



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

(11) BR 112014019750-4 B1



(22) Data do Depósito: 08/02/2013

(45) Data de Concessão: 03/03/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/53; A01N 43/90; A61K 31/519; C07D 239/70.

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2012 US 61/597,523.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.; PTC THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): HONGYAN QI; SOONGYU CHOI; AMAL DAKKA; GARY MITCHELL KARP; JANA NARASIMHAN; NIKOLAI NARYSHKIN; ANTHONY A. TURPOFF; MARLA L. WEETALL; ELLEN WELCH; MATTHEW G. WOLL; TIANLE YANG; NANJING ZHANG; XIAOYAN ZHANG; XIN ZHAO; LUKE GREEN; EMMANUEL PINARD; HASANE RATNI.

(86) Pedido PCT: PCT US2013025292 de 08/02/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/119916 de 15/08/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/08/2014

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA AUMENTAR A INCLUSÃO DE ÉXON 7 DE SMN2 EM MRNA, MÉTODO PARA AUMENTAR A QUANTIDADE DE PROTEÍNA SMN E MÉTODO PARA TRATAR SMA EM UM INDIVÍDUO HUMANO EM NECESSIDADE São fornecidos aqui compostos, suas composições e o uso deles para o tratamento de atrofia muscular espinhal.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS

[0001] A tecnologia aqui descrita não foi feita com a ajuda do Governo dos Estados Unidos.

REFERÊNCIA CRUZADA

[0002] Este pedido reivindica o benefício de prioridade ao Pedido Provisório dos Estados Unidos de número de série 61/597.523, depositado em 10 de fevereiro de 2012, que é aqui incorporado na sua totalidade por referência e para todos os efeitos.

DECLARAÇÃO SOBRE ACORDO DE PESQUISA CONJUNTA

[0003] A matéria revelada foi desenvolvida e a invenção reivindicada foi feita por, ou em nome de, uma ou mais partes de um acordo de pesquisa conjunta que estava em vigor antes ou na data de depósito efetiva da invenção reivindicada;

a invenção reivindicada foi feita como resultado das atividades desenvolvidas no âmbito do acordo de pesquisa conjunta; e

o pedido de patente para a invenção reivindicada divulga ou é alterado para divulgar os nomes das partes no acordo de pesquisa conjunta.

INTRODUÇÃO

[0004] São aqui fornecidos compostos, suas composições e usos com eles para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal.

ANTECEDENTES

[0005] A atrofia muscular espinhal (SMA), no seu sentido mais amplo, descreve uma série de doenças herdadas e adquiridas do sistema nervoso central (SNC) caracterizadas por perda progressiva de neurônios motores na medula espinhal e tronco cerebral causando fraqueza muscular e atrofia muscular. A forma

mais comum de SMA é causada por mutações no gene da Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN) e manifesta-se através de uma vasta gama de severidade que afeta crianças até adultos (Crawford e Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97).

[0006] A SMA Infantil é a forma mais grave desta doença neurodegenerativa. Os sintomas incluem fraqueza muscular, tônus muscular, choro fraco, fraqueza ou uma tendência para cair, dificuldade de sucção e deglutição, acúmulo de secreções nos pulmões ou garganta, dificuldade de alimentação, e aumento da susceptibilidade a infecções do trato respiratório. As pernas tendem a ser mais fracas do que os braços e os marcos de desenvolvimento, tais como levantar a cabeça ou sentar-se, não podem ser alcançados. Em geral, quanto mais cedo os sintomas aparecem, mais curto é o tempo de vida. À medida que as células do neurônio motor se deterioram, os sintomas aparecem logo em seguida. As formas graves da doença são fatais e todas as formas não têm cura conhecida. O curso da SMA está diretamente relacionado com a taxa de deterioração celular do neurônio motor e a severidade resultante de fraqueza. Crianças com uma forma grave de SMA frequentemente sucumbem à doença respiratória devido à fraqueza dos músculos que suportam a respiração. Crianças com formas mais leves de SMA vivem muito mais tempo, embora elas possam precisar de um amplo apoio médico, especialmente aquelas na extremidade mais grave do espectro. O espectro clínico de distúrbios SMA foi dividido nos seguintes cinco grupos.

