-ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00969] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **10** e ciclopentoximetiltrifluoroborato de potássio.

[00970] **Composto 116:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00971] Síntese totalmente descrita acima.

[00972] **Composto 117:** 9-alilóxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00973] Síntese totalmente descrita acima.

[00974] **Composto 118:** 9-alilóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00975] Síntese totalmente descrita acima.

[00976] **Composto 119:** 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00977] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **10** e intermediário **14**.

[00978] **Composto 120:** 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00979] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **11** e prop-2-in-1-il(piridin-3-ilmetil)amina.

[00980] **Composto 121:** 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-pentil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00981] Este composto é preparado por meio do método geral I usando composto **111**.

[00982] **Composto 122:** 9-ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

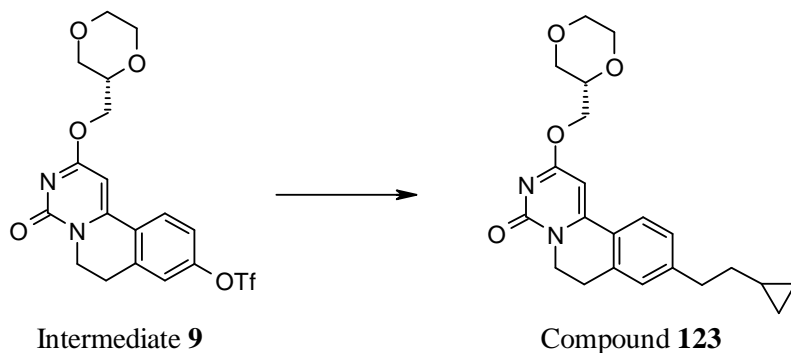
[00983] Intermediário **9** (13,5 g, 29,20 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em DMF degaseificado (1000 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, etinil ciclopropano (3,5 g, 53,00 mmol, 1,8 eq.) foi adicionado seguido por Pd(PPh₃)₃Cl₂ (1,11 g, 1,58 mmol, 0,05 eq.), Cul (1,9 g, 9,98 mmol, 0,34 eq.) e TEA (12,5 mL, 89,7 mmol, 3,1 eq.). A mistura de reação foi agitada 3 h a 80 °C e 15 h em temperatura ambiente. A reação foi concentrada sob vácuo. O produto cru foi em seguida purificado por trituração em *i*PrOH quente para fornecer composto **122**.

[00984] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)

[00985] MW (calculado): 378,4; MW (observado): 379,4

[00986] ee = 98,3 %

[00987] **Composto 123:** 9-(2-ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[00988] Um frasco de base redonda foi carregado com intermediário **9** (2,08 g, 4,51 mmol, 1 eq.), intermediário **20** (1,35 g, 7,67 mmol, 1,7

eq.), K_2CO_3 (1,87 g, 13,53 mmol, 3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,09 mmol, 0,02 eq.), RuPhos (84 mg, 0,18 mmol, 0,04 eq.), tolueno (30 mL) e H_2O (3 mL). A mistura foi desgaseificada com N_2 e foi aquecida a 80 °C durante 1,5 dias. A reação foi resfriada para RT e mais alguns reagentes foram adicionados, 2-ciclopropil-etil-trifluoroborato de potássio (0,3 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0,02 eq.), RuPhos (0,04 eq.), a reação foi desgaseificada e a reação foi aquecida a 80 °C durante 16 h. A reação foi resfriada para RT, saciada com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e evaporada até a secura. O produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 80 a 90 % de EtOAc/H para composto **123**.

[00989] (1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

[00990] MW (calculado): 382,5; MW (observado): 383,4

[00991] **Composto 124:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00992] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9** e intermediário **15**.

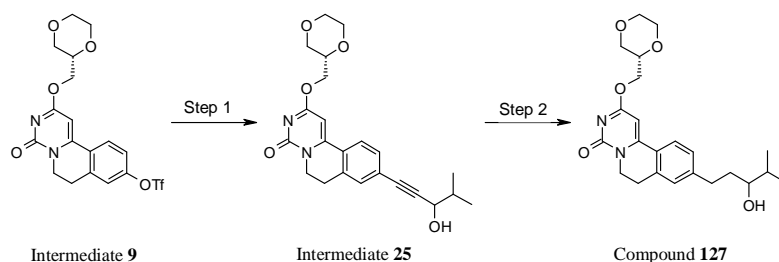
[00993] **Composto 125:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00994] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9** e intermediário **16**.

[00995] **Composto 126:** 9-(2,2-dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[00996] Síntese totalmente descrita acima.

[00997] **Composto 127:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 25)

[00998] Intermediário **25** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9**, 4-metil-pent-1-in-3-ol, iPr_2NH como base e THF como solvente.

[00999] (1H , $CDCl_3$) δ ppm 7,65 - 7,60 (1 H, d), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,37 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,30 (3 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (6 H, m), 3,68 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 2,10 - 1,95 (1 H, m), 1,93 - 1,80 (1 H, m), 1,15 - 1,00 (6 H, m)

[001000] MW (calculado): 410,5; MW (observado): 411,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 127)

[001001] Composto **127** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **25**.

[001002] **Composto 128:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001003] Este composto é preparado por meio do método geral **J** usando intermediário **13** e 2-etil-hexanal.

[001004] **Composto 129:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001005] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **6** e 1-bromo-2-metóxi-etano, KI não foi usado neste experimento.

[001006] **Composto 130:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001007] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **6** e 1-bromo-2-etóxi-etano, KI não foi usado neste experimento.

[001008] **Composto 131:** 9-ciclopropilmetóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001009] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **6** e bromometil-ciclopropano, KI não foi usado neste experimento.

[001010] **Composto 132:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-fluoro-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001011] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **6** e 1-bromo-2-fluoro-etano, KI não foi usado neste experimento.

[001012] **Composto 133:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-metóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001013] Síntese totalmente descrita acima.

[001014] **Composto 134:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-etóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001015] Este composto é preparado por meio do método geral **K** usando intermediário **21** e 1-bromo-2-etóxi-etano.

[001016] **Composto 135:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-fluoro-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001017] Este composto é preparado por meio do método geral **K** usando intermediário **21** e 1-bromo-2-fluoro-etano.

[001018] **Composto 136:** 9-(2,2-dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001019] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9**, em uma mistura de DME/H₂O (2/1), em um micro-ondas a 120 °C durante 20 min e intermediário **17**.

[001020] **Composto 137:** 9-ciclo-hexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-

ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001021] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9** e ciclo-hexiloximetiltrifluoroborato de potássio em uma mistura de DME/H₂O (2/1), em um micro-ondas a 120 °C durante 20 min.

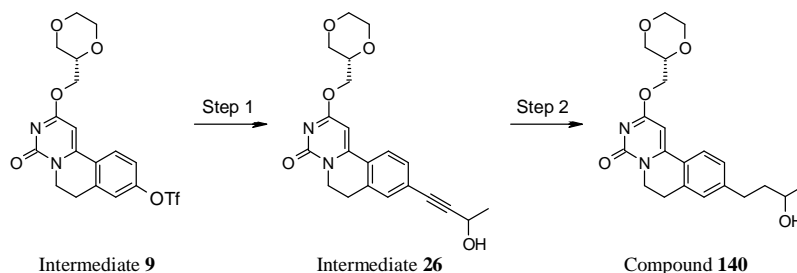
[001022] **Composto 138:** 9-ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001023] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9**, em uma mistura de DME/H₂O (2/1), em um micro-ondas a 120 °C durante 20 min e intermediário **18**.

[001024] **Composto 139:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001025] Este composto é preparado por meio do método geral **F** usando intermediário **6** e 2-bromometil-tetra-hidro-pirano, KI não foi usado neste experimento.

[001026] **Composto 140:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



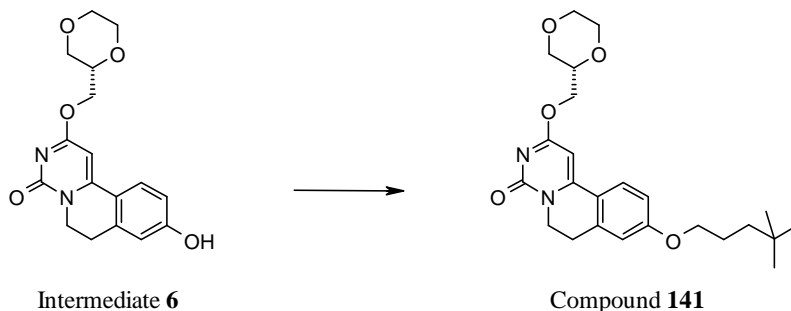
Etapas 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário **26**).

[001027] Intermediário **26** foi preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e but-3-in-2-ol, o produto cru foi usado na etapa seguinte sem caracterização.

[001028] **Etapas 2:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto **140**).

[001029] Composto **140** foi preparado por meio de método geral I usando intermediário **26**.

[001030] **Composto 141:** 9-(4,4-dimetil-pentilóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

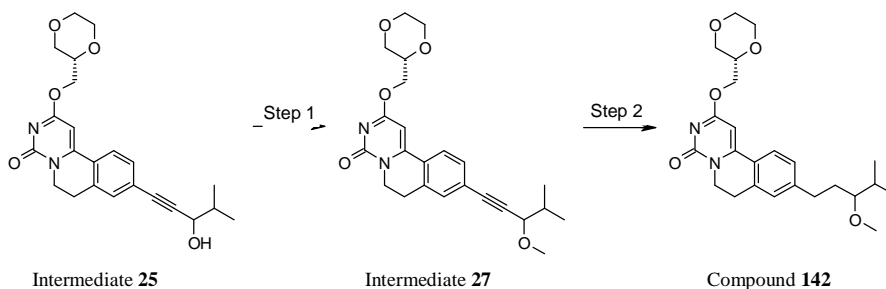


[001031] Intermediário **6** (0,1 g, 0,303 mmol, 1 eq.), 4,4-dimetil-pentan-1-ol (35 mg, 0,303 mmol, 1 eq.) e PPh₃ (95 mg, 0,363 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (5 mL) e a mistura foi des-gaseificada com N₂. DIAD (0,065 mL, 0,333 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada em RT durante 2 h. A mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi purificado por TLC preparativa eluindo com EtOAc para fornecer composto **141**.

[001032] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38- 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)

[001033] MW (calculado): 428,5; MW (observado): 429,2 (M+1)

[001034] **Composto 142:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário **27**)

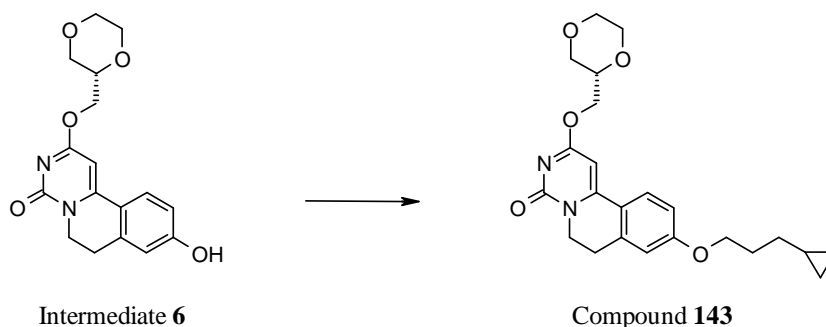
[001035] Intermediário 27 é preparado por meio de método geral H usando intermediário **25**.

[001036] MW (calculado): 424,5; MW (observado): 425,2 (M+1)

Etapas 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 142).

[001037] Composto **142** é preparado por meio de método geral I usando intermediário **27**.

[001038] **Composto 143:** 9-(3-ciclopropil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[001039] Intermediário **6** (2,12 g, 2,42 mmol, 1 eq.), 4,4-dimetil-pentan-1-ol (0,77 g, 7,71 mmol, 1,2 eq.) e PPh₃ (2,02 g, 7,71 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (50 mL) e a mistura foi desgasificada com N₂. DIAD (1,56 mL, 7,71 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada em RT durante 2 h. A mistura de reação foi saciada com salmoura e extraída com EtOAc, a fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada até a secura. Composto **143** foi obtido por purificação por cromatografia flash sobre sílica gel, eluindo de 60 a 100 % de EtOAc/H.

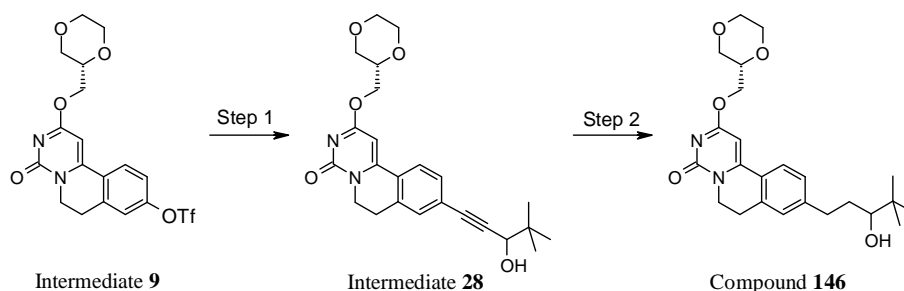
[001040] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)

[001041] MW (calculado): 412,5; MW (observado): 413,5

[001042] **Composto 145:** 9-ciclo-hexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001043] Este composto é preparado por meio do método geral **J** usando intermediário **13** e ciclo-hexanona.

[001044] **Composto 146:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 28).

[001045] Intermediário **28** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9**.

[001046] MW (calculado): 424,5; MW (observado): 425,4 (M+1)

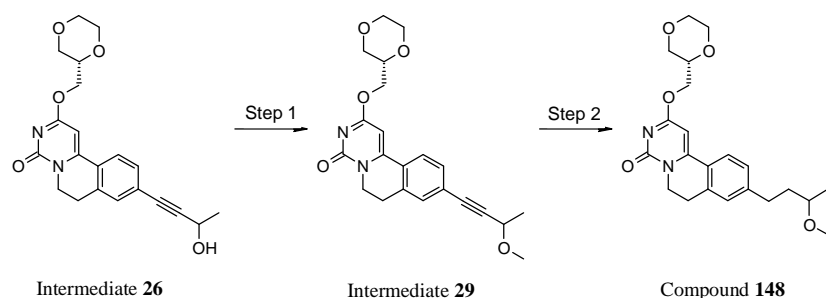
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 146).

[001047] Composto **146** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **28**.

[001048] **Composto 147:** 9-ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001049] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9**, em uma mistura de DME/H₂O (2/1), em um micro-ondas a 120 °C durante 20 min e intermediário **19**.

[001050] **Composto 148:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 29)

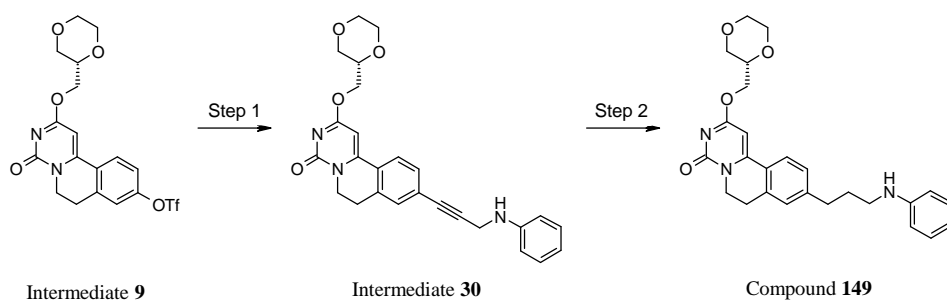
[001051] Intermediário **29** é preparado por meio de método geral **H** usando intermediário **26**.

[001052] MW (calculado): 396,4; MW (observado): 397,2 (M+1)

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 148)

[001053] Composto **148** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **29**.

[001054] **Composto 149:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 30)

[001055] Intermediário **30** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e fenil-prop-2-inil-amina.

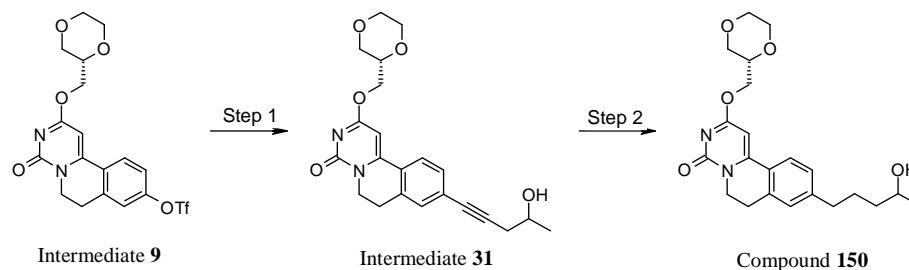
[001056] MW (calculado): 443,5; MW (observado): 444,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 149)

[001057] Composto **149** é preparado por meio de método geral **I** u-

sando intermediário **30**.

[001058] **Composto 150**: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 31)

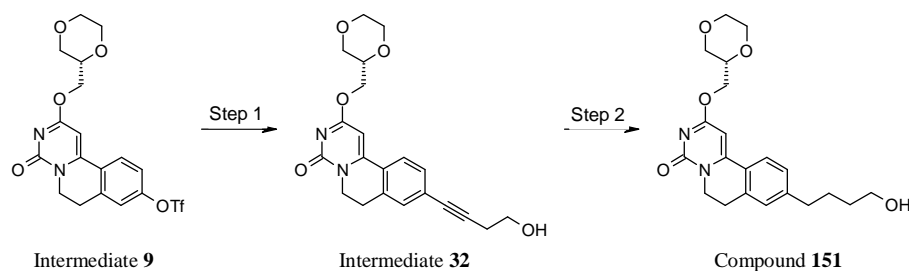
[001059] Intermediário **31** foi preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9**, pent-4-in-2-ol, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base e THF como solvente.

[001060] MW (calculado): 396,4; MW (observado): 397,2 ($M+1$)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 150)

[001061] Composto **150** foi preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **31**.

[001062] **Composto 151**: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[001063]

Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 32)

[001064] Intermediário **32** foi preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9**, but-3-in-1-ol, $i\text{Pr}_2\text{NH}$ como base e THF como solvente.

[001065] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,65 (1 H, m), 7,45 - 7,35 (1 H, m),

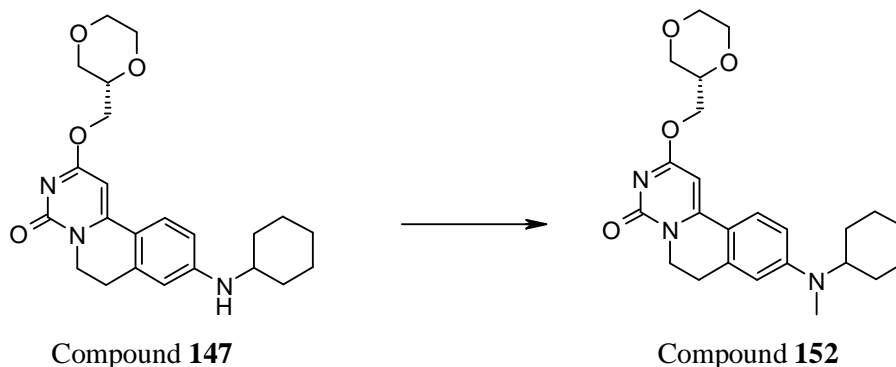
7,34 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,28 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,90 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (7 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,80 - 2,65 (2 H, m), 2,00 - 1,80 (1 H, m)

[001066] MW (calculado): 382,4; MW (observado): 383,2 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 151).

[001067] Composto **151** foi preparado por meio de método geral I usando intermediário **32**.

[001068] **Composto 152:** 9-(ciclo-hexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



[001069] Mel (0,007 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado ao composto **147** (38 mg, 0,092 mmol, 1 eq.) e NaH (6 mg, 0,15 mmol, 1,6 eq.) em DMF (5 mL) e a reação foi agitada em RT durante 16 h. Mais algum NaH (6 mg, 0,15 mmol, 1,6 eq.) e Mel (0,07 mg, 0,11 mmol, 1,2 eq.) foram adicionados à mistura de reação e ela foi agitada durante mais 2 dias. A mistura foi saciada com salmoura e extraída com EtO-Ac. As camadas orgânicas foram secadas sobre MgSO₄ e evaporadas até a secura. O resíduo foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer composto **152**.

[001070] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)

[001071] MW (calculado): 425,5; MW (observado): 426,4

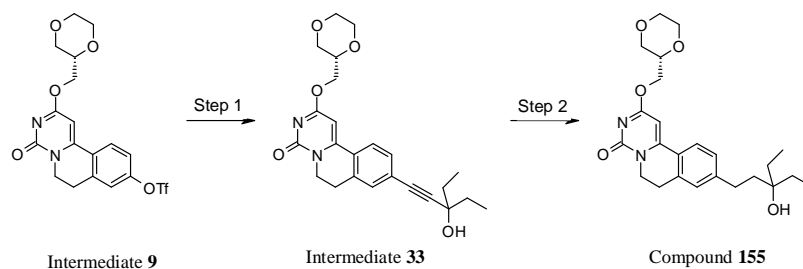
[001072] **Composto 153:** 9-(ciclo-hexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001073] Este composto é preparado por meio do método geral **J** usando intermediário **13** e ciclo-hexanocarbaldeído.

[001074] **Composto 154:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001075] Este composto é preparado por meio do método geral **J** usando intermediário **13** e tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-carbaldeído.

[001076] **Composto 155:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 33)

[001077] Intermediário **33** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e 3-etil-pent-1-in-3-ol.

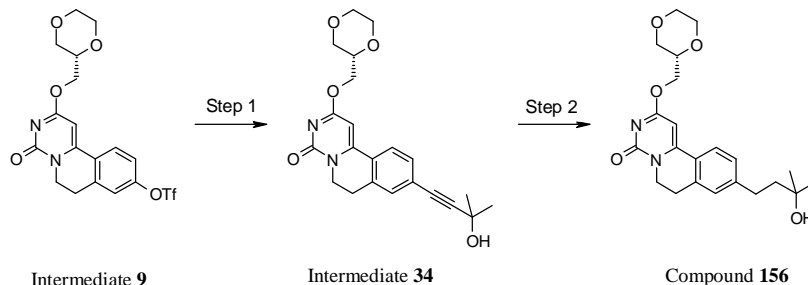
[001078] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,28 - 7,24 (1 H, m), 7,22 - 7,19 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,08 - 4,00 (2 H, m), 3,87 - 3,79 (1 H, m), 3,75 - 3,47 (5 H, m), 3,39 - 3,30 (1 H, m), 3,03 (1 H, br. S), 2,88 - 2,80 (2 H, m), 1,746 - 1,56 (4 H, m), 0,97 (6 H, s)

[001079] MW (calculado): 424,5; MW (observado): 425,5 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 155).

[001080] Composto **155** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **33**.

[001081] **Composto 156:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Etapas 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 34)

[001082] Intermediário **34** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e 2-metil-but-3-in-2-ol.

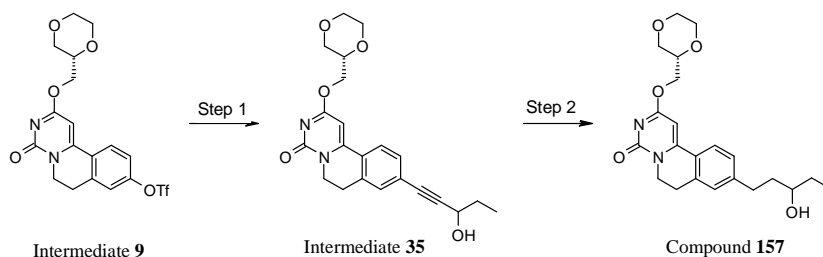
[001083] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,38 - 7,33 (1 H, m), 7,32 - 7,29 (1 H, m), 6,32 (1 H, s), 4,43 - 4,32 (2 H, m), 4,18 - 4,12 (2 H, m), 3,99 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,58 (5 H, m), 3,50 - 3,42 (1 H, m), 2,97 - 2,90 (2 H, m), 1,60 (6 H, s)

[001084] MW (calculado): 396,4; MW (observado): 397,3 ($\text{M}+1$)

Etapas 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 156)

[001085] Composto **156** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **34**.

[001086] **Composto 157:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapas 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 35)

[001087] Intermediário **35** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e pent-1-in-3-ol.

[001088] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 - 7,57 (1 H, m), 7,41 - 7,35 (1 H, m), 7,33 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,60 - 4,53 (1 H, m), 4,45 - 4,33 (2 H, m), 4,20 - 4,14 (2 H, m), 4,00 - 3,92 (1 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,51 - 3,42 (1 H, m), 2,99 - 2,90 (2 H, m), 1,90 - 1,74 (2 H, m), 1,07 (3 H, t)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 157)

[001089] Composto **157** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **35**.

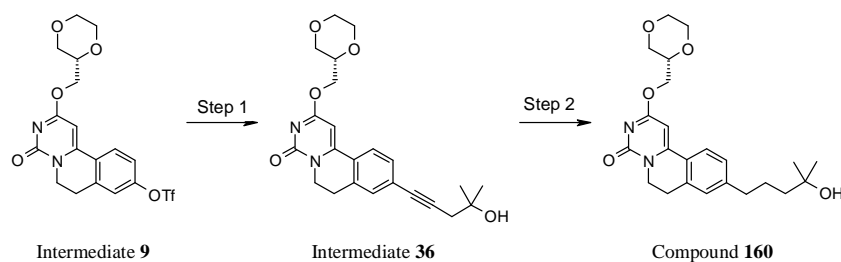
[001090] **Composto 158:** 9-(2,2-dimetil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001091] Síntese totalmente descrita acima.

[001092] **Composto 159:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001093] Este composto é preparado por meio do método geral **L** com intermediário **6** e tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetil éster de ácido metanossulfônico.

[001094] **Composto 160:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermediário 36)

[001095] Um frascote foi carregado com intermediário **9** (0,15 g, 0,324 mmol, 1 eq.), 2-metil-5-trimetilsilanil-pent-4-in-2-ol (66 mg, 0,389 mmol, 1,2 eq), CuI (2,5 mg, 0,013 mmol, 0,04 eq.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,41 mL, 2,92 mmol, 9 eq.) e THF (2 mL). A solução foi purgada com Ar durante 15 min., e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,016 mmol, 0,05 eq.) foi adicionado

com TBAF (0,39 mL, 0,39 mmol, 1,2 eq., 1 M em THF). O frascote foi selado e a reação foi aquecida para 80 °C durante 16 h. A mistura de reação foi evaporada até a secura e o produto cru foi purificado por TLC preparativa [DCM/MeOH, 98/2] para fornecer intermediário **36** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001096] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, m), 7,45 - 7,38 (1 H, m), 7,35 (1 H, s), 6,37 (1H, s), 4,50 - 4,30 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,55 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,95 (2 H, m), 2,62 (2 H, s), 1,39 (6 H, s)

[001097] MW (calculado): 410,5; MW (observado): 411,4

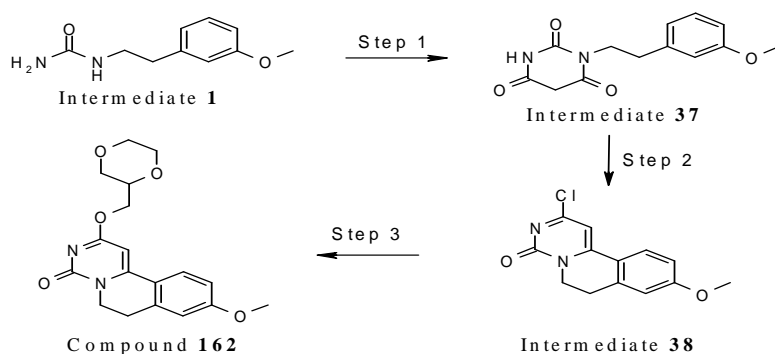
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 160)

[001098] Composto **160** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **36**.

[001099] **Composto 161**: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001100] Este composto é preparado por meio do método geral **E** usando intermediário **9** e 4-(tetra-hidropiranilmetóxi)metiltrifluoroborato de potássio.

[001101] **Composto 162**: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 1-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-pirimidina-2,4,6-triona (intermediário

37)

[001102] Sódio (236 mg, 10,2 mmol, 2 eq.) foi adicionado ao EtOH desgaseificado (18 mL), quando o sódio dissolveu-se completamente, malonato de etila (1,56 mL, 10,2 mmol, 2 eq.) foi adicionado e a reação foi refluxada durante 1 h. Intermediário **1** (995 mg, 5,12 mmol, 1 eq.) em EtOH (4 mL) foi em seguida adicionado e a reação foi refluxada durante 1 dia. O intermediário desejado **37** 1-[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-pirimidina-2,4,6-triona precipitou-se após adição de HCl aquoso a 2 N, o mesmo foi filtrado e lavado com H₂O e finalmente secado.

[001103] (¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,27 - 7,18 (1 H, m), 6,84 - 6,72 (3 H, m), 3,92 - 3,83 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 2,80 - 2,70 (2 H, m)

[001104] MW (calculado): 262,3; MW (observado): 263,3 (M+1)

Etapas 2: 2-cloro-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (intermediário 38)

[001105] Intermediário **37** (920 mg, 3,51 mmol, 1 eq.) foi aquecido em POCl₃ (5 mL) a 50 °C durante 2 dias. Os voláteis foram e vaporados sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em DCM e lavado com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃, antes de secar sobre MgSO₄. Evaporação da fase orgânica forneceu intermediário **38** 2-cloro-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

[001106] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,73 - 7,66 (1 H, m), 6,98 - 6,90 (1 H, m), 6,85 - 6,80 (1 H, m), 6,69 (1 H, s), 4,00 - 4,20 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 3,04 (2 H, m)

Etapas 3: 2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (composto 162)

[001107] [1,4]Dioxan-2-il-metanol (42 mg, 0,36 mmol, 2 eq.) foi dissolvido em DCM (3 mL) com NaH (14 mg, 0,36 mmol, 2 eq., 60 % em óleo mineral). Após 30 min, intermediário **38** (50 mg, 0,18 mmol, 1 eq.)

foi adicionado à mistura e a reação foi agitada em RT durante 16 h. A mistura de reação foi evaporada até a secar e o produto cru foi purificado por HPLC-MS preparativa para fornecer composto **162**.

[001108] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)

[001109] MW (calculado): 344,4; MW (observado): 345,0

[001110] **Composto 163:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001111] Este composto é preparado por meio do método geral **L** usando intermediário **6** e oxetan-3-ilmetil éster de ácido metanossulfônico.

[001112] **Composto 164:** 9-(3-ciclopropil-propóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

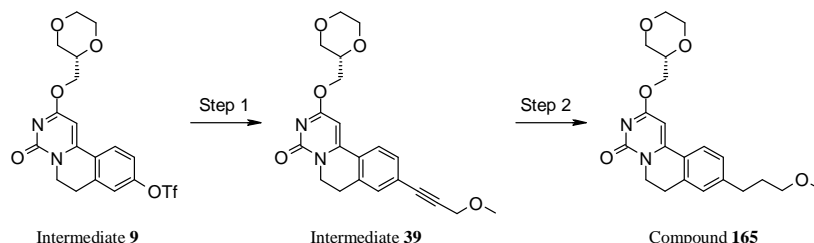
[001113] Uma solução de intermediário **6** (1,15 g, 3,48 mmol, 1 eq.) e 3-ciclopropan-1-ol (0,349 g, 3,48 mmol, 1eq.) em 1,4-dioxano foi degaseificada com argônio durante 10 min. PPh_3 (1,096 g, 4,18 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a mistura de reação foi degaseificada com argônio mais 5 min. DIAD (0,745 mL, 3,83 mmol, 1,1 eq.) foi adicionado gota a gota a 0 °C. A mistura de reação foi agitada em RT durante 16 h. 3-Ciclopropilpropan-1-ol (0,150 mg, 1,49 mmol, 0,43 eq.) e PPh_3 (0,30 g, 1,14 mmol, 0,33 eq.) foram adicionados. A mistura de reação foi resfriada para 0 °C e DIAD (0,350 mL, 1,80 mmol, 5,2 eq.) foi adicionado. Após 1 h em RT, a mistura de reação foi concentrada sob vácuo e o produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica-gel para fornecer composto **164**.

[001114] (^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,93 (1H, d), 6,97-6,92 (2 H, m), 6,53 (1H, s), 4,24-4,23 (2H, m), 4,08 (2H, t), 4,00 (2H, t), 3,98-3,74 (3H, m), 3,68-3,57 (2H, m), 3,51-3,48 (1H, m), 3,37 (1H, t), 2,96 (2H, t), 1,84-

1,80 (2H, m), 1,36-1,30 (2H, m), 0,81-0,63 (1H, m), 0,42-0,39 (2H, m), 0,04-0,02 (2H, m)

[001115] MW (calculado): 412,5; MW (observado): 413,0 (M+1)

[001116] **Composto 165:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 39)

[001117] Intermediário 39 foi preparado por meio de método geral **G** usando intermediário 9 e 3-metóxi-propina.

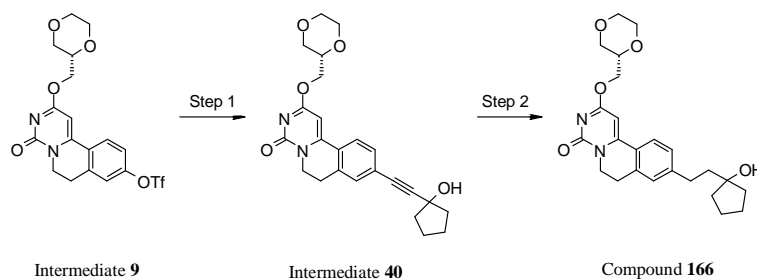
[001118] (¹H, CDCl₃) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,50 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,70 (5 H, m), 3,55 - 3,50 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)

[001119] MW (calculado): 382,4; MW (observado): 383,4 (M+1)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 165)

[001120] Composto 165 foi preparado por meio de método geral **I** usando intermediário 39.

[001121] **Composto 166:** 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.



Etapa 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 40)

[001122] Intermediário **40** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **9** e 3-metóxi-propina.

[001123] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,54 (1 H, d), 7,31 (1 H, d), 7,26 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,39 - 4,30 (2 H, m), 4,12 (2 H, t), 3,95 - 3,91 (1 H, m), 3,82 - 3,58 (5 H, m), 3,50 (1 H, m), 3,16 (1 H, s), 2,89 (2 H, t), 2,05 - 1,98 (4 H, m), 1,90 - 1,70 (4H, m)

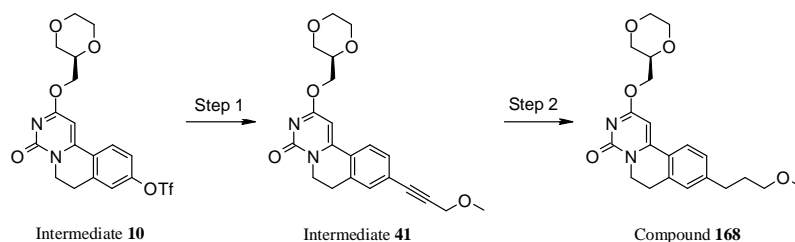
Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 166)

[001124] Composto **166** foi preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **40**.

[001125] **Composto 167:** 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

[001126] Este composto é preparado por meio do método geral **G** usando intermediário **10** e 4-etinil-tetra-hidro-piran-4-ol.

[001127] **Composto 168:** 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Etapa 1: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 40)

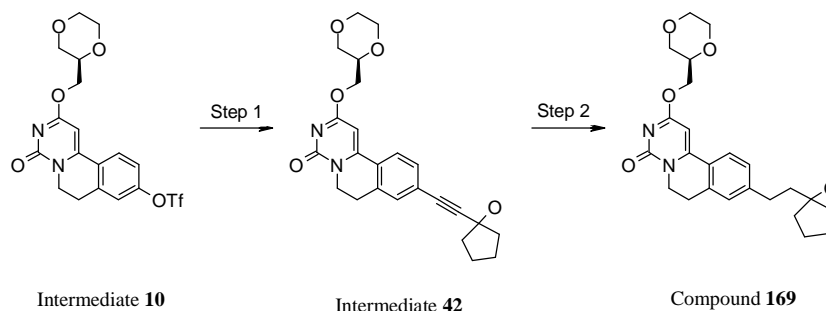
[001128] Intermediário **41** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **10** e 3-metóxi-propina.

[001129] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,56 (1 H, d), 7,48 (1 H, d), 7,33 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,32 - 4,27 (2 H, m), 4,23 (2 H, s), 4,08 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1 H, m), 3,76 - 3,49 (5 H, m), 3,40 - 3,34 (4 H, m), 2,90 (2 H, t)

Etapa 2: 2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 165)

[001130] Composto **168** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **41**.

[001131] **Composto 169:** 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



Etapas 1: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Intermediário 42)

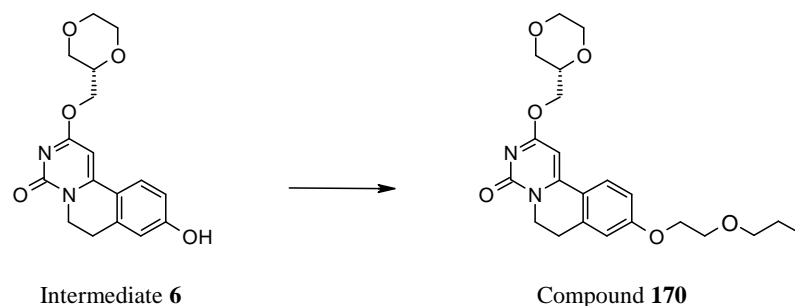
[001132] Intermediário **42** é preparado por meio de método geral **G** usando intermediário **10** e 1-etinil-ciclopentanol.

[001133] (^1H , CDCl_3) δ ppm 7,47 (1 H, d), 7,25 (1 H, d), 7,20 (1 H, s), 6,22 (1 H, s), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,88 - 3,85 (1H, m), 3,77 - 3,52 (5 H, m), 3,38 (1H, t), 2,83 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (4H, m), 1,85 - 1,67 (4H, m)

Etapas 2: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (Composto 169)

[001134] Composto **169** é preparado por meio de método geral **I** usando intermediário **42**.

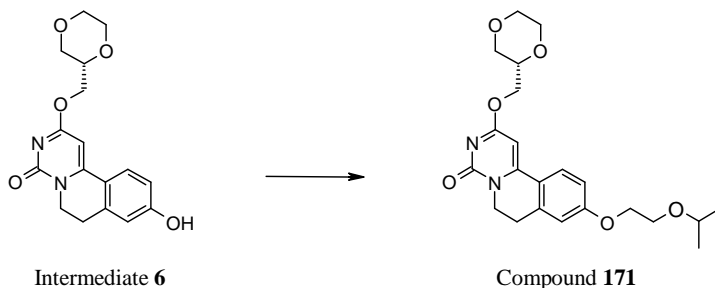
[001135] **Composto 170:** 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[001136] Intermediário **6** (0,15 g, 0,45 mmol, 1 eq.), 2-propóxi-etanol

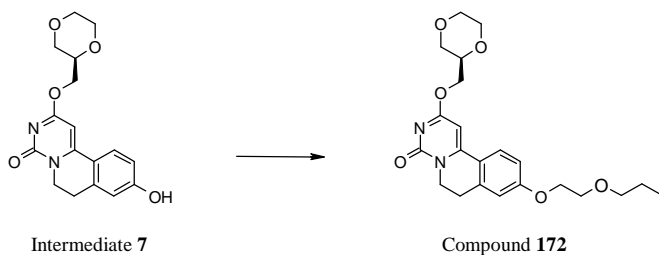
(63 μ L, 0,55 mmol, 1,2 eq.) e PPh_3 (144 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (5 mL) e a mistura foi desgaseificada com N_2 . DIAD (0,108 mL, 0,55 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada em RT durante a noite. 0,5 eq. de DIAD e PPh_3 foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 2 h. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, secada sobre MgSO_4 e concentrada. Produto cru foi purificado sobre coluna de sílica gel para fornecer composto **170**.

[001137] Composto 171: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[001138] Intermediário 6 (0,15 g, 0,45 mmol, 1 eq.), 2-isopropóxi-etanol (63 μ L, 0,55 mmol, 1,2 eq.) e PPh_3 (144 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (5 mL) e a mistura foi desgaseificada com N_2 . DIAD (0,108 mL, 0,55 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada em RT durante 5 h. 0,5 eq. de DIAD e PPh_3 foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, secada sobre MgSO_4 e concentrada. O produto cru foi purificado sobre coluna de sílica gel para fornecer composto **171**.

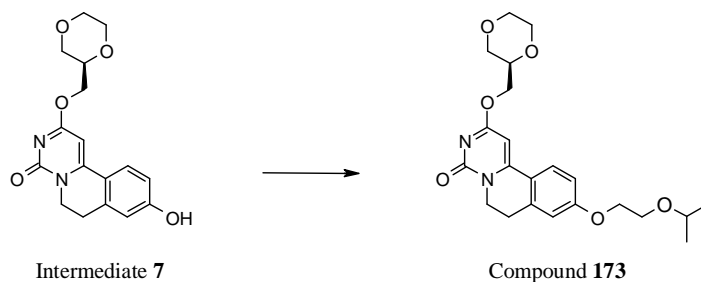
[001139] Composto 172: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[001140]

[001141] Intermediário **7** (0,25 g, 0,76 mmol, 1 eq.), 2-propóxi-etanol (105 μ L, 0,91 mmol, 1,2 eq.) e PPh_3 (238 mg, 0,91 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (10 mL) e a mistura foi desgaseificada com N_2 . DIAD (0,180 mL, 0,91 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada em RT durante a noite. 0,3 eq. de DIAD e PPh_3 foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 24 h. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, secada sobre MgSO_4 e concentrada. O produto cru foi purificado sobre coluna de sílica gel para fornecer composto **172**.

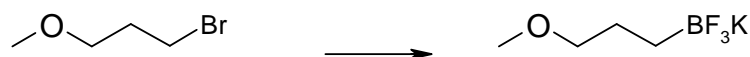
[001142] Composto 173: 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona



[001143] Intermediário **7** (0,25 g, 0,76 mmol, 1 eq.), 2-isopropóxi-etanol (105 μ L, 0,91 mmol, 1,2 eq.) e PPh_3 (238 mg, 0,91 mmol, 1,2 eq.) foram suspensos em 1,4-dioxano (10 mL) e a mistura foi desgaseificada com N_2 . DIAD (0,180 mL, 0,91 mmol, 1,2 eq.) foi adicionado e a reação foi agitada em RT durante 5 h. 0,3 eq. de DIAD e PPh_3 foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com salmoura, extraída com EtOAc, secada sobre MgSO_4 e concentrada. Produto cru foi purificado sobre coluna de sílica gel para fornecer composto **173**.

[001144] **Composto 174:** 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

Etapa 1: 3-metóxi-propil-trifluoroborato de potássio

Intermediate **43**

[001145] Um frasco de base redonda, com 2 gargalos equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição foi carregado com Mg (471 mg, 19,20 mmol, 3 eq.) e Et₂O (2 mL) sob N₂. Uma gota de (2-bromo-etil)-ciclopropano puro foi adicionada seguida por duas gotas de dibromoetano. Uma vez que as primeiras bolhas apareceram, 1-bromo-3-metóxi-propano (1 g, 6,54 mmol, 1 eq.) em Et₂O (10 mL) foi adicionado gota a gota. Após conclusão da adição, a suspensão resultante foi agitada em RT durante 1 h. Em um frasco separado, purgado com N₂, a solução preparada de B(OMe)₃ (1,1 mL, 9,81 mmol, 1,5 eq.) em THF (12 mL) foi resfriada para -78 °C. A esta solução, a suspensão de brometo de magnésio de 3-metóxi-propila foi adicionada gota a gota por meio de uma agulha de extremidade dupla. A mistura foi deixada agitar durante 1 h a -78 °C e em seguida foi aquecida para RT durante 1 h. Após resfriar a mistura para 0 °C, uma solução aquosa saturada de KHF₂ (5,8 mL, 4,5 M, 4,1 eq.) foi adicionada gota a gota e a mistura de reação foi deixada aquecer para RT. Após 30 min, a solução foi concentrada em vácuo. Os sólidos secados foram triturados com acetona quente e filtrados para remover sais inorgânicos. O filtrado resultante foi concentrado e o resíduo sólido foi triturado com Et₂O. 3-Metóxi-propil-trifluoroborato de potássio, intermediário **43**, foi filtrado e secado em vácuo.

[001146] (¹H, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,19 – 3,13 (5 H, m), 1,38 – 1,29 (2 H, m), -0,1 - 0,19 (2 H, m)

Etapa 2: 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-butil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona

[001147] Composto **174** é preparado por meio de método geral **E** usando intermediários **9** e **43**.

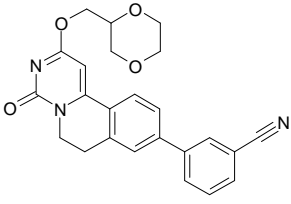
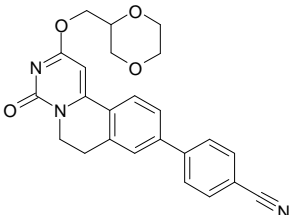
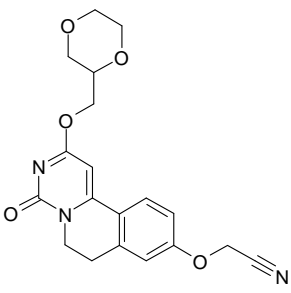
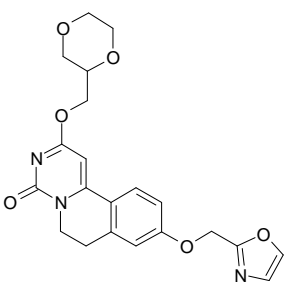
Tabela II: Dados espectrais de massa dos compostos da invenção

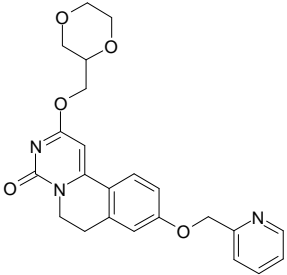
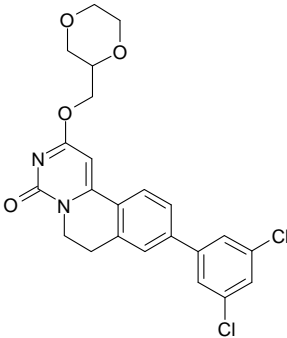
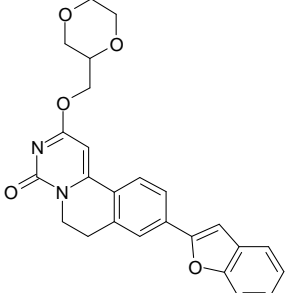
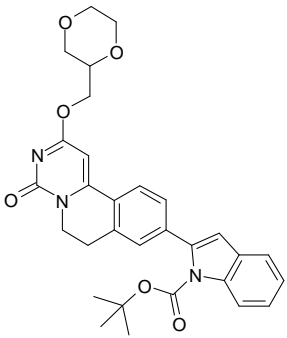
MW: Peso molecular

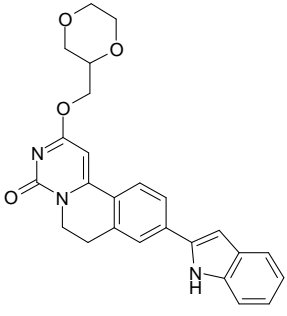
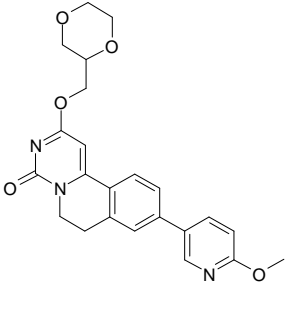
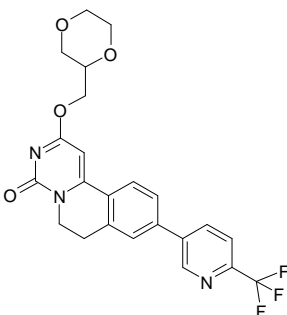
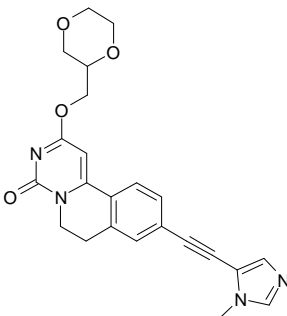
calc: calculado