[0007] (a) SMA Tipo 0 (In Utero SMA) é a forma mais grave da doença e começa antes do nascimento. Geralmente, o primeiro sintoma da SMA Tipo 0 é movimento reduzido do feto que pode ser primeiro observado entre 30 e 36 semanas de gravidez. Após o nascimento, esses recém-nascidos têm pouco movimento e têm dificuldades para engolir e respirar.

[0008] (b) SMA Tipo 1 (SMA infantil ou doença de Werdnig-Hoffmann) geralmente apresenta sintomas entre 0 e 6 meses. Esta

forma de SMA também é muito grave. Os pacientes nunca atingem a capacidade de sentar, e a morte ocorre geralmente dentro dos primeiros 2 anos sem suporte ventilatório.

[0009] (c) SMA Tipo 2 (SMA Intermediário) tem uma idade de início em 7-18 meses. Os pacientes atingem a capacidade de sentar sem apoio, mas nunca ficam de pé ou andam sem ajuda. O prognóstico neste grupo é em grande parte dependente do grau de comprometimento respiratório.

[0010] (d) SMA Tipo 3 (SMA juvenil ou doença Kugelberg-Welander) é geralmente diagnosticado após 18 meses. Indivíduos com SMA Tipo 3 são capazes de caminhar de forma independente, em algum momento durante o curso da doença, mas muitas vezes tornam-se cadeirantes durante a juventude ou a idade adulta.

[0011] (e) SMA Tipo 4 (SMA de Início Adulto). A fraqueza geralmente começa no final da adolescência na língua, mãos ou pés, em seguida, avança para outras áreas do corpo. O curso de SMA adulto é muito mais lento e tem pouco ou nenhum impacto na expectativa de vida.

[0012] O gene SMN foi mapeado por análise de ligação a uma região complexa no cromossomo 5q. Nos seres humanos, esta região contém aproximadamente uma duplicação invertida de 500 mil pares de bases (kb) resultando em duas cópias quase idênticas do gene SMN. A SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção da cópia telomérica do gene (SMN1) em ambos os cromossomos, resultando na perda da função do gene SMN1. No entanto, todos os pacientes mantêm a cópia centromérica do gene (SMN2), e o número de cópias do gene SMN2 em pacientes SMA geralmente correlaciona-se inversamente com a severidade da doença; isto é, os pacientes com SMA menos grave têm mais cópias de SMN2. No entanto, SMN2 é incapaz de compensar completamente pela perda da função SMN1 devido à união alternativa do éxon 7 causado por uma mutação C para T traducionalmente silenciosa do éxon 7. Como resultado, a

maioria dos transcritos produzidos a partir de SMN2 não possuem o éxon 7 (SMN2 $\Delta 7$), e codifica uma proteína Smn truncada que tem uma função prejudicada e é rapidamente degradada.

[0013] Considera-se que a proteína Smn desempenha um papel no processamento de RNA e do metabolismo, possuindo uma função bem caracterizada de mediar a montagem de uma classe específica de complexos de RNA-proteína denominado snRNPs. A Smn pode ter outras funções em neurônios motores, no entanto o seu papel na prevenção da degeneração seletiva dos neurônios motores não é bem estabelecido.

[0014] Na maioria dos casos, a SMA é diagnosticada com base em sintomas clínicos e pela ausência de todas as cópias do éxon 7 do gene SMN1, conforme determinado pelo teste genético. No entanto, em cerca de 5% dos casos, a SMA é causada por mutações que não uma deleção do gene SMN1 inteiro ou que não uma deleção de todo o éxon 7 do gene SMN1, alguns conhecidos e outros ainda não definidos. Nesses casos, quando o teste do gene SMN1 não é viável ou a seqüência do gene SMN1 não mostra qualquer anormalidade, podem ser indicados outros testes, como uma eletromiografia (EMG) ou biópsia muscular.

[0015] Os cuidados médicos para pacientes com SMA no momento é limitado a terapia de suporte incluindo cuidados respiratórios, nutricionais e de reabilitação; não existe qualquer droga conhecida para tratar a causa subjacente da doença. O tratamento atual para SMA consiste na prevenção e gestão dos efeitos secundários da perda de unidade motora crônica. O maior problema de gestão na SMA Tipo 1 é a prevenção e o tratamento precoce de problemas pulmonares, que são a principal causa de morte na maioria dos casos. Enquanto algumas crianças que sofrem com SMA crescem chegando a ser adultos, aqueles com SMA tipo 1 têm uma expectativa de menos de dois anos de vida.