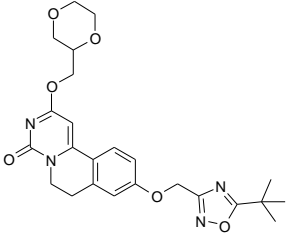
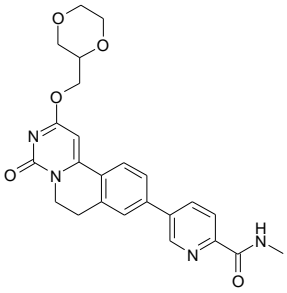
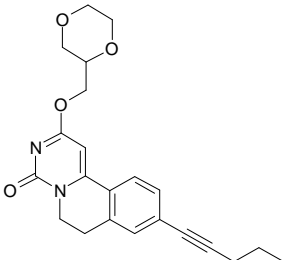
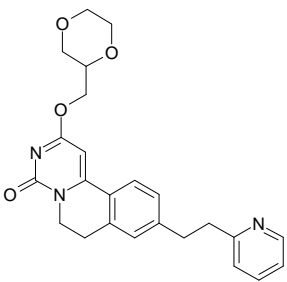
obs: observado

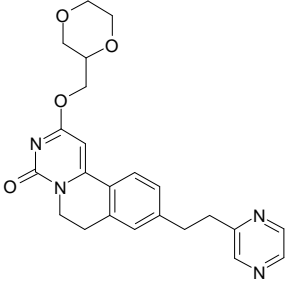
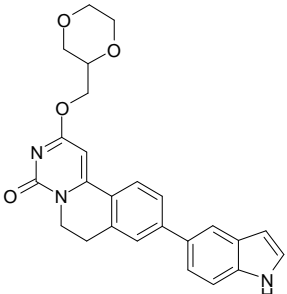
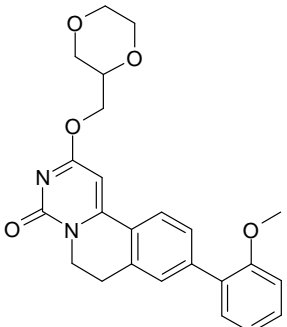
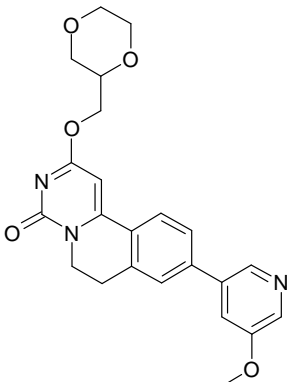
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calcu- lado)	MW (obser- vado)
1		9-Alilóxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
2		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	NA
3		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	391	392
4		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila	415	416

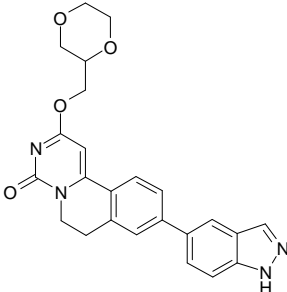
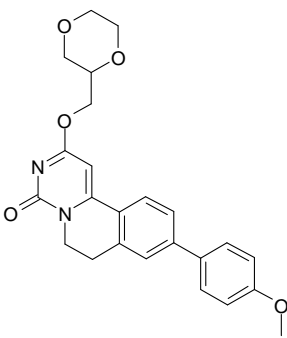
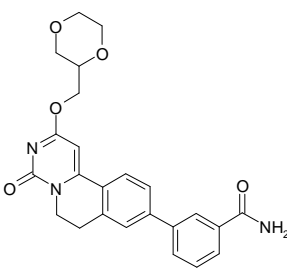
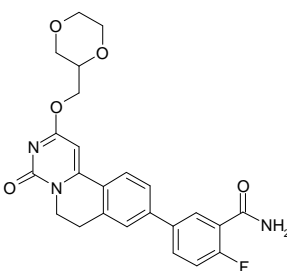
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
5		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila	415	416
6		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila	415	416
7		[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrila	369	370
8		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	412

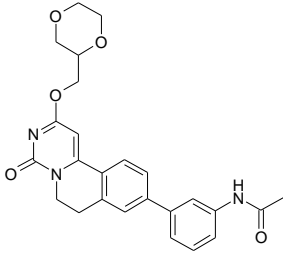
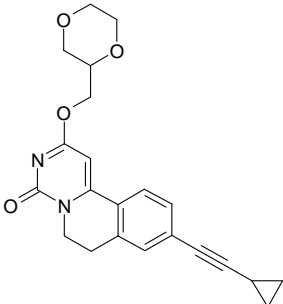
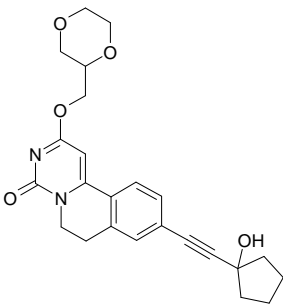
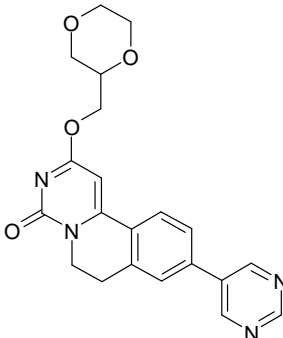
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
9		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(piridin-2-ylmetoxy)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
10		9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459
11		9-Benzofuran-2-yl-2-([1,4]dioxan-2-ylmetoxy)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	NA
12		2-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-yl]-indol-1-carboxílico terc-butil éster de ácido	529	530

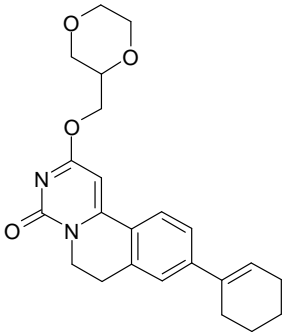
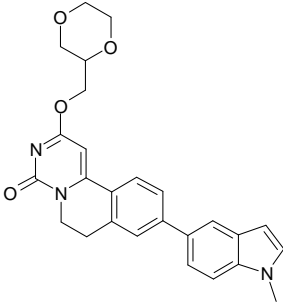
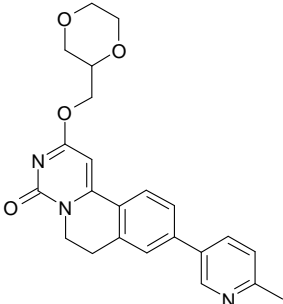
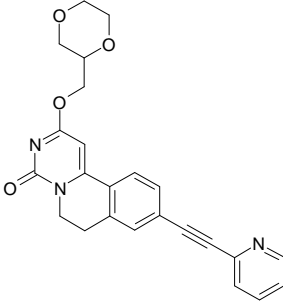
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
13		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
14		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422
15		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	459	460
16		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419

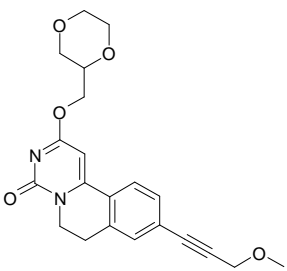
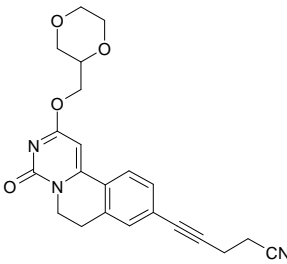
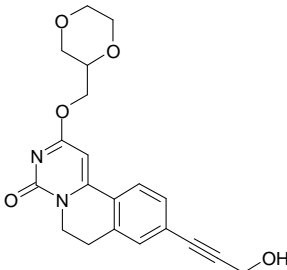
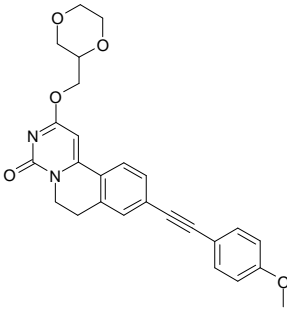
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
17		9-(5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	468	469
18		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carboxílico acid metilamida	448	449
19		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pent-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
20		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	419	420

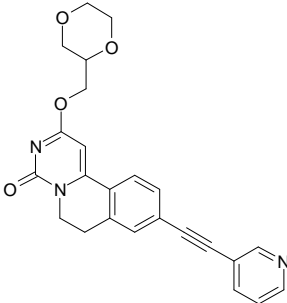
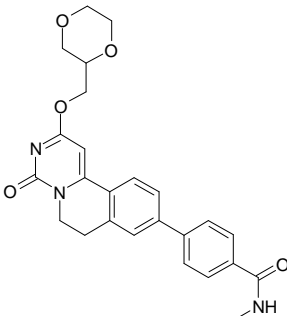
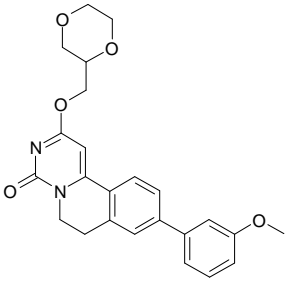
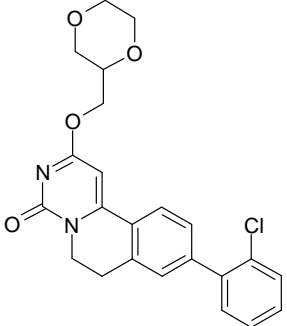
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
21		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
22		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	429	430
23		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
24		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422

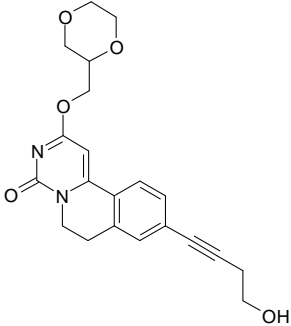
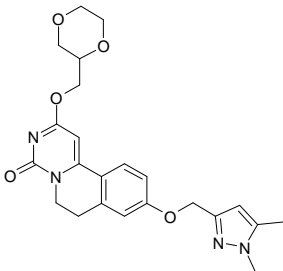
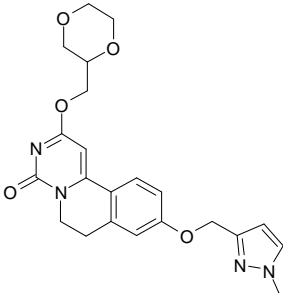
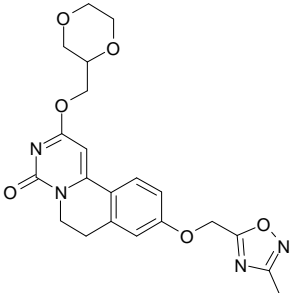
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
25		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	430	431
26		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-fenil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
27		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida	433	434
28		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida	451	452

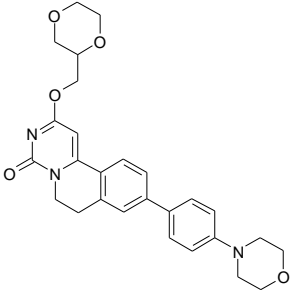
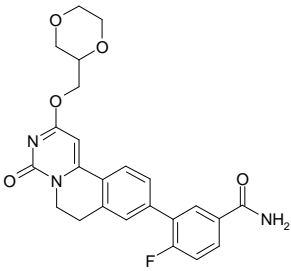
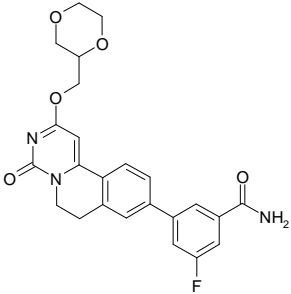
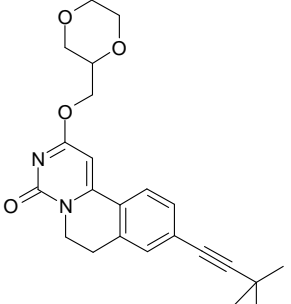
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
29		N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida	447	448
30		9-Ciclopropiletil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
31		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletil-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
32		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	392	393

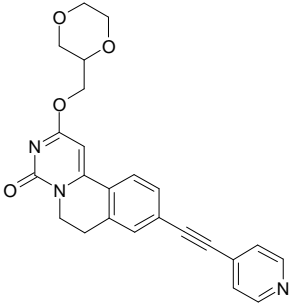
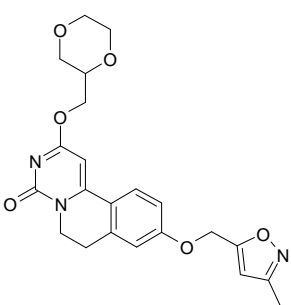
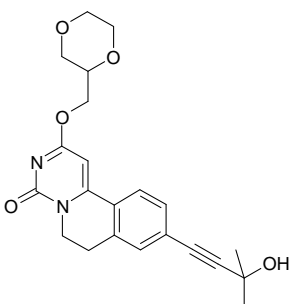
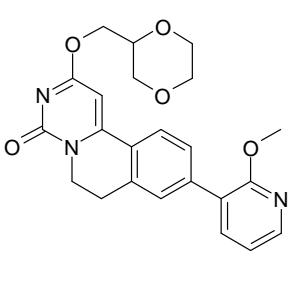
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
33		9-Cicloex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
34		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444
35		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
36		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416

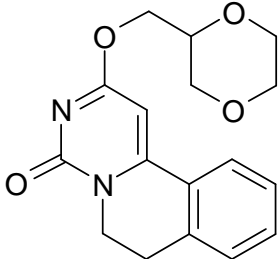
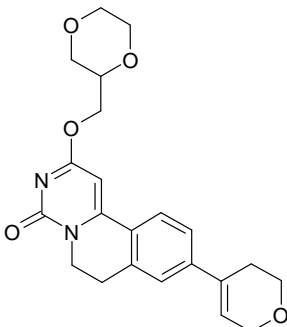
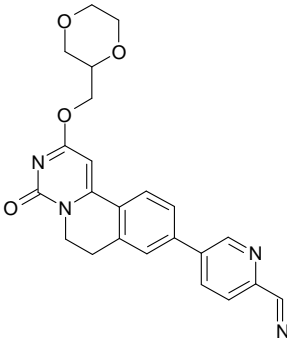
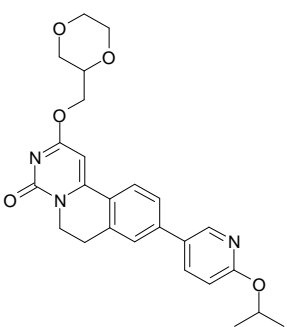
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
37		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
38		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrila	391	392
39		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	368	369
40		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-pheniletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	444	445

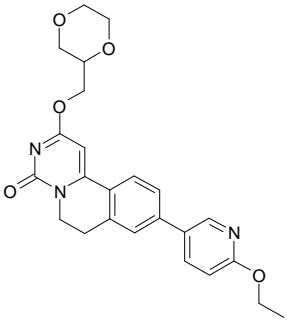
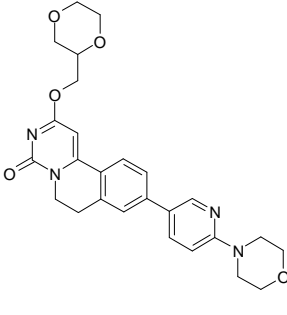
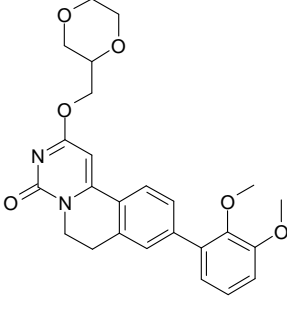
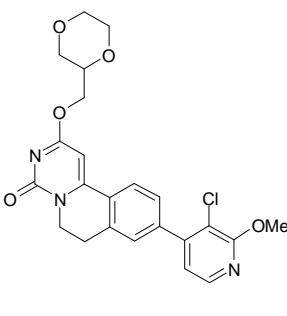
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
41		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
42		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida	447	NA
43		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
44		9-(2-Cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425

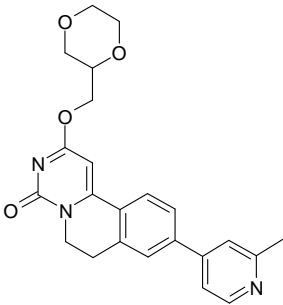
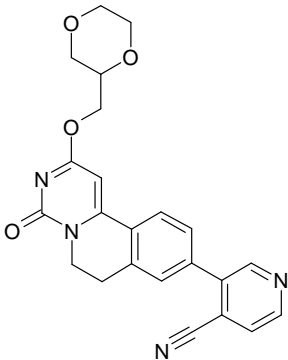
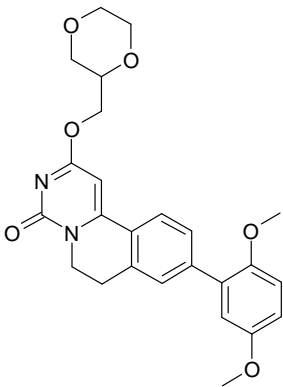
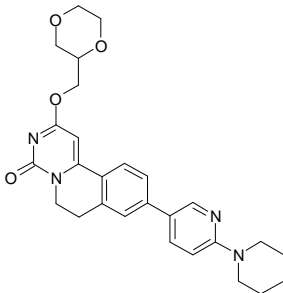
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
45		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	NA
46		9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	439
47		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
48		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427

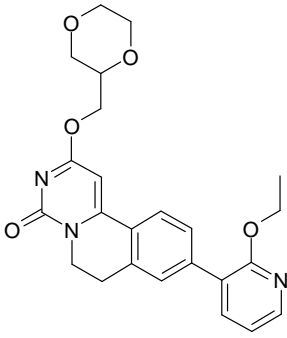
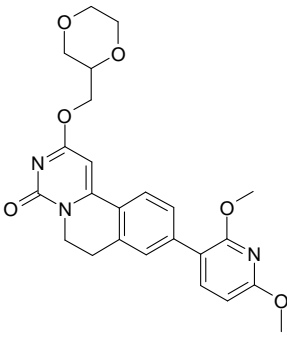
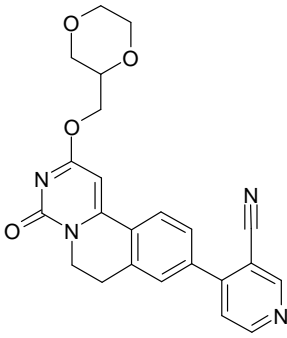
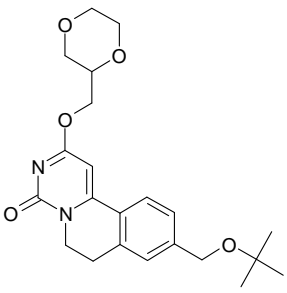
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
49		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	475	476
50		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluorobenzamida	451	452
51		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluorobenzamida	451	452
52		9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395

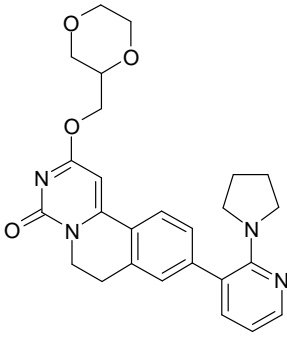
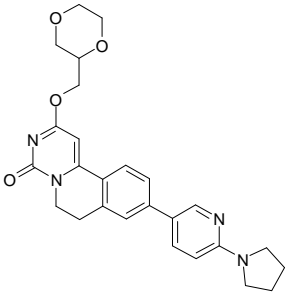
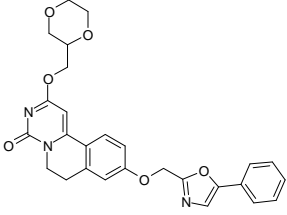
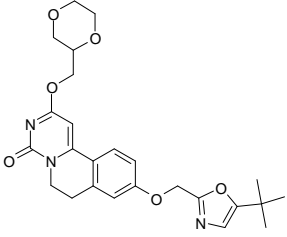
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
53		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	415	416
54		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
55		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
56		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	421	422

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
57		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	314	NA
58		9-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
59		5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carbonitrila	416	417
60		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-isopropóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450

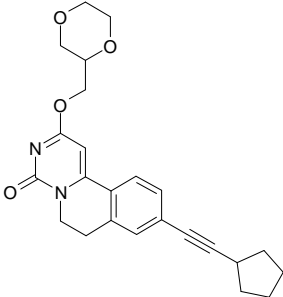
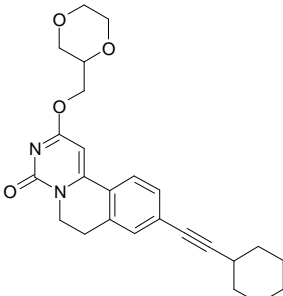
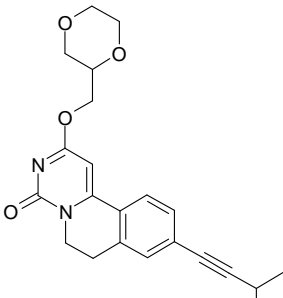
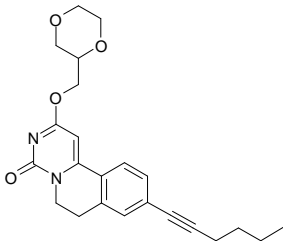
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
61		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
62		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	476	477
63		9-(2,3-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
64		9-(3-Cloro-2-metóxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	455	456

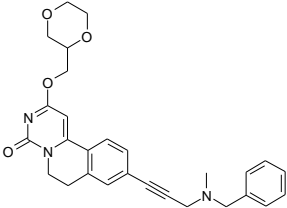
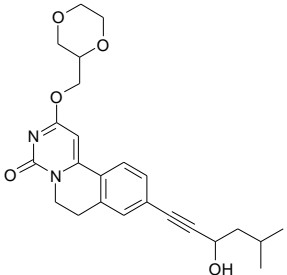
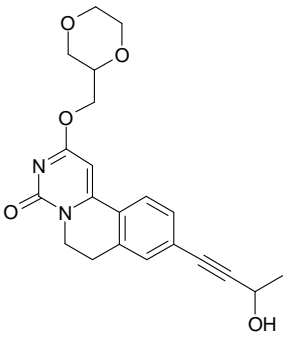
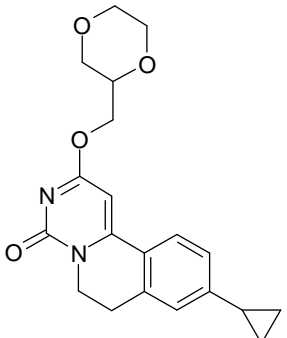
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
65		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	405	406
66		3-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrila	416	417
67		9-(2,5-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	450	451
68		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	474	475

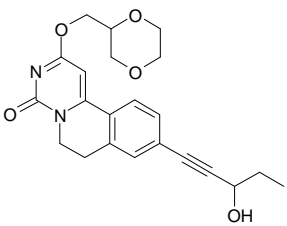
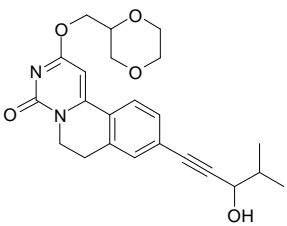
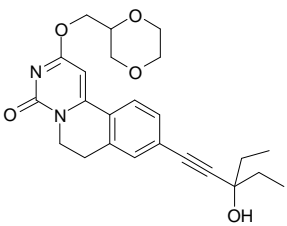
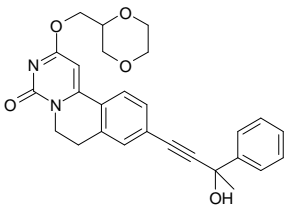
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
69		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetoxy)-9-(2-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	435	436
70		9-(2,6-Dimetóxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	451	452
71		4-[2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrila	416	417
72		9-terc-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

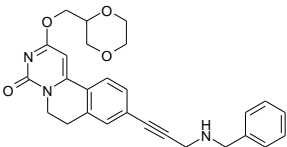
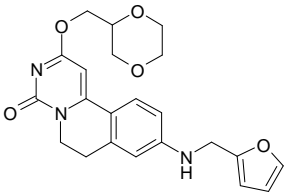
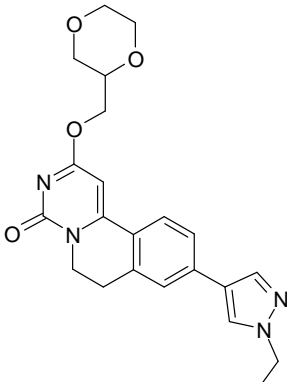
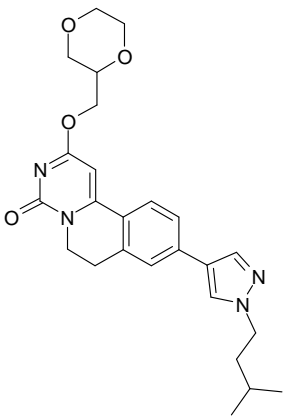
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
73		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
74		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	460	461
75		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	487	488
76		9-(5-terc-Butil-oxazol-2-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	467	NA