[0016] Vários modelos de rato SMA têm sido desenvolvidos. Em particular, o modelo SMN Δ 7 (Le et al., Hum. Mol. Genet., 2005, 14:845) transporta ambos o gene SMN2 e várias cópias do SMN2 Δ 7 cDNA e recapitula muitas das características fenotípicas da SMA Tipo 1. O modelo SMN Δ 7 pode ser utilizado para ambos os estudos de expressão de SMN2, bem como a avaliação da função motora e sobrevivência. O modelo de rato de alelo C/C (Jackson Laboratory linhagem No.:008714) fornece um modelo de doença SMA menos grave, com camundongos possuindo níveis reduzidos de ambos RNAm de comprimento completo de SMN2 (SMN2 FL) e proteína Smn. O fenótipo do rato de alelo C/C tem gene SMN2 e um gene mSmn1-SMN2 híbrido que sofre união *alternativa*, mas não tem a fraqueza muscular evidente. O modelo de rato de alelo C/C é usado para estudos de expressão SMN2.

[0017] Como resultado de uma melhor compreensão da base genética e fisiopatologia da SMA, diversas estratégias de tratamento têm sido exploradas, mas nenhuma ainda demonstrou sucesso na clínica.

[0018] A substituição de gene de SMN1, utilizando vetores de entrega virais, e a substituição de células, utilizando células estaminais SMN1^{+/+} diferenciadas, demonstraram eficácia em modelos animais de SMA. Mais pesquisas são necessárias para determinar a segurança e resposta imune e para abordar a necessidade de se iniciar o tratamento na fase neonatal antes que essas abordagens possam ser aplicadas aos seres humanos.

[0019] A correção de união *alternativa* de SMN2 em cultura de células também tem sido conseguida usando ácidos nucleicos sintéticos como agentes terapêuticos: (i) oligonucleotídeos anti-senso que têm como alvo elementos de sequência em pré-RNAm de SMN2 e deslocam o resultado da reação de união na direção da geração de RNAm de SMN2 de comprimento completo (Passini et al., Sci Transl. Med., 2011, 3:72ra18 e, Hua et al., Nature, 2011, 478:123) e (ii) moléculas de RNA de trans-união que fornecem um sequência completamente funcional de RNA que substitui o

fragmento mutante durante a união e gera um RNAm SMN1 de comprimento completo (Coady e Lorson, *J Neurosci.*, 2010, 30:126).

[0020] Outras abordagens em exploração incluem a procura de drogas que aumentem os níveis de SMN, realçem a função de Smn residual, ou compensem a perda de Smn. Os aminoglicosídeos têm sido notados por aumentar a expressão de proteína Smn estabilizada produzida a partir de RNAm de SMN2 $\Delta 7$ ao promover a translação através da leitura do códon de parada aberrante, mas tem uma fraca penetração do sistema nervoso central e são tóxicos após a administração repetida. Os agentes quimioterapêuticos, tais como aclarubicina, têm mostrado aumentar a proteína Smn em cultura de células; no entanto, o perfil de toxicidade destas drogas proíbe o uso em longo prazo em pacientes com SMA. Algumas drogas sob investigação clínica para o tratamento de SMA incluem ativadores de transcrição tais como inibidores de histona-desacetilase ("HDAC") (por exemplo, butiratos, ácido valproico, e hidroxiureia), e estabilizadores de RNAm (inibidor de *decapping* de RNAm RG3039 da Repligen), destinam-se a aumentar a quantidade de RNA total transcrito a partir do gene SMN2. No entanto, o uso de inibidores HDAC ou estabilizadores de RNAm não trata a causa subjacente da SMA e pode resultar em um aumento global da transcrição e expressão gênica com potenciais problemas de segurança em humanos.

[0021] Em uma abordagem alternativa, os agentes neuroprotetores, tais como olesoxima, foram escolhidos para investigação. Tais estratégias não são destinadas a aumentar a produção de Smn funcional para o tratamento da SMA, mas em vez disso estão sendo exploradas para proteger os neurônios motores com deficiência de Smn da neurodegeneração.