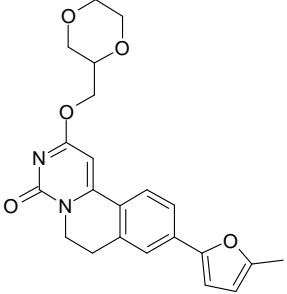
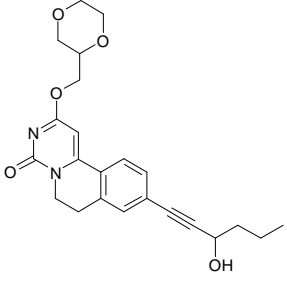
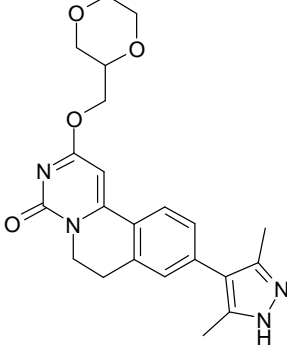
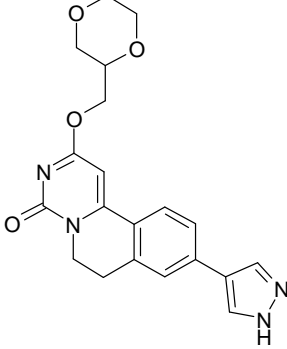
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
77		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453
78		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
79		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
80		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	454	455

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
81		9-Ciclopentiletilnil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	406	407
82		9-Ciclo-hexiletilnil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	420	421
83		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381
84		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-hex-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395

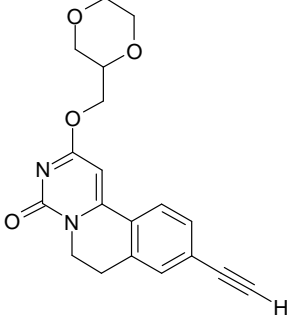
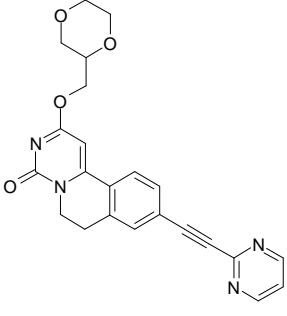
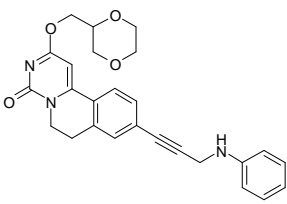
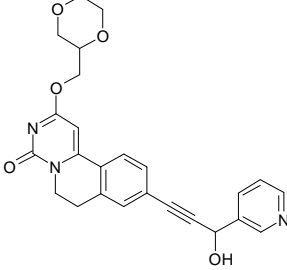
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
85		9-[3-(Benzil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	471	472
86		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
87		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
88		9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	354	355

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
89		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	396	397
90		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411
91		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
92		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-fenil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459

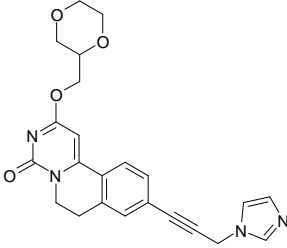
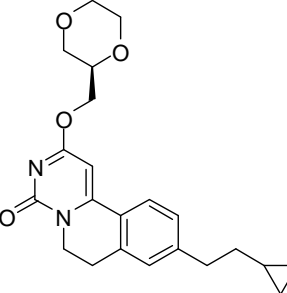
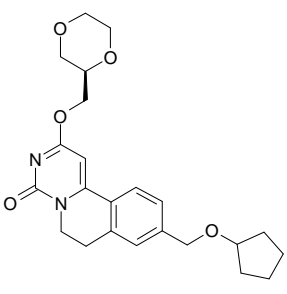
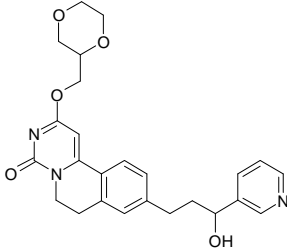
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
93		9-(3-Benzilamino-prop-1-yn-1-yl)-2-([1,4]dioxan-2-yl)-6,7-dihydro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	457	458
94		2-([1,4]Dioxan-2-yl)-9-[(furan-2-ylmethyl)amino]-6,7-dihydro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	409	410
95		2-([1,4]Dioxan-2-yl)-9-(1-ethyl-1H-pirazol-4-yl)-6,7-dihydro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	408	409
96		2-([1,4]Dioxan-2-yl)-9-[1-(3-methylbutyl)-1H-pirazol-4-yl]-6,7-dihydro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-one	450	451

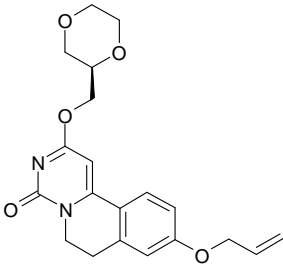
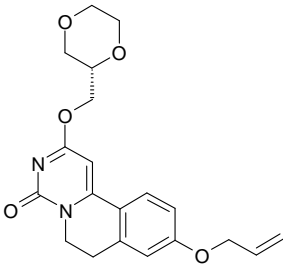
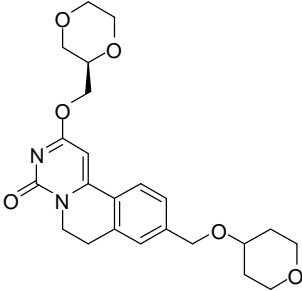
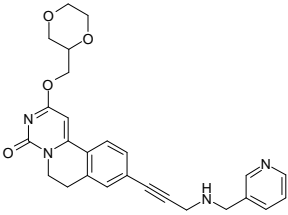
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
97		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	394	395
98		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	410	411
99		9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	408	409
100		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381

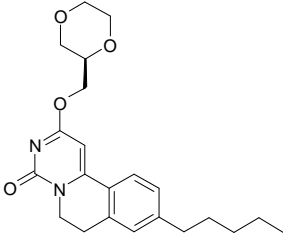
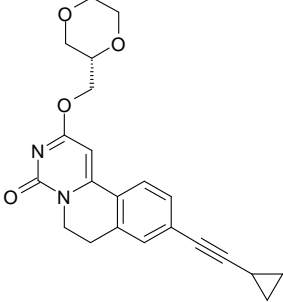
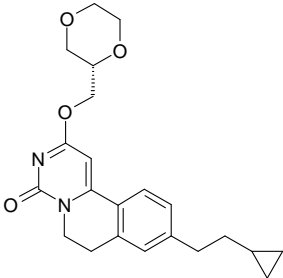
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
101		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	422	423
102		2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila	415	416
103		2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila	415	416
104		9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	452	453

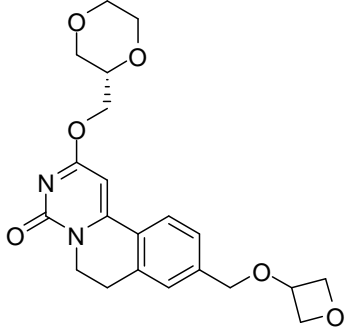
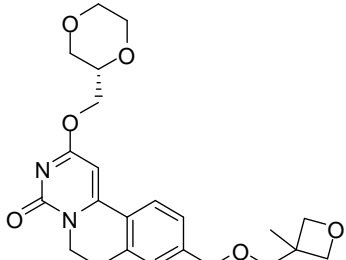
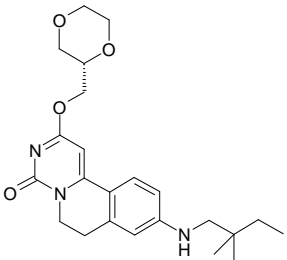
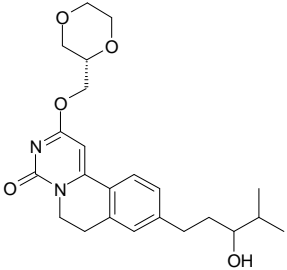
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
105		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-ethinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	338	331
106		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
107		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	443	444
108		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-prop-1-inil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	445	446

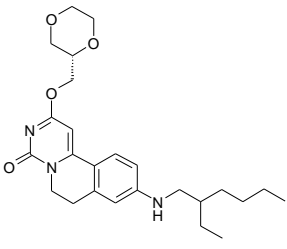
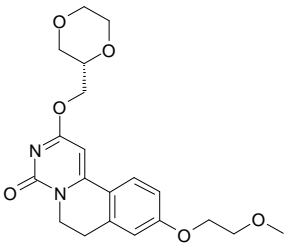
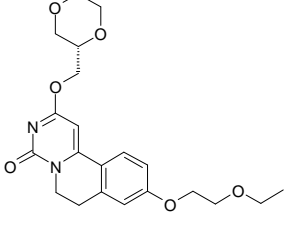
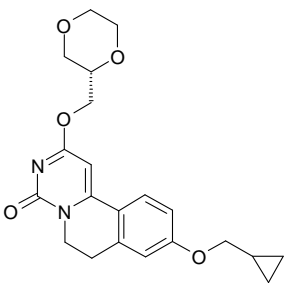
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
109		9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
110		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	424	425
111		9-Ciclopropiletil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
112		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	380	381

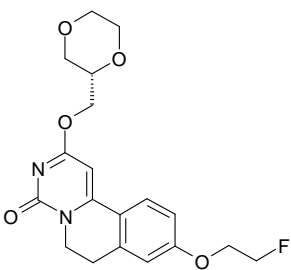
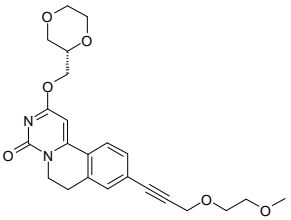
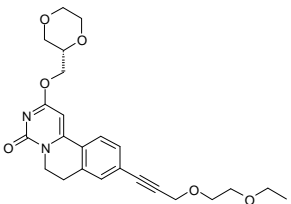
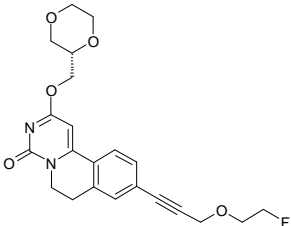
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
113		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	418	419
114		9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383
115		9-Ciclopentiloxi-metil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
116		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	449	450

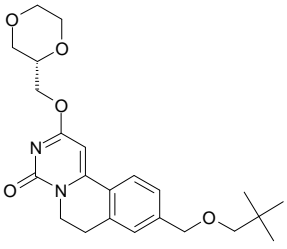
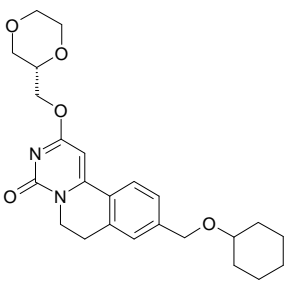
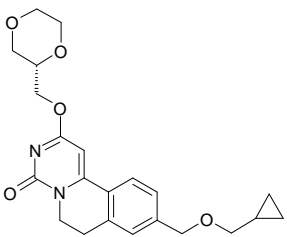
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
117		9-Alilóxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
118		9-Alilóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	370	371
119		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidropiran-4-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
120		2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	458	459

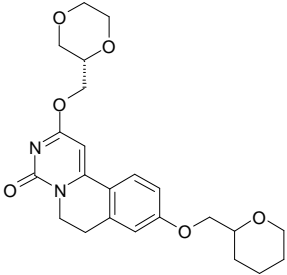
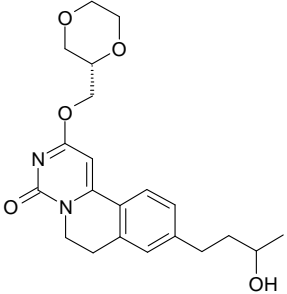
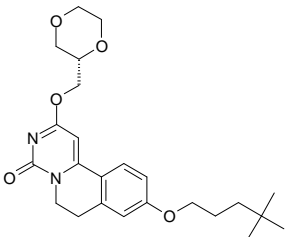
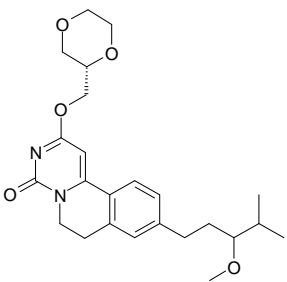
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
121		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pentil-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385
122		9-Ciclopropiletil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	378	379
123		9-(2-Ciclopropiletil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	382	383

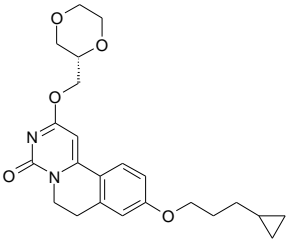
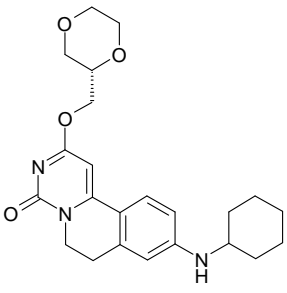
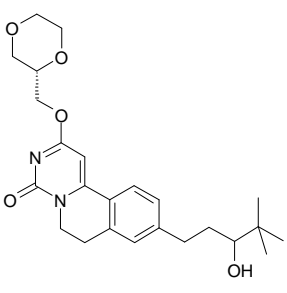
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
124		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
125		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
126		9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	413	414
127		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415

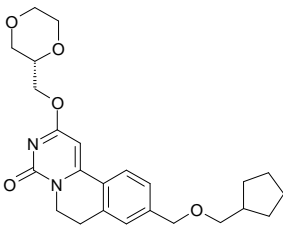
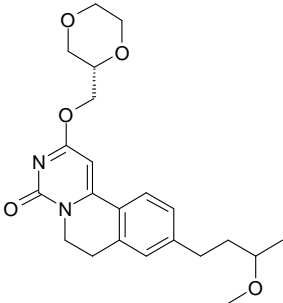
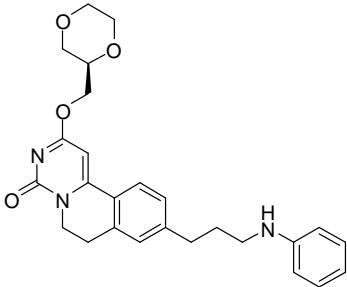
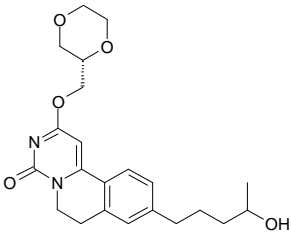
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
128		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	441	442
129		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-metóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	388	389
130		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-etóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	402	403
131		9-Ciclopropilmetóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	384	385

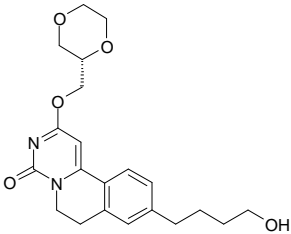
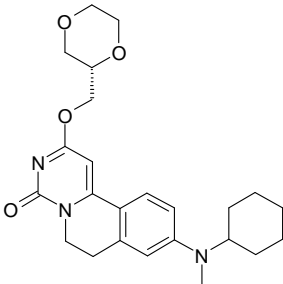
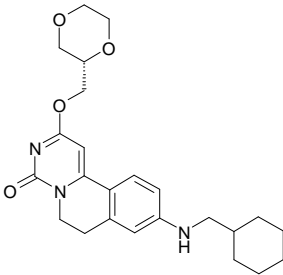
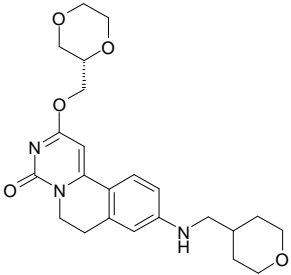
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
132		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-fluoro-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	376	377
133		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-metóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
134		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-etóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	440	441
135		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-fluoro-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415

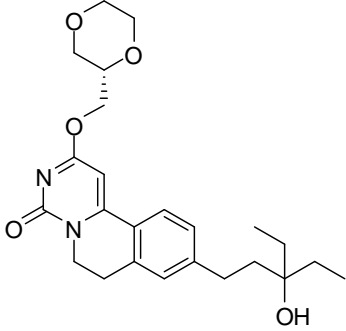
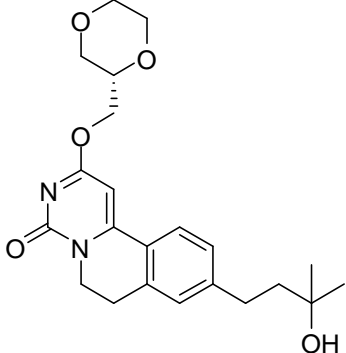
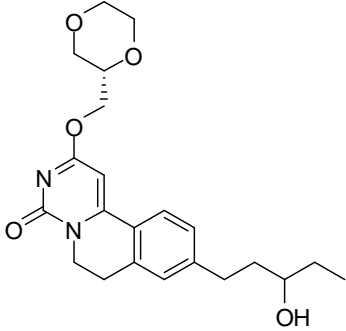
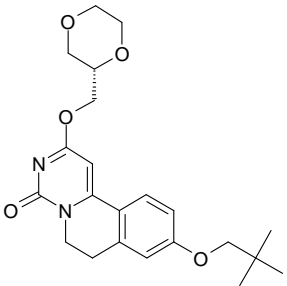
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
136		9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
137		9-Ciclo-hexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
138		9-Ciclopropilme-toximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	398	399

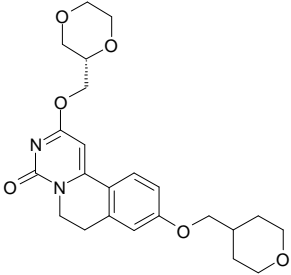
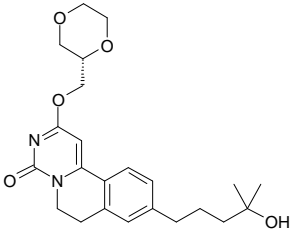
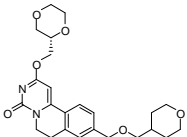
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
139		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(tetra-hidropiran-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
140		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-hidróxi-butil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
141		9-(4,4-Dimetilpentilóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
142		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metilpentil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429

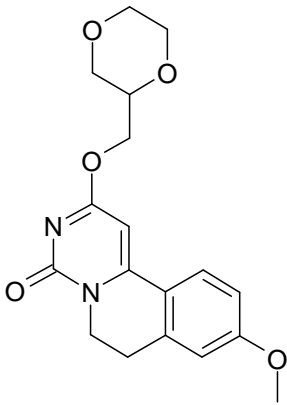
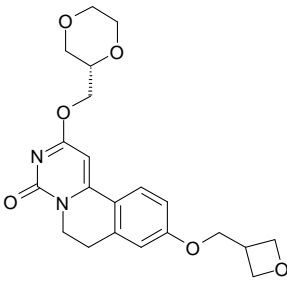
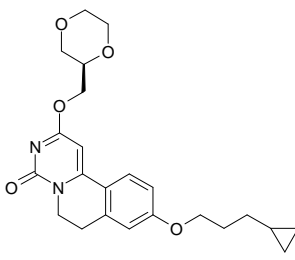
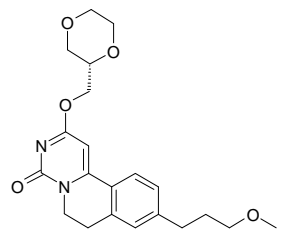
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
143		9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
145		9-Ciclo-hexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	411	413
146		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429

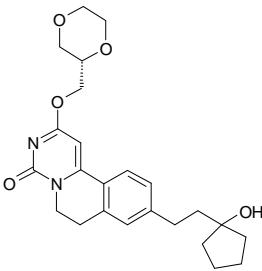
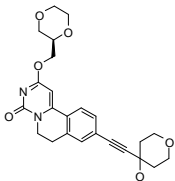
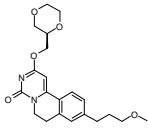
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
147		9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
148		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-butil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
149		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	447	448
150		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidropirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

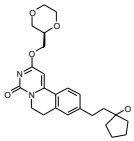
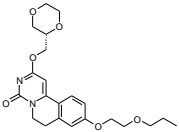
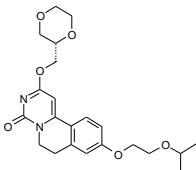
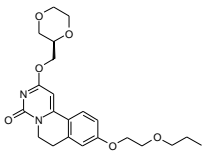
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
151		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(4-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387
152		9-(Ciclo-hexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
153		9-(Ciclo-hexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	425	426
154		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	427	428

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
155		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
156		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
157		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
158		9-(2,2-Dimetil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
159		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidro-piran-4-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	428	429
160		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	414	415
161		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	442	443

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
162		2-([1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	344	345
163		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(oxetan-3-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401
164		9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ylmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	412	413
165		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
166		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
167		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-tetra-hidro-piran-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	438	
168		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	386	387

Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
169		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	426	427
170		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
171		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
172		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417

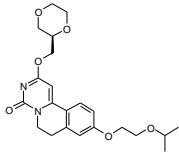
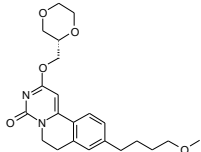
Comp. #	Estruturas	Nome	MW (calculado)	MW (observado)
173		2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	416	417
174		2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ylmetóxi)-9-(4-metóxi-butil)-6,7-dihidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona	400	401

Tabela III: Dados de RMN dos compostos da invenção

Comp. #	Dados de RMN (δ)
1	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 6,89 (1 H, dd), 6,78 (1 H, d), 6,26 (1 H, s), 6,13 – 5,94 (1 H, m), 5,48 - 5,24 (2 H, m), 4,59 (2 H, dt), 4,48 - 4,30 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,10 - 4,02 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,57 (4 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t)
2	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,89 (1 H, s), 8,67 (1 H, d), 7,93 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd), 6,43 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,49 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
3	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,77 (2 H, br. s.), 7,86 (1 H, d), 7,76 - 7,46 (4 H, m), 6,48 (1 H, br. s.), 4,60 - 4,36 (2 H, m), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,94 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,15 (2 H, br. s.)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
4	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,83 - 7,94 (2 H, m), 7,78 - 7,71 (1 H, m), 7,67 - 7,53 (4 H, m), 6,48 (1 H, s), 4,53 - 4,43 (2 H, m), 4,34 - 4,27 (2 H, m), 4,07 - 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,67 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t)
5	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,90 (1 H, d), 7,87- 7,79(2 H, m), 7,73 - 7,69 (1 H, m), 7,65 - 7,56 (2 H, m), 7,52 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
6	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 - 7,68 (5 H, m), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, d), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
7	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,71 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 4,86 (2 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 3,99 (1 H, m), 3,92 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 (2 H, t)
8	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,72 (1 H, d), 7,68 - 7,60 (1 H, m), 7,18 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,23 (2 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
9	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,63 (1 H, d), 7,75 (1 H, td), 7,64 (1 H, d), 7,50 (1 H, d), 7,29 - 7,24 (1 H, m), 6,99 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,29 (2 H, d), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
10	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,49 (3 H, d), 7,40 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (5 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,09 (2 H, t)
11	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,87 (1 H, d), 7,83 - 7,76 (2 H, m), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, d), 7,41 - 7,32 (1 H, m), 7,31 - 7,23 (3 H, m), 7,18 (1 H, s), 6,43 (1 H, s), 4,46 (2 H, br. s.), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,97 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
12	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,20 (1 H, d), 7,76 (1 H, d), 7,60 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 - 7,35 (2 H, m), 7,336 - 7,26 (1 H, m), 6,68 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,08 - 3,96 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,42 (9 H, s)
13	(^1H DMSO- d_6) δ ppm 8,11 (1 H, d), 7,95 - 7,86 (2 H, m), 7,57 (1 H, d), 7,43 (1 H, d), 7,15 (1 H, t), 7,10 (1 H, d), 6,71 (1 H, s), 4,31 - 4,25 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,92 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,71 - 3,57 (2 H, m), 3,55 - 3,46 (1 H, m), 3,40 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
14	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,56 (1 H, dd), 7,50 - 7,46 (1 H, m), 6,87 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,30 - 4,19 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
15	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,97 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,83 (2 H, dd), 7,63 (1 H, dd), 7,55 (1 H, s), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 3,99 (1 H, tt), 3,91 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
16	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,73 (1 H, d), 7,57 - 7,50 (2 H, m), 7,48 - 7,45 (1 H, m), 7,42 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,28 - 4,23 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,06 (2 H, t)
17	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,03 (1 H, dd), 6,94 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,50 - 4,33 (2 H, m), 4,27 - 4,14 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 1,47 (9 H, s)
18	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,80 (1 H, d), 8,32 (1 H, d), 8,16 - 7,96 (2 H, m), 7,85 (1 H, d), 7,65 (1 H, dd), 7,57 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,60 (5 H, m), 3,58 - 3,44 (1 H, m), 3,20 - 3,02 (5 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
19	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,28 - 4,18 (2 H, m), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,66 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 1,68 (2 H, sxt), 1,09 (3 H, t)
20	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,58 (1 H, dd), 7,66 - 7,56 (2 H, m), 7,22 (1 H, dd), 7,19 - 7,09 (3 H, m), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,14 (4 H, s), 2,98 (2 H, t)
21	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,55 (1 H, dd), 8,44 (2 H, dd), 7,63 (1 H, d), 7,22 (1 H, dd), 7,15 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,53 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,95 (1 H, m), 3,93 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,17 (4 H, s), 2,99 (2 H, t)
22	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, br. s.), 7,94 (1 H, s), 7,79 - 7,67 (2 H, m), 7,61 (1 H, s), 7,58 - 7,47 (2 H, m), 7,33 (1 H, t), 6,67 (1 H, br. s.), 6,43 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,04 (1 H, td), 3,97 - 3,65 (5 H, m), 3,61 - 3,48 (1 H, m), 3,11 (2 H, t)
23	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, d), 7,50 (1 H, s), 7,45 - 7,32 (2 H, m), 7,13 - 7,01 (2 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,45 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, t), 3,08 (2 H, t)
24	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,56 - 8,45 (1 H, m), 8,38 (1 H, d), 7,83 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,42 (1 H, t), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,36 (2 H, m), 4,31 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (4 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
25	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,17 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,60 (3 H, m), 7,57 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,24 (2 H, m), 4,01 (1 H, qd), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
26	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,74 (1 H, d), 7,57 (3 H, d), 7,48 (1 H, s), 7,01 (2 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 3,99 (1 H, dd), 3,92 - 3,60 (8 H, m), 3,50 (1 H, t), 3,06 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
27	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,18 (1 H, s), 7,84 (3 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,64 - 7,55 (2 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,39 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,09 - 3,98 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)
28	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,45 (1 H, dd), 7,88 - 7,74 (2 H, m), 7,65 (1 H, d), 7,58 (1 H, s), 7,36 - 7,25 (1 H, m), 6,46 (1 H, s), 4,57 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,03 (1 H, td), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
29	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,99 (1 H, s), 7,80 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,50 - 7,32 (3 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 - 3,97 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,11 (2 H, t), 2,26 (5 H, s)
30	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,33 (1 H, s), 6,41 - 6,34 (1 H, m), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (1 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,56 - 1,45 (1 H, m), 1,01 - 0,83 (4 H, m)
31	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,38 (2 H, m), 4,31 - 4,17 (2 H, m), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,18 - 1,75 (7 H, m), 1,29 (1 H, s)
32	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,32 (1 H, s), 9,04 (2 H, s), 7,90 (1 H, d), 7,66 (1 H, dd), 7,58 (1 H, s), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,27 (2 H, m), 4,11 - 3,99 (1 H, m), 3,96 - 3,64 (5 H, m), 3,60 - 3,46 (1 H, m), 3,17 (2 H, t)
33	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, t), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,25 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,03 (2 H, t), 2,45 (2 H, d), 2,29 (2 H, dd), 1,91 - 1,58 (4 H, m)
34	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,07 (1 H, d), 7,97 (1 H, s), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,62 - 7,53 (2 H, m), 7,39 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 6,52 (1 H, d), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,09 (2 H, t), 3,91 - 3,76 (5 H, m), 3,71 - 3,58 (2 H, m), 3,55 - 3,47 (1 H, m), 3,40 (1 H, m), 3,29 (1 H, s), 3,10 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
35	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,84 (1 H, d), 7,96 (1 H, d), 7,85 (1 H, d), 7,64 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,37 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,14 (2 H, t), 2,74 (3 H, s)
36	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,69 (1 H, d), 7,78 - 7,72 (2 H, m), 7,65 - 7,57 (3 H, m), 7,33 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,05 (1 H, s), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,07 (2 H, t)
37	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,47 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 4,53 - 4,41 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,24 (2 H, t), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,55 - 3,33 (4 H, m), 3,03 (2 H, t)
38	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, dd), 7,39 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26 - 4,20 (2 H, m), 4,04 - 3,98 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,90 - 2,83 (2 H, m), 2,75 - 2,68 (2 H, m)
39	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,37 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 (2 H, s), 4,48 - 4,378 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,96 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)
40	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,50 - 7,44 (3 H, m), 7,41 (1 H, s), 6,94 - 6,84 (2 H, m), 6,35 (1 H, s), 4,45 - 4,36 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,04 - 3,91 (1 H, m), 3,87 - 3,62 (8 H, m), 3,48 (1 H, dd), 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
41	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,78 (1 H, d), 8,59 (1 H, dd), 7,83 (1 H, dt), 7,71 (1 H, d), 7,54 (1 H, dd), 7,49 (1 H, s), 7,39 - 7,25 (1 H, m), 6,40 (1 H, s), 4,51 - 4,33 (2 H, m), 4,30 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
42	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,93 (2 H, d), 7,78 (1 H, d), 7,72 - 7,59 (3 H, m), 7,54 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 4,49 - 4,35 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,16 - 2,97 (5 H, m)
43	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,55 (1 H, br. s.), 7,50 - 7,37 (1 H, m), 7,24 (1 H, d), 7,18 (1 H, br. s.), 7,00 (1 H, d), 6,46 (1 H, br. s.), 4,47 (2 H, d), 4,30 (2 H, br. s.), 4,04 (1 H, br. s.), 3,98 - 3,66 (7 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,12 (2 H, br. s.), 1,83 (1 H, br. s.)
44	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,81 (1 H, d), 7,59 - 7,48 (2 H, m), 7,43 (1 H, s), 7,41 - 7,33 (3 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,54 - 4,42 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
45	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,39 (1 H, d), 7,34 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,51 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,99 (1 H, td), 3,91 - 3,59 (7 H, m), 3,50 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,74 (2 H, t)
46	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,30 (1 H, s), 6,13 (1 H, s), 5,09 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (8 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 2,99 (2 H, t), 2,30 (3 H, s)
47	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,33 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,12 (2 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,23 - 4,14 (2 H, m), 4,02 - 3,89 (4 H, m), 3,88 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,96 (2 H, t)
48	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,99 (1 H, dd), 6,90 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,33 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t), 2,45 (3 H, s)
49	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,66 - 7,57 (3 H, m), 7,52 (1 H, d), 7,04 (2 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,55 - 4,40 (2 H, m), 4,35 - 4,24 (2 H, m), 4,04 (1 H, dd), 3,97 - 3,66 (9 H, m), 3,54 (1 H, dd), 3,32 - 3,20 (4 H, m), 3,10 (2 H, s)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
50	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,06 (1 H, dd), 7,92 - 7,78 (2 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,56 (1 H, s), 7,36 - 7,24 (1 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,55 - 4,38 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,13 - 3,99 (1 H, m), 3,95 - 3,65 (5 H, m), 3,54 (1 H, t), 3,11 (2 H, t)
51	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,95 (1 H, t), 7,80 (1 H, d), 7,67 - 7,54 (3 H, m), 7,54 - 7,45 (1 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,52 - 4,35 (2 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,10 (2 H, t)
52	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, d), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,39 (2 H, m), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,36 (9 H, s)
53	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,72 - 8,64 (2 H, m), 7,75 (1 H, d), 7,59 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,48 - 7,42 (2 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,55 - 4,39 (2 H, m), 4,34 - 4,22 (2 H, m), 4,03 (1 H, dd), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
54	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 6,98 (1 H, dd), 6,89 (1 H, d), 6,31 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,29 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,06 - 2,96 (2 H, m), 2,35 (3 H, s)
55	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,39 - 7,35 (1 H, m), 7,32 (1 H, d), 6,33 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,60 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,95 (2 H, t), 1,62 (6 H, s)
56	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,24 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,54 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,52 - 4,41 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,02 (4 H, s), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t)
58	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, d), 7,43 (1 H, dd), 7,33 (1 H, d), 6,39 (1 H, s), 6,31 (1 H, dt), 4,53 - 4,34 (4 H, m), 4,31 - 4,19 (2 H, m), 4,06 - 3,94 (3 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,62 - 2,50 (2 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
59	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,02 (1 H, d), 8,09 (1 H, dd), 7,97 - 7,80 (2 H, m), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 6,48 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,36 - 4,25 (2 H, m), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,16 (2 H, t)
60	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,43 (1 H, d), 7,86 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 5,44 - 5,31 (1 H, m), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,40 (6 H, d)
61	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,44 (1 H, d), 7,84 (1 H, dd), 7,79 (1 H, d), 7,57 (1 H, dd), 7,48 (1 H, d), 6,85 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,54 - 4,37 (4 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, m), 3,93 - 3,62 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,10 (2 H, t), 1,45 (3 H, t)
62	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,52 (1 H, d), 7,85 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, dd), 7,47 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 6,42 (1 H, s), 4,52 - 4,38 (2 H, m), 4,32 - 4,22 (2 H, m), 4,06 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,58 (13 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,09 (2 H, s)
63	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,77 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 7,21 - 7,12 (1 H, m), 6,99 (2 H, ddd), 6,45 (1 H, s), 4,53 - 4,40 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,06 - 3,98 (1 H, m), 3,95 (3 H, s), 3,92 - 3,63 (8 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
64	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,15 (1 H, d), 7,82 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,45 - 7,40 (1 H, m), 6,91 (1 H, d), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,40 (2 H, m), 4,29 (2 H, t), 4,11 (2 H, s), 4,07 - 3,98 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (4 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
65	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, d), 7,84 (1 H, d), 7,67 (1 H, dd), 7,59 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 7,36 (1 H, dd), 6,46 (1 H, s), 4,54 - 4,38 (2 H, m), 4,33 - 4,24 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,94 - 3,63 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t), 2,68 (3 H, s)
66	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,88 (1 H, s), 8,82 (1 H, d), 7,88 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,61 (1 H, dd), 7,53 (1 H, s), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,00 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,13 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
67	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,76 (1 H, d), 7,58 (1 H, dd), 7,50 (1 H, s), 6,88 - 7,03 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (2 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,95 - 3,63 (11 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t)
68	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,50 (1 H, d), 7,74 (2 H, td), 7,55 (1 H, dd), 7,45 (1 H, s), 6,75 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,56 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,58 (9 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,08 (2 H, t), 1,70 (6 H, br. s.)
69	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,21 (1 H, dd), 7,78 (1 H, d), 7,66 (2 H, ddd), 7,56 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd), 6,45 (1 H, s), 4,54 - 4,39 (4 H, m), 4,28 (2 H, t), 4,03 (1 H, m), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, dd), 3,09 (2 H, t), 1,42 (3 H, t)
70	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,60 (1 H, dd), 7,52 (1 H, d), 6,47 (1 H, d), 6,43 (1 H, s), 4,53 - 4,39 (2 H, m), 4,33 - 4,23 (2 H, m), 4,03 (6 H, d), 3,94 - 3,64 (5 H, m), 3,59 - 3,48 (2 H, m), 3,08 (2 H, t)
71	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,00 (1 H, s), 8,87 (1 H, d), 7,87 (1 H, d), 7,63 (1 H, dd), 7,56 (1 H, s), 7,52 - 7,48 (1 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,12 (2 H, t)
72	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,48 (2 H, s), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,54 - 3,42 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,30 (9 H, s)
73	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,19 (1 H, dd), 7,69 (1 H, d), 7,38 (2 H, ddd), 7,29 (1 H, d), 6,72 (1 H, dd), 6,40 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,18 - 3,08 (4 H, m), 3,04 (2 H, t), 1,82 - 1,72 (4 H, m)
74	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,51 (1 H, d), 7,75 (2 H, td), 7,56 (1 H, dd), 7,46 (1 H, s), 6,48 (1 H, d), 6,41 (1 H, s), 4,56 - 4,37 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,02 (1 H, dd), 3,95 - 3,63 (5 H, m), 3,61 - 3,45 (5 H, m), 3,09 (2 H, t), 2,14 - 1,99 (4 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
75	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,57 (2 H, m), 7,47 - 7,20 (5 H, m), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,56 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t)
76	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,96 (1 H, d), 6,75 (1 H, s), 6,31 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,53 - 4,34 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,92 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 1,32 (9 H, s)
77	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,00 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,17 (2 H, s), 4,47 - 4,32 (2 H, m), 4,23 - 4,14 (2 H, m), 3,96 (1 H, qd), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 2,97 (2 H, t), 2,29 - 2,17 (1 H, m), 1,30 - 1,24 (4 H, m)
78	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,92 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,30 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,58 (5 H, m), 3,47 (1 H, dd), 3,02 - 2,85 (4 H, m), 1,41 (3 H, t)
79	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,05 (1 H, dd), 6,95 (1 H, d), 6,32 (1 H, s), 5,26 (2 H, s), 4,52 - 4,37 (2 H, m), 4,28 - 4,20 (2 H, m), 4,06 - 3,96 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 2,67 (3 H, s)
80	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,02 (1 H, dd), 6,93 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,22 (2 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,59 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,26 (1 H, dt), 2,99 (2 H, t), 1,43 (6 H, d)
81	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,34 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,53 - 4,37 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,58 - 3,46 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,88 (1 H, m), 2,13 - 1,97 (2 H, m), 1,90 - 1,56 (6 H, m)
82	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, d), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,52 - 4,36 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,93 - 3,63 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,71 - 2,58 (1 H, m), 1,99 - 1,31 (10 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
83	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,91 - 3,65 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,88 - 2,78 (1 H, m), 1,31 (6 H, d)
84	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,40 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (1 H, m), 3,93 - 3,64 (5 H, m), 3,52 (1 H, dd), 3,00 (2 H, t), 2,47 (2 H, t), 1,70 - 1,45 (4 H, m), 0,99 (3 H, t)
85	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,45 (1 H, dd), 7,41 - 7,31 (5 H, m), 7,27 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (7 H, m), 3,54 (2 H, s), 3,52 - 3,45 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 2,42 (3 H, s)
86	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, dd), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,70 - 4,65 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00-3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,93 - 1,65 (4 H, m), 1,00 - 0,97 (6 H, m)
87	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,80 - 4,77 (1 H, m), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01-3,97 (1 H, m), 3,89 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,99 (1 H, d), 1,57 (3 H, d)
88	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,07 (1 H, d), 6,99 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,38 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 (1 H, m), 3,94 - 3,62 (5 H, m), 3,51 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 2,07 - 1,86 (1 H, m), 1,15 - 1,06 (2 H, m), 0,85 - 0,78 (2 H, m)
89	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,43 - 4,41 (1 H, m), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,87 - 3,40 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,67 - 1,65 (2 H, m), 0,98 (3 H, t)
90	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,46 (1 H, s), 7,40 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,53 (1 H, d), 4,28 - 4,25 (3 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,85 - 3,38 (7 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,85 - 1,80 (1 H, m), 0,98 (6 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
91	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 8,00 (1 H, d), 7,44 (1 H, s), 7,38 (1 H, d), 6,68 (1 H, s), 5,27 (1 H, S), 4,26 - 4,25 (2 H, m), 4,01 (2 H, t), 3,86 - 3,74 (3 H, m), 3,67 - 3,60 (2 H, m) 3,52 - 3,46 (1 H, m), 3,37 - 3,35 (1 H, m), 3,00 (2 H, t), 1,66 - 1,62 (4 H, m), 0,99 (6 H, t)
92	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 7,71 (2 H, d), 7,66 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 7,43 - 7,32 (4 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,98 (1 H, m), 3,97 - 3,68 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 2,53 (1 H, s), 1,88 (3 H, s)
93	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,43 - 7,29 (7 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,46 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 - 3,95 (3 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t)
94	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 7,57 - 7,48 (1 H, d), 7,38 (1 H, s), 6,68 - 6,55 (1 H, d), 6,49 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,20 (1 H, s), 4,60 - 4,50 (1 H, m), 4,38 - 4,30 (4 H, m), 4,22 - 4,15 (2 H, m), 4,03 - 3,93 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, t), 2,98 - 2,85 (2 H, m)
95	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 7,86 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,51 (1 H, d), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,37 (2 H, m), 4,330 - 4,20 (4 H, m), 4,05 - 3,96 (1 H, m), 3,87 (5 H, s), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,57 (4 H, t)
96	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 7,85 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,42 (1 H, s), 6,39 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,27 - 4,18 (4 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,86 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,05 (2 H, t), 1,88 - 1,79 (2 H, m), 1,69 - 1,59 (1 H, m), 1,00 (6 H, d)
97	(^1H , CDCl ₃) δ ppm 8,03 (1 H, d), 7,67 - 7,63 (2 H, m), 7,05 (1 H, d), 6,65 (1 H, s), 6,28 (1 H, dd), 4,30 - 4,23 (2 H, m), 4,04 (2 H, t), 3,89 - 3,75 (3 H, m), 3,63 (2 H, dd), 3,50 (1 H, d), 3,39 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,37 (3 H, s)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
98	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,66 - 4,61 (1 H, m), 4,47 - 4,37 (2 H, t), 4,20 (2 H, t), 4,00 - 3,88 (1 H, m), 3,88 - 3,46 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,99 (2 H, t), 1,90 - 1,89 (1 H, m), 1,81 - 1,77 (2 H, m), 1,57 - 1,54 (2 H, m), 1,00 (3 H, t)
99	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,75 (1 H, d), 7,33 - 7,28 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 6,41 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,29 - 4,23 (2 H, m), 4,05 - 3,97 (1 H, m), 3,85 (5 H, m), 3,54 - 3,47 (1 H, m), 3,07 (2 H, d), 2,36 (6 H, s)
100	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, br. s.), 8,07 (1 H, br. s.), 7,99 (1 H, d), 7,64 - 7,70 (2 H, m), 6,65 (1 H, s), 4,31 - 4,22 (2 H, m), 4,05 (2 H, t), 3,90 - 3,84 (1 H, m), 3,79 (2 H, td), 3,70 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,50 (1 H, m), 3,55 - 3,45 (1 H, m), 3,39 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
101	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,85 (1 H, d), 7,74 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 7,50 (1 H, dd), 7,44 - 7,38 (1 H, m), 6,38 (1 H, s), 4,48 - 4,348 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,15 (2 H, t), 4,04 - 3,96 (1 H, m), 3,90 - 3,64 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
102	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,91 - 7,80 (2 H, m), 7,71 (1 H, dd), 7,62 - 7,45 (4 H, m), 6,45 (1 H, s), 4,49 - 4,39 (2 H, m), 4,27 (2 H, t), 4,06 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,51 (1 H, dd), 3,11 (2 H, t)
103	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,80 - 7,90 (2 H, m), 7,79 - 7,69 (1 H, m), 7,66 - 7,51 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 4,57 - 4,41 (2 H, m), 4,30 (2 H, t), 4,03 (1 H, dt), 3,95 - 3,64 (5 H, m), 3,53 (1 H, t), 3,14 (2 H, t)
104	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,01 (1 H, dd), 6,91 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 5,18 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,15 (2 H, m), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,61 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,29 - 2,18 (1 H, m), 1,33 - 1,20 (4 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
105	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, s), 7,51 - 7,46 (1 H, m), 7,45 - 7,41 (1 H, m), 6,37 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, s), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,610 (5 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,25 (1 H, s), 3,00 (2 H, s)
106	(^1H , CDCl_3) δ ppm 9,18 (1 H, s), 8,88 (2 H, s), 7,72 (1 H, d), 7,60 - 7,53 (1 H, m), 7,51 (1 H, d), 6,40 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,58 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,04 (2 H, t)
107	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,54 (1 H, d), 7,37 (1 H, dd), 7,32 (1 H, s), 7,26 - 7,22 (2 H, m), 6,81 (1 H, t), 6,75 (2 H, dd), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 - 4,17 (4 H, m), 4,00 - 3,91 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,97 (2 H, t)
108	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,36 (1 H, d), 7,89 - 7,65 (3 H, m), 7,62 - 7,55 (3 H, m), 6,44 (1 H, s), 4,51 - 4,38 (2 H, m), 4,26 (2 H, t), 4,00 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,50 (1 H, dd), 3,22 - 3,14 (1 H, m), 3,09 (2 H, t), 1,40 (1 H, t)
110	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,60 (1 H, d), 7,50 - 7,42 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (2 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,56 - 3,45 (4 H, m), 3,05 - 3,95 (2 H, m), 2,15 - 1,95 (1 H, m), 1,15 - 1 (6 H, t)
111	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,58 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,27 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 4,45 - 4,34 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 3,96 (1 H, qd), 3,86 - 3,60 (5 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,94 (2 H, t), 1,46 (1 H, tt), 0,94 - 0,86 (2 H, m), 0,86 - 0,79 (2 H, m)
112	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,43 - 3,35 (1 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,95 - 2,85 (1 H, m), 2,76 - 2,64 (1 H, m), 1,84 - 1,62 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
113	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,39 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 5,00 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,01 (2 H, t)
114	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,72 (2 H, m), 1,59 - 1,49 (2 H, m), 0,77 - 0,64 (1 H, m), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,10 - 0,02 (2 H, m)
115	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,33 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,47 - 4,35 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 4,07 - 3,93 (2 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,00 (2 H, t), 1,82 - 1,70 (6 H, m), 1,62 - 1,50 (2 H, m)
117	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,45 (1 H, dd), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dd), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t)
118	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,28 (1 H, s), 6,11 - 6,01 (1 H, m), 5,44 (1 H, m), 5,34 (1 H, dd), 4,61 (2 H, dt), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,89 - 3,63 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t)
119	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 7,31 (1 H, s), 6,41 - 6,38 (1 H, m), 4,61 (2 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (3 H, dt), 3,89 - 3,60 (6 H, m), 3,53 - 3,43 (3 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m), 1,74 - 1,64 (2 H, m)
120	(^1H , CDCl_3) δ ppm 8,62 (1 H, br. s.), 8,53 (1 H, br. s.), 7,73 (1 H, d), 7,64 (1 H, d), 7,41 (1 H, dd), 7,35 (1 H, s), 7,29 (1 H, d), 6,36 (1 H, s), 4,48 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,03 - 3,93 (3 H, m), 3,89 - 3,61 (7 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,99 (2 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
121	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,19 (1 H, dd), 7,10 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,49 - 4,34 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,93 (1 H, m), 3,90 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, t), 2,64 (2 H, t), 1,63 (2 H, m), 1,37 - 1,29 (4 H, m), 0,94 - 0,86 (3 H, m)
122	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,39 (1 H, dd), 7,31 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,02 - 3,98 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,59 - 1,48 (1 H, m), 0,98 - 0,81 (4 H, m)
123	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 7,24 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,49 - 4,36 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,03 - 2,95 (2 H, m), 2,81 - 2,73 (2 H, m), 1,59 - 1,50 (2 H, m), 0,71 (1 H, s), 0,49 - 0,42 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
124	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,82 - 4,75 (2 H, m), 4,72 - 4,64 (3 H, m), 4,49 (2 H, s), 4,48 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, dd), 4,03 - 3,95 (1 H, m), 3,90 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t)
125	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,69 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,62 (2 H, s), 4,54 (2 H, d), 4,48 - 4,36 (4 H, m), 4,21 (2 H, t), 3,99 (1 H, ddt), 3,90 - 3,61 (5 H, m), 3,58 (2 H, s), 3,49 (1 H, dd), 3,02 (2 H, t), 1,36 (3 H, s)
126	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,63 (1 H, dd), 6,48 (1 H, s), 6,21 (1 H, s), 4,47 - 4,34 (2 H, m), 4,21 - 4,14 (2 H, m), 4,01 - 3,91 (1 H, m), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,98 (2 H, s), 2,90 (2 H, t), 1,36 (2 H, dd), 0,96 (6 H, s), 0,87 (3 H, t)
127	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,22 (1 H, d), 7,14 (1 H, s), 6,34 (1 H, d), 4,46 - 4,34 (2 H, m), 4,19 (2 H, t), 3,97 (1 H, td), 3,89 - 3,60 (5 H, m), 3,48 (1 H, t), 3,42 - 3,35 (1 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,93 - 2,85 (2 H, m), 2,70 (1 H, m), 1,84 - 1,63 (3 H, m), 0,92 (6 H, dd)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
128	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,51 (1 H, d), 6,63 (1 H, d), 6,49 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,46 - 4,356 (2 H, m), 4,21 - 4,11 (2 H, m), 3,97 (1 H, ddt), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 3,10 (2 H, d), 2,91 (2 H, t), 1,61 (1 H, m), 1,47 - 1,26 (8 H, m), 0,97 - 0,88 (6 H, m)
129	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,93 (1 H, dd), 6,82 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,22 - 4,14 (4 H, m), 4,03 - 3,94 (1 H, m), 3,88 - 3,628 (7 H, m), 3,53 - 3,453 (4 H, m), 2,97 (2 H, t)
130	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,58 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd), 6,80 (1 H, d), 6,29 - 6,24 (1 H, m), 4,46 - 4,32 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (4 H, m), 4,01 - 3,90 (1 H, m), 3,88 - 3,54 (9 H, m), 3,46 (1 H, dd), 2,95 (2 H, s), 1,23 (3 H, t)
131	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 - 7,67 (1 H, m), 6,93 - 6,86 (1 H, m), 6,78 (1 H, d), 6,29 (1 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,25 - 4,17 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (7 H, m), 3,53 - 3,44 (1 H, m), 3,01 - 2,93 (2 H, m), 1,37 - 1,227 (1 H, m), 0,73 - 0,65 (2 H, m), 0,42 - 0,34 (2 H, m)
132	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,93 (1 H, s), 6,82 (1 H, d), 6,27 (1 H, s), 4,90 - 4,82 (1 H, m), 4,74 - 4,67 (1 H, m), 4,48 - 4,28 (3 H, m), 4,26 - 4,14 (3 H, m), 4,03 - 3,91 (1 H, m), 3,90 - 3,58 (5 H, m), 3,53 - 3,41 (1 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m)
133	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, s), 7,48 - 7,40 (1 H, m), 7,40 - 7,35 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 4,47 (4 H, s), 4,28 - 4,15 (1 H, m), 3,93 - 3,56 (10 H, m), 3,43 (5 H, s), 3,06 - 2,95 (2 H, m)
134	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,47 - 7,41 (1 H, m), 7,38 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,37 - 4,49 (4 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 3,99 (1 H, m), 3,93 - 3,44 (12 H, m), 3,05 - 2,94 (2 H, m), 1,25 (3 H, t)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
135	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,47 - 7,42 (1 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,73 - 4,67 (1 H, m), 4,62 - 4,54 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,26 - 4,16 (2 H, m), 4,04 - 3,95 (1 H, m), 3,94 - 3,60 (7 H, m), 3,56 - 3,43 (1 H, m), 3,05 - 2,96 (2 H, m)
136	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,35 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,27 - 4,17 (2 H, m), 4,06 - 3,92 (1 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,17 (2 H, s), 3,09 - 2,96 (2 H, m), 0,97 (9 H, s)
137	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,64 (1 H, m), 7,40 - 7,33 (1 H, m), 7,31 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 4,59 (2 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,27 - 4,16 (2 H, m), 4,07 - 3,94 (1 H, m), 3,93 - 3,59 (5 H, m), 3,57 - 3,44 (1 H, m), 3,45 - 3,34 (1 H, m), 3,08 - 2,96 (2 H, m), 2,05 - 1,90 (2 H, m), 1,82 - 1,71 (2 H, m), 1,48 - 1,18 (6 H, m)
138	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,37 (1 H, d), 7,32 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,58 (2 H, s), 4,51 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,176 (2 H, m), 4,05 - 3,94 (1 H, m), 3,92 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,44 (1 H, m), 3,38 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 1,20 - 1,05 (1 H, m), 0,63 - 0,54 (2 H, m), 0,29 - 0,20 (2 H, m)
139	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,62 (1 H, s), 6,91 (1 H, m), 6,81 (1 H, m), 6,27 (1 H, s), 4,41 (2 H, s), 4,25 - 4,21 (2 H, m), 4,10 - 3,41 (12 H, m), 2,96 (2 H, t), 2,01 - 1,84 (1 H, m), 1,76 - 1,36 (5 H, m)
140	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,91 (1 H, d), 7,28 - 7,18 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,32 - 4,17 (2 H, m), 4,07 - 3,96 (2 H, m), 3,92 - 3,71 (3 H, m), 3,70 - 3,43 (4 H, m), 3,38 (2 H, m), 3,03 - 2,91 (2 H, m), 2,78 - 2,58 (2 H, m), 1,68 - 1,58 (2 H, m), 1,08 (3 H, d)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
141	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,58 (1 H, d), 6,95 - 6,82 (1 H, d), 6,77 (1 H, s), 6,27 (1 H, s), 4,50 - 4,32 (2 H, m), 4,38 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (3 H, m), 3,92 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, t), 3,05 - 2,92 (2 H, m), 1,85 - 1,70 (2 H, m), 1,40 - 1,30 (2 H, m), 0,92 (9 H, s)
142	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,21 (1 H, d), 7,13 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,40 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 3,99 - 3,97 (1 H, m), 3,87 - 3,65 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,39 (3 H, s), 3,00 - 2,93 (3 H, m), 2,83 - 2,82 (1 H, m), 2,66 - 2,64 (1 H, m), 1,95 - 1,91 (1 H, m), 1,75 - 1,73 (2 H, m), 0,90 (6 H, t)
143	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 - 7,60 (1 H, m), 6,91 - 6,86 (1 H, m), 6,80 - 6,76 (1 H, m), 6,28 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,17 (2 H, m), 4,11 - 4,04 (2 H, m), 4,02 - 3,95 (1 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,54 - 3,45 (1 H, m), 3,03 - 2,94 (2 H, m), 1,98 - 1,88 (2 H, m), 1,45 - 1,36 (2 H, m), 0,78 - 0,66 (1 H, m), 0,50 - 0,43 (2 H, m), 0,09 - 0,03 (2 H, m)
145	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,47 (1 H, d), 6,55 - 6,48 (1 H, m), 6,40 - 6,34 (1 H, m), 6,18 (1 H, s), 4,47 - 4,33 (2 H, m), 4,22 - 4,12 (2 H, m), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,83 (5 H, dd), 3,53 - 3,43 (1 H, m), 3,40 - 3,28 (1 H, m), 2,89 (2 H, t), 2,13 - 1,98 (2 H, m), 1,86 - 1,73 (2 H, m), 1,73 - 1,63 (1 H, m), 1,50 - 1,11 (5 H, m)
146	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,95 - 7,87 (1 H, m), 7,29 - 7,19 (2 H, m), 6,60 (1 H, s), 4,54 - 4,44 (1 H, m), 4,29 - 4,21 (2 H, m), 4,07 - 3,97 (2 H, m), 3,91 - 3,72 (3 H, m), 3,70 - 3,54 (2 H, m), 3,54 - 3,43 (1 H, m), 3,43 - 3,34 (1 H, m), 3,06 - 2,81 (4 H, m), 2,63 - 2,52 (1 H, m), 1,81 - 1,64 (1 H, m), 1,52 - 1,36 (1 H, m), 0,81 (9 H, s)
147	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,38 - 7,32 (1 H, m), 7,30 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,56 (2 H, s), 4,50 - 4,36 (2 H, m), 4,26 - 4,18 (2 H, m), 4,04 - 3,94 (1 H, m), 3,94 - 3,59 (4 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,40 (2 H, d), 3,07 - 2,98 (2 H, m), 2,30 - 2,16 (1 H, m), 1,86 - 1,72 (2 H, m), 1,66 - 1,51 (5 H, m), 1,35 - 1,20 (2 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
148	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,18 (1 H, dd), 7,12 (1 H, d), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,64 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,34 - 3,30 (4 H, m), 2,98 (2 H, t), 2,81 - 2,60 (2 H, m), 1,89 - 1,676 (2 H, m), 1,18 (3 H, d)
149	(^1H , CDCl_3) δ ppm: 7,62 (1 H, d), 7,23 - 7,13 (4 H, m), 6,71 (1 H, t), 6,58 (2 H, d), 6,12 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,08 - 3,98 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 3,17 (2 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,01 - 1,94 (2 H, m)
150	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (6 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,69 (2 H, t), 1,89 - 1,62 (2 H, m), 1,52 - 1,45 (2 H, m), 1,31 - 1,30 (1 H, m), 1,20 (3 H, d)
151	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,20 (1 H, d), 7,12 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,47 - 4,37 (2 H, m), 4,21 (2 H, t), 4,01 - 3,97 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (7 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,70 (2 H, t), 1,76 - 1,60 (4 H, m), 1,31 - 1,26 (1 H, m)
152	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,57 - 7,50 (1 H, m), 6,71 (1 H, d), 6,53 (1 H, br. s.), 6,21 (1 H, s), 4,513 - 4,33 (2 H, m), 4,26 - 4,14 (2 H, m), 4,06 - 3,93 (1 H, m), 3,92 - 3,56 (6 H, m), 3,56 - 3,41 (1 H, m), 3,00 - 2,90 (2 H, m), 2,88 (3 H, s), 2,04 - 1,63 (2 H, m), 1,60 - 1,31 (5 H, m), 1,28 - 1,08 (1 H, m)
153	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,52 - 7,46 (1 H, m), 6,55 - 6,50 (1 H, m), 6,40 - 6,36 (1 H, m), 6,19 (1 H, s), 4,48 - 4,33 (2 H, m), 4,23 - 4,13 (2 H, m), 4,04 - 3,92 (1 H, m), 3,85 (5 H, d), 3,56 - 3,42 (1 H, m), 3,06 - 2,99 (2 H, m), 2,93 - 2,84 (2 H, m), 1,92 - 1,50 (6 H, m), 1,36 - 1,12 (3 H, m), 1,08 - 0,91 (2 H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
154	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,50 (1 H, d), 6,59 - 6,49 (1 H, m), 6,44 - 6,35 (1 H, m), 6,20 (1 H, s), 4,49 - 4,33 (2 H, m), 4,24 - 4,13 (2 H, m), 4,05 - 3,93 (3 H, m), 3,92 - 3,59 (5 H, m), 3,56 - 3,32 (3 H, m), 3,16 - 3,07 (2 H, m), 2,96 - 2,84 (2 H, m), 1,98 - 1,80 (1 H, m), 1,79 - 1,64 (2 H, m), 1,428 - 1,28 (2 H, m)
155	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,54 - 7,46 (1 H, m), 7,14 - 7,08 (1 H, m), 7,04 (1 H, s), 6,23 (1 H, s), 4,35 - 4,21 (2 H, m), 4,13 - 3,99 (2 H, m), 3,91 - 3,80 (1 H, m), 3,79 - 3,45 (5 H, m), 3,41 - 3,30 (1 H, m), 2,86 (2 H, t), 2,64 - 2,54 (2 H, m), 1,67 - 1,58 (2 H, m), 1,45 (4 H, d), 0,80 (6 H, m)
156	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,60 (1 H, d), 7,23 - 7,19 (1 H, m), 7,13 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 4,45 - 4,35 (2 H, m), 4,18 (2 H, t), 4,02 - 3,92 (1 H, m), 3,82 (5 H, m), 3,48 (1 H, dd), 2,97 (2 H, br. t), 2,79 - 2,70 (2 H, m), 1,82 - 1,74 (2 H, m), 1,30 (6 H, s)
157	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 - 7,59 (1 H, m), 7,25 - 7,20 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 6,35 (1 H, s), 4,48 - 4,35 (2 H, m), 4,24 - 4,16 (2 H, m), 4,02 - 3,94 (1 H, m), 3,90 - 3,44 (7 H, m), 3,02 - 2,95 (2 H, m), 2,92 - 2,81 (1 H, m), 2,78 - 2,67 (1 H, m), 1,87 - 1,68 (2 H, m), 1,62 - 1,42 (2 H, m), 0,96 (3 H, s)
158	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,70 - 7,56 (1 H, d), 6,95 - 6,85 (1 H, d), 6,80 (1 H, s), 6,28 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,25 - 4,10 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,10 - 3,57 (8 H, m), 3,55 - 3,40 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 1,05 (9H, s)
159	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 6,88 (1 H, dd), 6,77 (1H, d), 6,28 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,05 - 3,96 (3 H, m), 3,88 - 3,65 (7 H, m), 3,51 - 3,43 (3 H, m), 2,97 (2 H, t), 2,12 - 2,01 (1 H, m), 1,78 - 1,75 (2 H, m), 1,59 - 1,42 (2 H, m)
160	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,63 (1 H, d), 7,35 - 7,18 (1 H, m), 7,12 (1H, s), 6,36 (1 H, s), 4,50 - 4,35 (2 H, m), 4,28 - 4,15 (2 H, m), 4,05 - 3,95 (1 H, m), 3,95 - 3,60 (5 H, m), 3,55 - 3,42 (1 H, m), 3,05 - 2,90 (2 H, m), 2,75 - 2,60 (2 H, m), 1,80 - 1,65 (2 H, m), 1,55 - 1,48 (2 H, m), 1,22 (6 H, s)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
161	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 (1 H, d), 7,34 (1 H, d), 7,29 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 4,55 (2 H, s), 4,48 - 4,38 (2 H, m), 4,22 (2 H, t), 4,02 - 3,96 (3 H, m), 3,91 - 3,61 (5 H, m), 3,55 - 3,35 (5 H, m), 3,02 (2 H, t), 2,00 - 1,86 (1 H, m), 1,69 (2 H, dd), 1,38 (2 H, dd)
162	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,68 - 7,62 (1 H, m), 6,95 - 6,87 (1 H, m), 6,82 - 6,77 (1 H, m), 6,29 (1 H, s), 4,51 - 4,35 (2 H, m), 4,26 - 4,17 (2 H, m), 4,05 - 3,92 (1 H, m), 3,91 - 3,60 (8 H, m), 3,55 - 3,44 (1 H, m), 3,04 - 2,94 (2 H, m)
163	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 6,91 (1 H, dd), 6,81 (1 H, d), 6,29 (1H, s), 4,91 (2 H, t), 4,56 (2 H, t), 4,47 - 4,36 (2 H, m), 4,26 (2H, d), 4,21 (2 H, t), 4,00 - 3,96 (1 H, m), 3,88 - 3,63 (5 H, m), 3,51 - 3,45 (2 H, m), 2,98 (2H, t)
164	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,93 (1 H, d), 6,97 - 6,92 (2 H, m), 6,53 (1 H, s), 4,24 - 4,23 (2H, m), 4,08 (2 H, t), 4,00 (2 H, t), 3,98 - 3,74 (3 H, m), 3,68 - 3,57 (2 H, m), 3,51 - 3,48 (1 H, m), 3,37 (1 H, t), 2,96 (2 H, t), 1,84 - 1,80 (2 H, m), 1,36 - 1,30 (2 H, m), 0,81 - 0,63 (1 H, m), 0,42 - 0,39 (2 H, m), 0,04 - 0,02 (2 H, m)
165	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 7,24 (1H, dd), 7,16 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,49 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,02 - 4,00 (1 H, m), 3,89 - 3,66 (3 H, m), 3,52 (3 H, m), 3,43 (2 H, t), 3,38 (3 H, s), 3,02 (2H, t), 2,78 (2 H, t), 1,96 - 1,92 (2 H, m)
166	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,61 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,35 (1 H, s), 4,46 - 4,36 (2 H, m), 4,20 (2 H, t), 4,01 - 3,95 (1 H, m), 3,88 - 3,62 (5 H, m), 3,49 (1 H, t), 2,98 (2 H, t), 2,85 - 2,81 (2 H, m), 2,13 (1H, br s), 1,93 - 1,79 (4 H, m), 1,72 - 1,55 (6 H, m)
167	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,59 (1 H, d), 7,37 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,34 (1 H, s), 4,44 - 4,35 (2 H, m), 4,17 (2 H, t), 4,01 - 3,92 (3 H, m), 3,88 - 3,60 (7 H, m), 3,47 (1 H, t), 2,94 (2 H, t), 2,07 - 2,02 (2 H, m), 1,95-1,88 (2H, m)

Comp. #	Dados de RMN (δ)
168	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 7,23 (1H, dd), 7,17 (1H, s), 6,39 (1 H, s), 4,51 - 4,40 (2 H, m), 4,24 (2 H, t), 4,09 - 3,96 (1 H, m), 3,93- 3,65 (5 H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 3,44 (2 H, t), 3,40 (3H, s), 3,02 (2 H, t), 2,79 (2 H, t), 2,00-1,89 (2H, m)
169	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,55 (1 H, d), 7,16 (1H, dd), 7,08 (1H, s), 6,29 (1 H, s), 4,41 - 4,29 (2 H, m), 4,13 (2 H, t), 3,95 - 3,86 (1 H, m), 3,81- 3,54 (5 H, m), 3,46-3,38 (1H, m), 2,91 (2 H, t), 2,78-2,72 (2H, m), 1,87-1,75 (4 H, m), 1,72-1,53 (6 H, m)
170	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,66 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,71-1,62 (2 H, m), 0,96 (3 H, t)
171	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,83 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,39 (2 H, m), 4,25-4,18 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,91- 3,65 (8 H, m), 3,51 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
172	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,67 (1 H, d), 6,95 (1H, dd), 6,85 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,25-4,21 (4 H, m), 4,05 - 3,98 (1 H, m), 3,91- 3,65 (7 H, m), 3,55-3,49 (3H, m), 3,00 (2 H, t), 1,72-1,62 (2 H, m), 0,97 (3 H, t)
173	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,65 (1 H, d), 6,94 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 6,31 (1 H, s), 4,50 - 4,40 (2 H, m), 4,26-4,19 (4 H, m), 4,04 - 3,97 (1 H, m), 3,92- 3,65 (8 H, m), 3,52 (1H, t), 3,00 (2 H, t), 1,23 (6 H, d)
174	(^1H , CDCl_3) δ ppm 7,64 (1 H, d), 7,22 (1H, dd), 7,15 (1H, s), 6,38 (1 H, s), 4,51 - 4,41 (2 H, m), 4,23 (2 H, t), 4,06 - 4,00 (1 H, m), 3,92- 3,66 (5 H, m), 3,57-3,50 (1H, m), 3,43 (2 H, t), 3,37 (3H, s), 3,01 (2 H, t), 2,71 (2 H, t), 1,80-1,61 (2H, m), 1,69-1,62 (2H,m)

Exemplos Biológicos

1. Ensaios *In vitro*

1,1. Ensaio com base em célula: ensaio de ligação de GTP- γ S.

[001148] O seguinte ensaio pode ser usado para a determinação de

ativação de GPR84. O ensaio de ligação de [35 S]GTP γ S mede o nível de ativação de protein G seguindo a ocupação de agonista de um GPCR, determinando a ligação do análogo não hidrolisável [35 S]GTP γ S às subunidades G α .

[001149] O ensaio é realizado em uma placa de 96 cavidades, onde os seguintes reagentes são adicionados. Primeiro 50 μ L de composto são adicionados na placa de ensaio, seguido pela adição de 20 μ L 3,3' di indolilmetano na concentração de EC₈₀ (concentração que fornece 80% da atividade de GPR84). Em uma última etapa, 30 μ L de uma mistura consistindo em contas de membranas-GTP γ S-SpA são adicionados [a mistura consiste em 20 μ g/cavidade de membranas derivadas de linhagem de célula estável superexpressando GPR84 (membranas são preincubadas com 0,1 μ M de GDP durante 15 minutos a 4°C), 0,1 nM de [35 S]GTP γ S (Perkin Elmer, NEG030) e 0,5 mg/cavidade de contas de PVT-WGA SpA (Perkin Elmer, RPNQ0001)]. Todos os componentes são diluídos em tampão de ensaio contendo HEPES a 20mM, pH 7,4; MgCl₂ a 5mM; NaCl a 250 mM; 0,05% de BSA; 75 ug/mL de saponina. As reações são incubadas durante 90 minutos em temperatura ambiente seguido por centrifugação a 2000 rpm durante 15 min. As placas são lidas em uma leitora Topcount (Perkin Elmer) imediatamente após a centrifugação (tempo de leitura, 1 min/cavidade).

TABLE IV: GTPyS IC₅₀ (nM) de ensaio de GPR84 de compostos da invenção selecionados.

na: não ativo

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0,01- 100 nM

Comp#	GPR84
1	***
3	**
4	***
5	**
6	***
7	***
8	***
9	****
16	***
20	****
28	**
30	****
36	****
41	***
42	***
43	***
45	**
50	***
51	***
52	****
53	***
54	***
55	*
56	***

Comp#	GPR84
57	***
58	***
59	**
60	****
61	****
62	****
63	***
64	***
65	**
66	***
67	****
68	****
69	****
70	****
72	****
74	****
75	****
76	****
77	****
78	****
79	***
80	****
81	****
82	****

Comp#	GPR84
83	****
84	****
85	****
86	****
87	***
89	***
90	****
91	***
93	****
94	****
95	**
96	***
97	***
98	****
101	***
102	***
103	***
104	****
105	***
106	**
107	****
108	****
109	****
110	***
111	***
112	****
113	***
114	****
115	****
116	***
117	***
118	***

Comp#	GPR84
119	***
120	***
121	****
122	****
123	****
124	***
125	**
126	****
127	****
128	***
129	***
130	***
131	****
132	**
133	***
134	***
135	***
136	****
137	****
138	****
139	****
140	***
141	***
142	****
145	***
146	****
147	****
148	****
149	****
150	***
151	***
152	**

Comp#	GPR84
153	***
154	**
155	****
156	***
157	***
158	***
159	****
160	***
161	***
162	***
163	****
164	****
165	****
166	****
167	**
168	***
169	***
170	****
171	****
172	***
173	**
174	****

2. Ensaios celulares

2.1. Ensaio de migração de neutrófilo humano

[001150] Estabelecemos que os agonistas de GPR84 (MCFA tal como decanoato de sódio, 3,3' di indolilmetano e Embelina induzem quimiotaxia de neutrófilo e que os antagonistas de GPR84 podem bloquear a quimiotaxia induzida pelo agonista de GPR84 porém não a quimiotaxia induzida por IL8, indicando que o Receptor 84 acoplado à proteína G (GPR84) é um fator essencial no processo de recrutamento de neutrófilo.

[001151] O efeito de agonistas ou antagonistas para GPR84 pode, portanto, ser ensaiado em um teste de migração de neutrófilo. No ensaio de migração de neutrófilo, neutrófilos, recentemente isolados de camadas leucocitárias de voluntários humanos, são tratados com um composto durante 30 minutos. Subsequentemente, os neutrófilos são transferidos para as cavidades superiores de um sistema de suporte permeável de *transwell* HTS Corning, do qual as cavidades inferiores são enchidas com uma solução de embelina a EC₈₀ (concentração que fornece 80% da atividade de GPR84). Após 1 hora de incubação, a migração dos neutrófilos para embelina no compartimento inferior pode ser quantificada medindo o teor de ATP das cavidades inferiores usando o sistema de ensaio de detecção de ATP de luminescência de ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N°: 436110).

2.1.1 Isolação de neutrófilos da camada leucocitária humana

[001152] Uma camada leucocitária humana é diluída com um volume igual de DPBS gelado. 20 mL da camada leucocitária diluída são suavemente misturados com 4 mL de tampão de ACD (ácido cítrico a 140 mM, citrato de sódio a 200 mM e dextrose a 220 mM). Em seguida, 12 mL da solução de 6% de dextrana/0,9% de NaCl (15 g de dextrana T2000 e 2,25 g de NaCl dissolvidos em 250 mL de H₂O) são adicionados à mistura e as amostras são invertidas suavemente até 20 vezes.

O volume total foi transferido para um novo recipiente e incubado em temperatura ambiente durante 1 h para a completa separação das duas fases ocorrer. O sobrenadante amarelado é em seguida transferido para um tubo de centrifugação limpo e centrifugado durante 12 minutos a 1300 rpm e 4°C. Após centrifugação, o sobrenadante é descartado e a pélete celular restante é rapidamente ressuspensa em 12 mL de H₂O gelada para lise de célula vermelha do sangue ocorrer. Após 20 segundos, 4 mL de KCl a 0,6 M gelado é adicionado. As amostras são misturadas cuidadosamente e centrifugadas durante 6 minutos a 1300 rpm, 4°C. O sobrenadante é descartado e the red blood cell lysis procedure é repeated one more time. Subsequentemente, a pélete celular é ressuspensa em 4 mL de DPBS e depositada sobre 5 mL de Lymphoprep (Nycomed Pharma, Cat. N°: 1114545) em um tubo centrífugo de 15 mL. Após centrifugação for 12 min at 1300 rpm, 4°C, o sobrenadante é removido e a pélete celular, contendo os neutrófilos, é ressuspensa em 25 mL de tampão de quimiotaxia (Meio RPMI 1640, suplementado com HEPES a 10 mM; recentemente preparado para cada experimento)

2.1.2 Ensaio de migração

[001153] Uma suspensão celular de $8,9 \times 10^6$ células por mililitro é preparada. 20 µL de solução de composto em tampão de quimiotaxia é adicionado to 180 µL de suspensão celular. A mistura é incubada a 37°C durante 30 minutos com ressuspensão intermediária das células após 15 minutos. Seguindo isto, 70 µL de suspensão celular é transfered para o compartimento superior de um sistema de suporte permeável de *transwell* 96 Corning HTS com membrana de policarbonato de tamanho de poro de 5,0 µm (Corning, Cat.N°: 3387). A cavidade receptora do sistema *transwell* é em seguida enchida com 200 µL de *tampão de quimiotaxia* contendo composto e agente quimiotático (embelina). após incubação a 37°C em CO₂ a 5% durante 1 h, a placa su-

perior do sistema *transwell* é removido e the suspensão celular in the receiver plate é transferida para uma placa de base V de 96 cavidades. 50 µL de DPBS são adicionados à placa receptora para prevenir as células restantes de ressecarem. A placa de vase V é centrifugada durante 6 minutos a 1500 rpm. O sobrenadante é removido e as células são ressuspensas em 50 µL de DPBS. As células são em seguida retransferidas para a placa receptora do sistema *transwell*. Após isto, 100 µL de solução de ATPlite (Perkin Elmer, Cat. N°: 436110) foram adicionados às células. A placa é incubada durante 10 minutos no escuro, ao mesmo tempo em que agitando. 170 µL de lisado celular são então transferidos para uma placa de 96 cavidades branca e a luminescência é medida. O sinal luminescente detectado é considerado como linearmente relacionado ao número de células que migraram da cavidade superior para a cavidade receptora.

TABELA VII: inibição de migração de neutrófilo humano

* > 1001 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 0,01-100 nM

Comp. #	Neutrófilos
4	***
7	***
8	***
9	****
16	***
17	****
19	****
20	****
22	****
23	***
30	****
34	****

Comp. #	Neutrófilos
35	***
36	***
41	****
42	***
52	****
56	***
60	****
62	****
63	****
68	****
69	****
72	****

Comp. #	Neutrófilos
77	****
80	****
83	****
85	****
89	****
90	****
92	****
98	****
107	****
109	****
111	****
112	****
114	****
115	****
116	****
121	***
122	****

Comp. #	Neutrófilos
123	****
126	****
133	****
139	****
140	****
147	****
149	****
150	****
158	****
159	****
160	***
161	****
168	****
169	****
170	****
171	****
174	****

2.2. Ensaio de migração de neutrófilo de rato

[001154] Estabelecemos que agonistas de GPR84 (MCFA tal como decanoato de sódio, 3,3' di indolilmetano e Embelina induzem quimiotaxia de neutrófilo e que antagonistas de GPR84 podem bloquear a quimiotaxia induzida por agonista de GPR84, porém não quimiotaxia induzida por IL8, indicando que Receptor 84 Acoplado à Proteína G (GPR84) é um executor essencial no processo de recrutamento de neutrófilo.

[001155] O efeito de agonistas ou antagonistas para GPR84 pode portanto ser ensaiado em um teste de migração de neutrófilo. No ensaio de migração de neutrófilo de rato, neutrófilos, recentemente isolados de rato após injeção intraperitoneal de glicogênio (0,1 %, p/v), são tratados com um composto durante 30 minutos. Subsequentemente, os neutrófilos são transferidos para as cavidades superiores de um

sistema de suporte permeável de *transwell* HTS Corning, da qual as cavidades inferiores são enchidas com uma solução de embelina a EC₈₀ (concentração que fornece 80% da atividade do GPR84). Após 1 hora de incubação, migração dos neutrófilos para embelina no compartimento inferior pode ser quantificada medindo o teor de ATP das cavidades inferiores usando o sistema de ensaio de Cell Titer Glow Substrate (Promega, Cat.Nº: G755B).

2.2.1. Isolação de neutrófilos de ratos

[001156] 24 horas após injeção intraperitoneal de glicogênio (0,1 %, w/v), células são colhidas por lavagem peritoneal com 25 mL de HBSS em seguida centrifugadas durante 12 minutos a 1300 rpm e 4°C. Após centrifugação, o sobrenadante é descartado e a pélete celular restante é rapidamente ressuspensa em 12 mL de H₂O gelada para lise de célula vermelha do sangue ocorrer. Após 20 segundos, 4 mL de KCl a 0,6 M gelado é adicionado. As amostras são misturadas cuidadosamente e centrifugadas durante 6 minutos a 1300 rpm, 4°C. O sobrenadante é descartado e a pélete celular é ressuspensa em 4 mL de DPBS e depositada sobre 5 mL de Lymphoprep (Axis Shield, Cat. Nº: 1114544) em um tubo centrífugo de 15 mL. Após centrifugação durante 30 minutos a 1500 rpm, 4°C, o sobrenadante é removido e a pélete celular, contendo os neutrófilos, é ressuspensa em 5 mL de tampão de quimiotaxia (Meio RPMI 1640, suplementado com HEPES a 10 mM; recentemente preparado para cada experimento).

2.2.2. Ensaio de migração

[001157] Uma suspensão celular de 8,9x10⁶ células por mililitro é preparada. 10 µL de solução de composto em tampão de quimiotaxia é adicionado a 90 µL de suspensão celular. A mistura é incubada a 37°C durante 30 minutos com ressuspensão intermediária das células após 15 minutos. Seguindo isto, 75 µL de suspensão celular são transferidos para o compartimento superior de um sistema de suporte permeá-

vel de *transwell* 96 Corning HTS com membrana de policarbonato de tamanho de poro de 5,0 μm (Corning, Cat.Nº: 3387). A cavidade receptora do sistema *transwell* é em seguida enchida com 200 μL de tampão de quimiotaxia contendo composto e agente quimiotático (em-belina). após incubação a 37°C em CO₂ a 5% durante 1 h, a placa superior do sistema *transwell* é removida e 70 μL de Cell Titer Glow Substrate (Promega, Cat.Nº: G755B) são adicionados na placa receptora. A placa receptora é incubada durante 10 minutos no escuro, ao mesmo tempo em que agitando. 180 μL de lisado celular são em seguida transferidos para uma placa de 96 cavidades branca e a luminescência é medida. O sinal luminescente detectado é considerado como linearmente relacionado ao número de células que migraram da cavidade superior para a cavidade receptora.

3. Modelos ADME, PK e de Segurança

3.1. Solubilidade Aquosa

[001158] Iniciando de um estoque de 10 mM em DMSO, uma diluição serial do composto é preparada em DMSO. A série de diluição é transferida para uma base F de placa 96 NUNC Maxisorb e tampão de fosfato a 0,1 M, pH 7,4 ou tampão de citrato a 0,1 M, pH3,0 em temperatura ambiente é adicionado.

[001159] As concentrações finais variam de 18,75 a 300 μM em 5 etapas de diluição iguais. A concentração de DMSO final não excede a 3%.

[001160] Pireno a 200 μM é adicionado aos pontos de canto de cada placa de 96 cavidades e serve como um ponto de referência para calibração de eixo-Z no microscópio.

[001161] As placas de ensaio são seladas e incubadas durante 1 hora a 37°C ao mesmo tempo em que agitando a 230 rpm. As placas são em seguida analisadas sob um microscópio de luz branca, produzindo imagens individuais do precipitado por concentração. O precipitado é

analisado e convertido em um número por uma ferramenta de software desenvolvido por encomenda. A primeira concentração na qual o composto aparece completamente dissolvido é a concentração reportada, entretanto a concentração exata situa-se aproximadamente entre esta concentração e uma maior etapa de diluição.

[001162] Os valores de solubilidade são reportados em μM e em $\mu\text{g/mL}$.

3.2. Solubilidade termodinâmica

[001163] Duas soluções individuais de 2 mg/mL de composto são preparadas em um tampão de fosfato a 0,1 M, pH 7,4 ou um tampão de citrato a 0,1 M, pH 3,0 em temperatura ambiente em um frascote de vidro de 2 mL.

[001164] Após adição de uma agitação magnética, as amostras são agitadas em temperatura ambiente durante 24 horas.

[001165] Após 24 horas, os frascotes são centrifugados 10 min a 1400 rpm. O sobrenadante da amostra é em seguida transferido para uma MultiscreenR Solubility Plate (Millipore, MSSLBPC50) e filtrado (10-12" Hg) com o auxílio de um tubo de distribuição de vácuo em uma placa de 96 cavidades de base V de polipropileno Greiner limpa. Por amostra, duas diluições (fator 10 e 100) são feitas em DMSO. Outras diluições podem ser feitas se a área de pico não estiver dentro da curva padrão.

[001166] Um estoque de DMSO a 10mM, feito de matéria seca, é usado para preparar 200 $\mu\text{g/mL}$ de matéria prima de trabalho. A curva padrão para o composto é preparada em DMSO iniciando dos 200 $\mu\text{g/mL}$ de matéria prima de trabalho. Oito concentrações e duas amostras de controle de qualidade (QC) são preparadas em tubos de 2 mL. As primeiras 3 concentrações (50, 35 e 15 $\mu\text{g/mL}$) e a primeira amostra de QC (20 $\mu\text{g/mL}$) são feitas iniciando com os 200 $\mu\text{g/mL}$ de matéria prima de trabalho. A 4ª concentração (5 $\mu\text{g/mL}$) é feita com a solu-

ção de 50 µg/mL e a 5ª concentração (1 µg/mL) com os 15 µg/mL. As últimas três concentrações (0,2, 0,1 e 0,05 µg/mL) são feitas com uma solução de 1µg/mL. A segunda amostra de QC (0,5 µg/mL) é feita com a primeira amostra de QC.

[001167] De cada etapa da série de diluição, controle de qualidade e diluições de amostra, um volume é transferido para uma placa *Deepwell* de 96 cavidades. As amostras são injetadas em um sistema LC-MS/MS (API2000 from Applied Biosystems).

[001168] As amostras são analisadas em LC-MS/MS com uma taxa de fluxo de 0,5mL/min. O solvente A é de 0,1% de ácido fórmico em água e o solvente B é de 0,1% de ácido fórmico em metanol. A amostra é conduzida sob spray de íon positivo em uma coluna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). O gradiente de solvente tem um tempo de condução total de 1,4 minutos e varia de 10% de B a 100% de B.

[001169] As amostras de solubilidade termodinâmica são analisadas com o auxílio do software QuanLynx. Para a curva padrão uma curva linear ou quadrática podem ser usada na análise. Amostras da curva padrão que tem mais do que 15% de desvio são excluídas; as menores concentrações da curva podem variar até 20%. As áreas de pico das amostras são plotadas em comparação com a curva padrão para obter a solubilidade do composto.

[001170] Os valores de solubilidade são reportados em µM ou µg/mL.

3.3. Estabilidade microssômica

[001171] Uma solução de material prima a 10 mM de composto em DMSO é de 1,668 vezes diluída em um tampão de fosfato a 105 mM pH 7,4. Desta diluição de composto, 50 µL são transferidos em duas placas de ensaio 96: uma para o ponto do tempo de 0 min (placa T0) e uma para o ponto do tempo de 30 min (placa T30) e preaquecida a 37°C.

[001172] Na amostra de referência de tempo zero (placa T0), 100 µL de MeOH (1:1) são adicionados às cavidades. Em cada placa de ensaio (T0 e T30 min), 50 µL de mistura microssômica são em seguida adicionados.

[001173] As concentrações de reação finais são: 3 µM de composto, 0,5 mg/mL de microssomas, 0,4 U/mL de GDPDH, MgCl₂ a 3,3 mM, glucose-6-fosfato a 3,3 mM e NADP⁺ a 1,3 mM.

[001174] A placa T30 é incubada a 37°C, 300 rpm e a pós 30 minutos de incubação a reação é interrompida com MeOH (1:1). As amostras são misturadas, centrifugadas e o sobrenadante é colhido para análise com LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

[001175] As amostras são analisadas em LC-MS/MS com uma taxa de fluxo de 0,5 mL/min. O solvente A é de 0,1% de ácido fórmico água e o solvente B é 0,1% de ácido fórmico em metanol. A amostra é conduzida sob *spray* de íon positivo em uma coluna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). O gradiente de solvente tem um tempo de condução total de 1,4 minutos e varia de 10% de B a 100% de B. A área de pico do composto origem no tempo 0 é considerada ser de 100% restante. A percentage restante após 30 minutos de incubação é calculada de tempo 0. A solubilidade do composto na concentração de teste final no tempo 0 é inspecionada por microscópio e os resultados são também reportados.

3.4. Estabilidade de hepatócito.

[001176] Os compostos de teste (1 µM da concentração inicial, n=2) são incubados em Williams' Medium E, contendo L-glutamina a 4 mM e sulfato de magnésio a 2 mM, com hepatócitos criopreservados em lago (Celsis International) em suspensão em densidades celulares de 0,25-0,5 milhões de células viáveis/mL. As incubações são realizadas a 37°C em um banho de água em agitação com 100 µL de amostras tiradas da incubação a 0, 10, 20, 45 e 90 minutos, e as reações termi-

naram pela adição de 100 µL de acetonitrila contendo carbamazepina como padrão interno analítico. As amostras são centrifugadas e as frações de sobrenadante analisadas por LC-MS/MS. As respostas de instrumento (isto é, Alturas de pico) são referenciadas às amostras de ponto do tempo zero (como 100%) a fim de determinar a percentagem de composto restante. Os plotes de Ln do % restante para cada composto são usados para determinar a meia-vida para as incubações de hepatócito. Valores de meia-vida são calculados da ligação: $T_{1/2}$ (min) = $-0,693/\lambda$, onde λ é a inclinação da concentração de Ln vs curva de tempo. Os compostos padrões testosterona, midazolam, e 4-metilumbeliferona são incluídos no projeto de ensaio.

3.5. Ligação de Proteína Plasmática (Diálise de Equilíbrio)

[001177] Uma solução de matéria prima a 10mM do composto em DMSO é diluída com um fator 10 em DMSO. Esta solução é também diluída em plasma humano, de rato, camundongo ou cão recentemente descongelado (BioReclamation INC) com a final concentração de 5 µM e concentração final de DMSO de 0,5%.

[001178] Uma placa Pierce Red Device com suplementos (ThermoScientific) é preparada e carregada com 450 µL de PBS na câmara de tampão e 300 µL do plasma reforçado na câmara de plasma. A placa é incubada durante 4 horas a 37°C, ao mesmo tempo em que agitando a 100 rpm. Após incubation, 120 µL de ambas as câmaras são transferidos para 480 µL de metanol em uma placa de cavidade profunda PP (Nunc) de base redonda de 96 cavidades, e selada com uma tampa de folha fina de alumínio. As amostras são misturadas e imediatamente centrifugadas 30 min a 1400 rcf a 4°C e o sobrenadante é transferido para uma placa PP de base-v 96 (Greiner, 651201) para análise em LC-MS/MS (API2000 de Applied Biosystems).

[001179] As amostras são analisadas em LC-MS/MS com uma taxa de fluxo de 0,5mL/min. Solvent A é 0,1% Formic Acid in water e sol-

vent B é 0,1% ácido fórmico em metanol. A amostra é conduzida sob *spray* de íon positivo em uma coluna Pursuit 5 C18 2,0 mm (Varian). O gradiente de solvente tem um tempo de condução total de 1,4 minutos e varia de 10% de B a 100% de B.

[001180] A área de pico do composto na câmara de tampão e na câmara de plasma é considerada ser de 100% de composto. A percentagem ligada ao plasma é derivada destes resultados e é reportada como a percentagem ligada ao plasma.

[001181] A solubilidade do composto na concentração de teste final em PBS é inspecionada por microscópio para indicar se a precipitação é observada ou não.

3.6. Permeabilidade de Caco2

[001182] Ensaios de Caco-2 Bidirecionais são realizados como descrito abaixo. Células caco-2 são obtidas de European Collection of Cell Cultures (ECACC, cat 86010202) e usadas após uma cultura celular de 21 dias em placas Transwell de 24 cavidades (Corning, área de crescimento celular: 0,33 cm², tamanho de poro de membrana: 0,4 µM, diâmetro de membrana: 6,5 mm).

[001183] 2x10⁵ células/cavidade são semeadas em meio de semeadura que consiste em DMEM + GlutaMAX™-I + 1% de NEAA + 10% de FBS (FetalClone II) + 1% de Pen/Strep. O meio é mudado a cada 2 a 3 dias.

[001184] Os compostos de teste e referência (propanolol e rhodamina123 ou vinblastina, todos adquiridos de Sigma) são preparados em Solução de Sal Equilibrada de Hanks' contendo 25 mM de HEPES (pH 7,4) e adicionados às câmaras apicais (125 µL) ou basolaterais (600 µL) da montagem de placa *Transwell* em uma concentração de 10 µM com uma concentração final de DMSO de 0,25%.

[001185] 50µM de Amarelo LúCIFer (Sigma) é adicionado ao tampão doador em todas as cavidades para estimar a integridade das cama-

das celulares monitorando a penetração de Amarelo Lúifer. Visto que o Amarelo Lúifer (LY) não pode livremente penetrar barreiras lipofílicas, um alto grau de transporte de LY indica má integridade da camada celular.

[001186] Após 1 hora de incubação a 37°C, ao mesmo tempo em que agitando em uma agitadora orbital a 150 rpm, alíquotas de 70 µL são tiradas de ambas as câmaras apical (A) e basal (B) e adicionadas a 100 µL de solução de 50:50 acetonitrila:água contendo padrão interno analítico (0,5 µM de carbamazepina) em uma placa de 96 cavidades.

[001187] Amarelo Lúifer é medido com um Spectramax Gemini XS (Ex 426nm e Em 538nm) em uma placa de 96 cavidades limpa contendo 150 µL de líquido de lado basolateral e apical.

[001188] Concentrações de composto nas amostras são medidas por cromatografia líquida de alto desempenho/espectroscopia de massa (LC-MS/MS).

[001189] Os valores de permeabilidade aparente (P_{app}) são calculados da ligação:

$$P_{app} = \frac{[\text{composto}]_{\text{aceptor final}} \times V_{\text{aceptor}}}{([\text{composto}]_{\text{doador inicial}} \times V_{\text{doador}}) / T_{inc} \times V_{\text{doador}}} / \text{área de superfície} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

[001190] V = volume da câmara

[001191] T_{inc} = tempo de incubação.

[001192] Área de superfície = 0,33cm²

[001193] As relações de efluxo, como uma indicação de efluxo ativo da superfície celular apical, são calculadas usando a relação de $P_{app} B > A / P_{app} A > B$.

[001194] Os seguintes critérios de aceitação do ensaio são usados:

Propanolol: $P_{app} (A > B) \text{ value} \geq 20 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$

[001195] Rhodamina 123 ou Vinblastina: valor de $P_{app} (A > B) \text{ value} < 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ com a relação de Efluxo ≥ 5 .

[001196] Permeabilidade de amarelo lúcer: ≤ 100 nm/s

3.7. Responsabilidade por prolongamento de QT

[001197] O potencial para prolongamento de QT é estimado no ensaio de grampo de emplastro manual de hERG.

3.7.1 Grampo-emplastro de célula total convencional

[001198] Registros grampo-emplastro de célula total são realizados usando um amplificador EPC10 controlado pelo *software* Pulse v8,77 (HEKA). A resistência de série é tipicamente menor do que $10\text{ M}\Omega$ e compensada por mais do que 60%, registros não são vazamentos subtraídos. Eletrodos são fabricados de vidro pipeta GC150TF (Harvard).

[001199] A solução de banho externo contém: NaCl a 135 mM, KCl a 5 mM, CaCl_2 a 1,8 mM, Glucose a 5 mM, HEPES a 10 mM, pH 7,4.

[001200] A solução de pipeta de emplastro interno contém: Kglucinato a 100 mM, KCl a 20 mM, CaCl_2 a 1 mM, MgCl_2 a 1 mM, Na_2ATP a 5 mM, Glutathione a 2 mM, EGTA a 11 mM, HEPES a 10 mM, pH 7,2.

[001201] Fármacos são perfundidos usando um sistema de rápida perfusão Biologic MEV-9/EVH-9.

[001202] Todos os registros são realizados em células HEK293 estavelmente expressando canais de hERG. Células são cultivadas em lâminulas redondas de 12 mm (German glass, Bellco) ancoradas na câmara de registro usando dois bastões de platina (Goodfellow). Correntes de hERG são evocadas usando um pulso de ativação para +40 mV para 1000 ms seguido por um pulso de corrente de extremidade para -50 mV para 2000 ms, o potencial de retenção é de -80 mV. Os pulsos são aplicados a cada 20s e todos os experimentos são realizados em temperatura ambiente.

3.7.2 Análise de Dados

[001203] Os valores de IC_{50} são calculados para cada composto testado. A duplicação de diferença entre a IC_{50} no grampo de emplastro de hERG manual e a IC_{50} solta no ensaio de sangue total é calculada.

[001204] Para as curvas de resposta de concentração, a amplitude de corrente de extremidade de pico é medida durante a etapa de voltagem a -50 mV. O ajuste da curva de dados de resposta de concentração é realizado usando a equação:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log c - x) d})]$$

onde **a** é a resposta mínima, **b** é a resposta máxima e **d** é a inclinação Hill, esta equação pode ser usada para calcular tanto a IC₅₀ (onde y = 50 e c é o valor de IC₅₀) e IC₂₀ (onde y = 20 e c é o valor IC₂₀). O software GraphPad® Prism® (Graphpad® Software Inc.) é usado para todo ajuste de curva. Uma diferença de 100 vezes ou maior indica um baixo potencial para a prolongação QT.

3.8. Estudo Farmacocinético

3.8.1. Estudo farmacocinético de dose única em ratos

[001205] Compostos são formulados em misturas de salina PEG200/salina fisiológica para a rotina intravenosa e em PEG400/0,5% de metilcelulose (10/90 v/v) para a rotina oral. Compostos teste são oralmente dosados como uma única gavagem esofágica a 5 a 10 mg/kg e intravenosamente dosados como um bolo por meio da veia caudal a 1 mg/kg a ratos Sprague-Dawley machos. Cada grupo consiste em 3 ratos. Amostras de sangue são coletadas por meio da veia jugular usando ratos canulados ou no seio retro-orbital com heparina de lítio como anticoagulante nos pontos do tempo na seguinte faixa: 0,05 a 8 h (rotina intravenosa), e 0,25 a 6 ou 24 h (rotina oral). Amostras de sangue total são centrifugadas a 5000 rpm durante 10 minutos e as amostras de plasma resultantes são armazenadas na análise pendente a -20°C.

3.8.2. Estudo farmacocinético de múltiplas doses em ratos

[001206] Compostos são formulados em PEG400/0,5% de metilcelulose (10/90 v/v) para a rotina oral. Compostos teste são oralmente dosados como uma gavagem diária esofágica a 30 ou 300 mg/kg a ratos

Sprague-Dawley machos durante 14 dias. Cada grupo consiste em 3 ratos. Amostras de sangue são coletadas por meio da veia do rabo com heparina de lítio como anticoagulante nos seguintes pontos do tempo no dia 1, 7 e 14: 0,25, 1, 4, 8 e 24 h. Além disso, no dia 2 as amostras sanguíneas são tiradas a 0,25, 1 e 4 h e no dia 4 e 11 a 0,25 hora. Amostras sanguíneas totais são centrifugadas a 5000 rpm durante 10 minutos e as amostras de plasma resultantes são armazenadas na análise pendente a -20°C.

3.8.3. Quantificação dos níveis de composto em plasma

[001207] As concentrações de plasma de cada composto teste são determinadas por um método de LC-MS/MS em que o espectrômetro de massa é operado em modo de eletrovaporização positivo ou negativo.

3.8.4. Determinação de parâmetros farmacocinéticos

[001208] Parâmetros farmacocinéticos são calculados usando Winnonlin® (Pharsight®, US).

3.9. Estudo de toxicidade de rato no dia 7

[001209] Um estudo toxicidade oral no dia 7 com compostos teste é realizado em ratos Sprague-Dawley machos para estimar seu potencial tóxico e toxicocinéticos, em doses diárias de 100, 300 e 1000 mg/kg/dia, por gavagem, no volume de dosagem constante de 10 mL/kg/dia.

[001210] Os compostos testes são formulados em PEG400/0, 5% de metilcelulose (10/90, v/v). Cada grupo inclui 6 ratos machos principais, bem como 3 animais satélites para toxicocinéticos. Um quarto grupo é dado PEG400/0,5% de metilcelulose (10/90, v/v) apenas, na mesma frequência, volume de dosagem e pela mesma rotina de administração, e age como o grupo de controle de veículo.

[001211] O objetivo do estudo é determinar a menor dose que resulta em nenhuma identificação de evento adverso (nenhum nível de efeito

adverso observável - NOAEL).

3.10. Inibição de citocromo P450

[001212] Inibição de CYP reversível e inibição de CYP3A4 dependente do tempo são determinadas em microssomas de fígado humano e substratos de sonda específicos.

3.10.1. Inibição de P450 em microssomas de fígado humano, inibição reversível

[001213] O potencial inibitório de um composto teste é estimado PARA as isoenzimas de citocromo P450 humanas CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4.

[001214] Uma solução de matéria prima a 10 mM do composto teste é preparada em DMSO, serialmente diluída em tampão Tris (100 mM pH 7,4) e adicionada às microssomas hepáticas (Xenotech LLC) e NADPH a 37°C em um banho de água em agitação. Sete diferentes concentrações de compostos testes (0,05 a 100 µM), 1% de DMSO e NADPH a 1 mM são obtidas para reagir.

[001215] Após reações de 15 ou 30 minutos serem terminadas pela adição de 100 µL de acetonitrila contendo carbamazepina como padrão interno analítico. As amostras são centrifugadas e as frações de sobrenadante analisadas por LC-MS/MS. Para cada isoforma, as respostas de instrumento (alturas de pico) são referenciadas àquelas para os controles de DMSO (consideradas como 100%) a fim de determinar a redução de percentagem em metabolismo de sonda, usando midazolam e testosterona como substrato de sonda. Inibição de percentagem de metabolism de sonda e Log [concentração de composto teste] são plotados usando o *software* Graphpad Prism. O modelo de resposta de dose sigmoidal é ajustado aos dados a fim de determinar a IC₅₀.

[001216] Inibição de CYP3A4 usando nifedipina e atorvastatina como o substrato de sonda é realizada como segue.

[001217] Uma solução de matéria prima a 1,67 mM de composto tes-

te é preparada em metanol, serialmente diluída 1:3 em tampão de fosfato de potássio a 50 mM, pH7,4 e adicionada a microssomas hepáticas humanas (BD Gentest) e substrato de sonda. Sete diferentes concentrações de compostos testes (0,045 - 33,3 μ M), 2% de metanol, 0,1 mg/mL de microssomas, atorvastatina a 10 μ M ou nifedipina a 5 μ M. Após preaquecimento de 5 minutos a 37°C, a reação foi iniciada pela adição de mistura de cofator (7,65 mg/mL de glucose-6-fosfato, 1,7 mg/mL NADP, 6U/mL de glucose-6-fosfato desidrogenase).

[001218] Após 5 minutos (nifedipina) ou 10 minutos (atorvastatina) a 37°C, a reação (50 μ L) é terminada com 150 μ L de solução de acetoni-trila:metanol (2:1) com padrão interno (Warfarin). As amostras são centrifugadas e as frações de sobrenadante analisadas por LC-MS/MS. As respostas de instrumento (relação de composto teste /areas de pico de padrão interno) são referenciadas àquelas para os controles de solvente (assumidos como 100%) a fim de determinar a redução da percentagem em metabolismo de sonda. A percentagem de atividade de controle vs plotes de concentração é gerada e ajustada usando o *software* GraphPad Prism para gerar a IC₅₀.

3.10.2. Inibição de CYP3A4 em microssomas de fígado humano, dependente do tempo

[001219] O potencial inibitório dependente do tempo de um composto teste é estimado para a isoenzima 3A4 de citocromo P450 humano. O composto é preincubado com as microssomas de fígado humano antes da adição dos substratos de sonda. O resultado é comparado com a condição onde o composto não é preincubado com as microssomas de fígado humano para observar se houve uma mudança em IC₅₀, indicando a inibição dependente do tempo.

[001220] Uma solução de matéria prima a 10 mM de composto teste é preparada em DMSO e diluída 1:20 com tampão de Tris (100 mM, pH 7,4) e também serialmente diluída em tampão Tris/5% de DMSO.

[001221] O cofator, NADPH, e cada diluição de composto teste é misturado em duas placas separadas para preincubação de 0 e 30 minutos. Microsomas hepáticas humanas (Xenotech LLC) são adicionadas apenas à placa de "preincubação de 30 minutos" e ambas as placas são então incubadas durante 30 minutos a 37°C e em um banho de água em agitação. Seguindo a preincubação, as microsomas são adicionadas à placa de "0 minuto" e substratos de sonda apropriados (in 0,5% DMSO) são adicionados a ambas as placas. As placas são em seguida retornadas para o banho de água durante outra incubação.

[001222] Ao todo, seis diferentes concentrações de composto teste (1,6 to 50 μ M) são estimadas. As reações são terminadas com 100 μ L de acetonitrila contendo carbamazepina como padrão interno analítico. As amostras são centrifugadas e as frações de sobrenadante analisadas por LC- MS/MS. Para cada isoforma, as respostas de instrumento (relação de altura de pico com o padrão interno) são referenciadas àquelas para os controles de DMSO (consideradas como 100%) a fim de determinar a redução de percentagem em metabolismo de sonda. A inibição de percentagem de metabolismo de sonda e Log [Test Composto concentração] é plotada usando o *software* Graphpad Prism. O modelo de resposta de dose sigmoidal é ajustado aos dados a fim de determinar a IC₅₀.

4. Estudos *In-vivo*

[001223] A atividade *in-vivo* dos compostos da invenção pode ser demonstrada nos seguintes modelos de inflamação de eficácia *in vivo*.

4.1. Doença do intestino inflamatório (camundongos).

[001224] O modelo de doença do intestino inflamatório (IBD) induzida por DSS crônica de camundongo é um modelo de doença bem validado para doença do intestino inflamatório (Wirtz S. *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 541-546; Sina C. *et al.*, **2009** J. Immunol. 183 7514-7522).

[001225] Para induzir uma colite crônica, camundongos BALB/c fêmeas alimentados com 4% de sulfato de sódio de dextrana (DSS) dissolvidos em água potável durante 4 dias, seguido por 3 dias de água potável regular. Este ciclo é repetido três vezes. Este protocolo permite a indução de uma forte colite ao mesmo tempo em que evitando altas taxas de mortalidade. Os animais são divididos em diversos grupos:

- a. Água intacta; veículo apenas, n=10),
- b. doente (DSS; veículo apenas, n=10),
- c. sulfazalazina usada como referência (DSS; 20 mg/kg/dia, *p.o.*, n=10) e
- d. o composto testado (DSS; 1, 3, 10, 30 mg/kg/dia, *p.o.*, n=10).

[001226] Parâmetros clínicos são medidos dia sim dia não. O índice de atividade de doença (DAI) é uma combinação de medida de composto dos escores individuais para perda de peso, consistência de evacuação e sangramento retal. Os camundongos são sacrificados no dia 20 do experimento de acordo com o protocolo introduzido por Sina *et al.* (2009). No momento do sacrifício, o cólon completo é removido e enxaguado com PBS estéril. Segmentos do colon distal são dessecados para análise histológica, expressão de gene e medição do nível de proteína.

4.2. Artrite induzido por colágeno (camundongos).

[001227] A artrite induzida por colágeno de camundongo (CIA) é o modelo de artrite reumatóide padrão ouro (Brand, *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 1269- 1275, Lin *et al.*, **2007** Br J Pharmacol 1, 829-831). Camundongos machos DBA1//J são injetados com uma solução de colágeno II (adjuvante de Freund Completo). Reação imune é reforçada por uma segunda injeção (adjuvante de Freund incompleto) 21 dias depois. No dia 31, a artrite é classificada de acordo com o método de Khachigian *et al.* (Khachigian *et al.*, **2006** Nature Protocols 1, 2512-

2516) e animais são aleatorizados para atingir um escore clínico médio de 2 por grupo. Os animais são divididos em diversos grupos: intacto (nenhum tratamento, n=5), doente (veículo apenas, n=10), Enbrel® como referência (10 mg/kg, 3x semana., *i.p.*, n=10), e o composto testado (3, 10 ou 30 mg/kg/dia, *p.o.*, n=10). A dosagem terapêutica permaneceu do dia 31 ao dia 46 e a artrite é classificada todo dia. Os camundongos são sacrificados no dia 46, fotos de raio-X são tiradas das patas traseiras de cada animal individual e a severidade de erosão óssea é classificada com o escore de Larsen radiológico (Salvemini *et al.*, **2001** Artrite Rheum *44*, 2909-2921).

4.3. Modelo de fumaça de tabaco (camundongos)

[001228] Exposições diárias de camundongos congêntos fêmeas C57BL/6J à fumaça de tabaco (TS) durante 11 dias consecutivos resultam em inflamação pulmonar, como indicado por um aumento no número total de células recuperadas na lavagem broncoalveolar (BAL), quando comparado com um grupo exposto ao ar similarmente tratado, 24 horas após a exposição final. O período de exposição a TS é aumentado inicialmente de 25 minutos no início do estudo (dia 1) até um máximo de 45 minutos no dia 3 até o dia 11. Os animais são divididos em diversos grupos: intacto (nenhum tratamento, n=5), doente (veículo apenas, n=10), Roflumilast como referência (5 mg/kg/dia *p.o.*, n=10), e os compostos testados (10 ou 30 mg/kg/bid, *p.o.*, n=10). No término de 11 dias, os números de macrófagos, células epiteliais, neutrófilos e linfócitos são contados na BAL. BAL é também analisada quanto à expressão de gene e nível de proteína. Tecido de pulmão é dessecado para análise histológica, expressão de gene e mediado o nível de proteína.

[001229] Será apreciado por aqueles versados na técnica que as descrições anteriores sejam de natureza exemplar e explicativa, e destinadas a ilustrar a invenção e suas modalidades preferidas. Por meio

de experimentação de rotina, um técnico reconhecerá modificações e variações aparentes que podem ser feitas sem afastar-se do espírito da invenção. Todas as tais modificações que se incluem no escopo das reivindicações anexas são destinadas a ser incluídas aqui. Desse modo, a invenção é destinada a ser definida não pela descrição acima, porém pelas seguintes reivindicações e seus equivalentes.

[001230] Todas as publicações, incluindo, porém não limitadas às patentes e pedidos de patente, citados nesta especificação, são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui como se totalmente mencionado.

[001231] Deve ser entendido que fatores tais como a capacidade de penetração celular diferencial dos vários compostos podem contribuir para discrepâncias entre a atividade dos compostos nos ensaios bioquímicos e celulares *in vitro*.

[001232] Pelo menos alguns dos nomes químicos de composto da invenção como dados e mencionados neste pedido, podem ter sido gerados em uma base automatizada pelo uso de um programa de software de denominação química comercialmente disponível, e não foram independentemente verificados. Programas representativos que realizam esta função incluem a ferramenta de denominação Lexichem vendida por Open Eye Software, Inc. e a ferramenta Autonom Software vendida por MDL, Inc. No caso onde o nome químico indicado e estrutura representada diferem, a estrutura representada controlará.

[001233] Estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando ChemDraw® ou ISIS® /DRAW. Qualquer valência aberta que apareça sobre um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas Estruturas inclusas indica a presença de um átomo de hidrogênio. Onde um centro quiral existe em uma estrutura, porém nenhuma estereoquímica específica é mostrada para o centro quiral, ambos os enanti-

ômeros associados com a estrutura quiral são abrangidos pela estrutura.

REFERÊNCIAS

- Wittenberger *et al.*, **2001** J Mol Biol, 307, 799-813
- Yousefi S *et al.*, **2001** J Leukoc Biol, 69, 1045–52
- Wang *et al.*, **2006** The Journal of Biological Chemistry, 281, 45, 34457-34464
- Venkataraman *et al.*, **2005**, Immunology Letters, 101, 144-153
- WO2007/027661 A2
- Berry *et al.*, **2010**, Nature, 466, 973-979
- Bouchard *et al.*, **2007**, Glia, 55:790-800
- Bundgard, H., **1985** Design of Profármacos, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985
- Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a. edição, **1985**, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia
- T. W. Greene e P. G. M. Wuts, **2006** *Protecting Grupos in Organic Synthesis*, Wiley-Blackwell; 4a. Edição Revisada
- Young Kim *et al.*, **2007** Bioorganic & Medicinal Chemistry 15, 2667–2679
- Le Pouls *et al.*, **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 28, 25481-25489
- Brown *et al.*, **2003**, The Journal of Biological Chemistry, 278, 13, 11312-11319
- Stoddart *et al.*, **2008**, Pharmacological Reviews, 60, 405-417
- Wirtz S. *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 541-546
- Sina C. *et al.*, **2009** J. Immunol. 183 7514-7522
- Brand, *et al.*, **2007** Nature Protocols 2, 1269- 1275
- Lin *et al.*, **2007** Br J Pharmacol 1, 862-872

Khachigian *et al.*, **2006** Nature Protocols *1*, 2512-2516

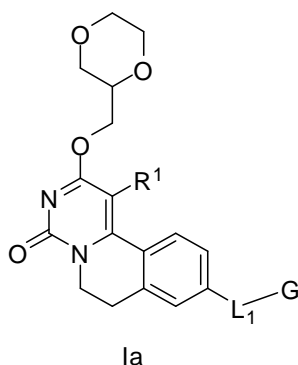
Salvemini *et al.*, **2001** Artrite Rheum *44*, 2909-2921

Du Bois, **2010**, Nat Rev, Drug Discovery, *9*, 129

Nagasaki *et.al.*, **2012**, FEBS Letters, *586*, 368–372

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula Ia:



na qual

R^1 é H, Me, ou halo;

L_1 é ausente ou é $-O-$, $-S-$, ou $-NR^{4a}-$;

G é

R^2 ,

$-W-L_2-R^2$, ou

$-W-L_3-R^3$;

W é C_{1-4} alquileno, C_{2-4} alquenileno tendo uma ligação dupla, ou C_{2-4} alquinileno tendo uma ligação tripla;

L_2 é ausente ou é $-O-$;

R^2 é H, C_{1-8} alquila, opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados dentre:

- OH,
- halo,
- CN,
- C_{1-6} alcóxi,
- C_{3-7} cicloalquila,
- heterocicloalquila de 4 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de S, e O,
- heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, e

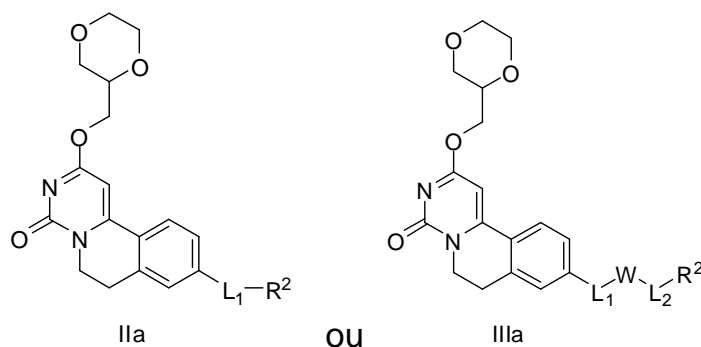
- fenila,
 - C₄₋₇ cicloalquenila compreendendo uma ligação dupla,
 - heterocicloalquenila de 5 a 7 membros compreendendo uma ligação dupla, e um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S,
 - C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente grupo R⁵selecionados dos grupos R⁵,
 - heterocicloalquila de 4 a 10 membros compreendendo um a dois heteroátomos independentemente selecionados de S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente grupo R⁵selecionados dos grupos R⁵,
 - heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R⁶, ou
 - C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁶;
- L₃ é -NR^{4b}-;
- R³ é
- C₁₋₄ alquila substituída com
 - C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁷, ou
 - heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais R independentemente selecionados dos grupos R⁷,
 - heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados grupo R⁷, ou

- C₆₋₁₀ arila opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados dos grupos R⁷;
 cada R^{4a} e R^{4b} é independentemente selecionado de H, C₁₋₄ alquila, e C₃₋₇ cicloalquila;
 R⁵ é oxo ou R⁶;
 R⁶ é
 - OH,
 - halo,
 - -NO₂,
- C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,
- C₁₋₆ alcóxi opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de halo, e OH,
 - C₃₋₇ cicloalquila,
 - -C(=O)OR⁸,
 - -C(=O)NR⁹R¹⁰,
 - -NHC(=O)-C₁₋₄ alquila,
 - -CN,
 - fenila,
 - -O-fenila,
 - heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, ou
- heteroarila de 5 a 6 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, opcionalmente substituída por um ou mais independentemente selecionados C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, CN, halo, e -C(=O)OR¹¹;
 R⁷ é C₁₋₄ alquila, ou halo; e
 cada de R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ é independentemente selecionado de H e C₁₋₄ alquila,
 ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato, ou

um solvato do sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é H.

3. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula IIa ou IIIa:



na qual

L_1 , W, L_2 , e R^2 são como definidos na reivindicação 1.

4. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto apresenta a Fórmula IIa, e L_1 é ausente.

5. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto apresenta a Fórmula IIIa, e L_1 é ausente, ou é -O-; W é C_{1-4} alquilenos, ou C_{2-4} alquilenos tendo uma ligação dupla.

6. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto é de acordo com a Fórmula IIIa, e L_1 é ausente; W é C_{2-4} alquilenos tendo uma ligação tripla; e L_2 , e R^2 são como definido na reivindicação 1.

7. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que L_2 é ausente.

8. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o composto apresenta a Fórmula IIIa, na qual L_1 e L_2 são ausentes, W é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, ou $\text{C}\equiv\text{C}-$, e R^2 é como definido na reivindicação 1.

9. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de que R^2 é heteroarila de 5 a 10 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, opcionalmente substituída por um a três independentemente selecionados dos grupos R^6 .

10. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R^6 é selecionado de OH, halo, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila substituída por um ou mais halo, C_{1-6} alcóxi, $-\text{CN}$, C_{3-7} cicloalquila, heterocicloalquila de 4 a 7 membros compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, O, e S, e fenila.

11. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de que R^2 é C_{1-8} alquila opcionalmente substituída por um a três grupos independentemente selecionados de OH, halo, CN, C_{1-6} alcóxi, C_{3-7} cicloalquila, 4 a 6 membros heterocicloalquila compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados dentre S, e O, 5 a 6 membros heteroarila compreendendo um a três heteroátomos independentemente selecionados de N, S, e O, e fenila.

12. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 8, caracterizado pelo fato de que R^2 é C_{3-7} cicloalquila.

13. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado dentre:

9-Alilóxi-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-il-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-iloxi]-acetonitrila,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(piridin-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,5-Dicloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Benzofuran-2-il-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

tert-Butil éster de ácido 2-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-indol-1-carboxílico,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-2-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-
 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinil)-
 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(5-*terc*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-
 ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 Metilamida de ácido 5-[2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-
 6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carboxílico,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pent-1-inil-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-piridin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirazin-2-il-etil)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indol-5-il)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-indazol-5-il)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzamida,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-2-fluoro-benzamida,
 N-{3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-fenil}-acetamida,

9-Ciclopropiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-hidróxi-ciclopentiletinil)-6,7-
 di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-5-il-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Cicloex-1-enil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-indol-5-il)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-metil-piridin-3-il)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-2-iletinil-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-prop-1-inil)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-pent-4-inenitrila,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-prop-1-inil)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-pheniletinil)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-3-iletinil-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-N-metil-benzamida,
 2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-fenil)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-Cloro-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-morfolin-4-il-fenil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-4-fluoro-benzamida,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-5-fluoro-benzamida,

9-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-piridin-4-iletinil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-isoxazol-5-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,6-Di-hidro-2H-piran-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

5-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-piridina-2-carbonitrila,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-isopropóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2,3-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3-Cloro-2-metóxi-piridin-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

3-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-isonicotinonitrila,

9-(2,5-Dimetóxi-fenil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3,4,5,6-tetra-hidrotetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2,6-Dimetóxi-piridin-3-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

4-[2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-nicotinonitrila,

9-terc-Butoximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-fenil-oxazol-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(5-terc-Butil-oxazol-2-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-etil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopentiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclo-hexiletinil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-hex-1-inil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-[3-(Benzil-metil-amino)-prop-1-inil]-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-5-metil-hex-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-but-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopropil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pent-1-inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pent-1-inil)-
6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pent-1-inil)-
6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-fenil-but-1-inil)-
6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3-Benzilamino-prop-1-inil)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-
di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(furan-2-ilmetil)-amino]-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[1-(3-metil-butil)-1H-pirazol-4-
il]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(5-metil-furan-2-il)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-hex-1-inil)-6,7-di-
hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-
6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1H-pirazol-4-il)-6,7-di-hidro-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(1-propil-1H-pirazol-4-il)-6,7-
di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-[2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

2-[2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-4-oxo-6,7-di-hidro-4H-
pirimido[6,1-a]isoquinolin-9-il]-benzonitrila,

9-(5-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetóxi)-2-((R)-1-
[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-ethinil-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pirimidin-2-iletinil-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-prop-1-inil)-6,7-
 di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-prop-1-
 inil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopentiloximetil-2-([1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pent-1-inil)-
 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopropiletinil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-but-1-inil)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-imidazol-1-il-prop-1-inil)-
 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopentiloximetil-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-
 hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-piridin-3-il-propil)-
 6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Alilóxi-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Alilóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-
 pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-
 piran-4-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-{3-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-prop-1-inil}-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-pentil-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropiletinil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2-Ciclopropil-etil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-iloximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metil-oxetan-3-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-(2,2-Dimetil-butilamino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etil-hexilamino)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-metóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-etóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 9-Ciclopropilmetóxi-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-fluoro-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-metóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,
 2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-etóxi-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[3-(2-fluoro-etóxi)-prop-1-inil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2,2-Dimetil-propoximetil)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclo-hexiloximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopropilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(4,4-Dimetil-pentilóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclo-hexilamino-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-4,4-dimetil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-Ciclopentilmetoximetil-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-fenilamino-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(Ciclo-hexil-metil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(Ciclo-hexilmetil-amino)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amino]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-etil-3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-3-metil-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-hidróxi-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(2,2-Dimetil-propóxi)-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-4-metil-pentil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-ilmetoximetil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-([1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-metóxi-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(oxetan-3-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

9-(3-Ciclopropil-propóxi)-2-((R)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-hidróxi-tetra-hidrotetra-hidro-piran-4-iletinil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(3-metóxi-propil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-[2-(1-hidróxi-ciclopentil)-etil]-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-propóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona,

2-((R)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(2-isopropóxi-etóxi)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona, e

2-((S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetóxi)-9-(4-metóxi-butil)-6,7-di-hidro-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de compreender um outro agente terapêutico.

16. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

17. Composto, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento ou profilaxia de condições inflamatórias.

18. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou de uma composição, como definida na reivindicação 14 ou 15, caracterizado pelo fato de ser para fabricação de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de condições inflamatórias.