[0022] Um sistema concebido para identificar compostos que aumentam a inclusão do éxon 7 de SMN em RNA transcrito a partir do gene SMN2 e certos compostos benzoxazol e benzoisoxazol assim identificados foram descritos no Pedido Internacional

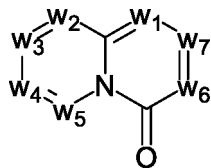
PCT/US2009/003238 depositado em 27 de maio de 2009 (publicado como Número de Publicação Internacional WO2009/151546 e Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0086833). Um sistema concebido para identificar os compostos que produzem uma proteína estabilizada de Smn a partir de RNAm de SMN2 $\Delta 7$ e determinados compostos de isoindolinona identificados deste modo foram descritos no Pedido Internacional PCT/US2009/004625 depositado em 13 agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236 e Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284). Cada um dos documentos anteriores é aqui incorporado em sua totalidade e para todos os efeitos.

[0023] Todos os outros documentos aqui referidos são incorporados por referência ao presente pedido como se totalmente fossem aqui estabelecidos.

[0024] Apesar dos progressos alcançados na compreensão da base genética e fisiopatologia da SMA, permanece a necessidade de identificar compostos que alterem o curso da atrofia muscular espinhal, uma das doenças neurológicas mais devastadoras da infância.

RESUMO

[0025] Em um aspecto, proporcionam-se aqui compostos de Fórmula (I):



(I)

[0026] ou uma forma sua, em que w1, w2, w3, w4, w5, w6 e w7 são como aqui definido. Numa concretização, é aqui proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um transportador, excipiente ou diluente

farmaceuticamente aceitável. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica deste para o tratamento da atrofia muscular espinhal (SMA).

[0027] A SMA é causada pela deleção ou pela mutação do gene SMN1, resultando na degeneração seletiva dos neurônios motores deficientes de Smn. Embora indivíduos humanos retenham várias cópias do gene SMN2, a pequena quantidade de proteína Smn funcional expressa a partir de SMN2 não compensa inteiramente a perda de Smn que teria sido expressa a partir do gene SMN1. Os compostos, suas composições e usos com eles aqui descritos são baseados, em parte, na descoberta do Requerente que um composto de Fórmula (I) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN2. O minigene reproduz a reação de união *alternativa* do éxon 7 de SMN2 que resulta no salto de éxon 7 na maioria dos transcritos de SMN2. Assim, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua podem ser utilizados para modular a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Os Requerentes também descobriram que um composto de Fórmula (I) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN1. Assim, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua podem ser utilizados para modular a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1.

[0028] Numa concretização específica, são fornecidos neste documento compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua que podem ser usados para modular a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Numa outra concretização específica, são fornecidos aqui os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua que podem ser usados para modular a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1. Em ainda outra concretização, proporcionam-se aqui compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua que podem ser utilizados para

modular a inclusão do éxon 7 de SMN1 e SMN2 em RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, respectivamente.

[0029] Em outro aspecto, é aqui fornecido o uso de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para o tratamento da SMA. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. O composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é preferencialmente administrado a um indivíduo humano em uma composição farmacêutica. Numa outra concretização específica, é aqui fornecido o uso de um composto de Fórmula (I) para o tratamento da SMA, em que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Sem ser limitado pela teoria, os compostos de Fórmula (I) aumentam a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 e aumentam os níveis de proteína Smn produzidas a partir do gene SMN2 e, assim, podem ser utilizados para tratar a SMA em um indivíduo humano em necessidade.

[0030] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui os iniciadores e/ou sondas descritos abaixo nos Exemplos Biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13, e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) e a utilização desses iniciadores e/ou sondas. Numa concretização específica, é aqui proporcionada uma sequência nucleotídica isolada compreendendo a SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13. Em outra concretização específica, é aqui fornecida uma sequência de nucleotídeos isolada consistindo essencialmente na SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13. Em outra concretização específica, é aqui fornecida uma sequência de nucleotídeos isolada que consiste na SEQ ID NO. 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13.

[0031] Em certas concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou gene SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 pode ser utilizada como um biomarcador para a SMA, tal como aqui divulgado. Em outras concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 pode ser utilizada como um biomarcador para o tratamento de um paciente com um composto, tal como aqui divulgado. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0032] Em certas concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, bem como a quantidade do RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 podem ser utilizadas como biomarcadores para o tratamento de um paciente com um composto, tal como aqui divulgado. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0033] De acordo com estas concretizações, um iniciador(es) de SMN e/ou uma sonda de SMN descritos abaixo podem ser utilizados em ensaios, tais como PCR (por exemplo, qPCR), amplificação do círculo de rolamento, e RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) para avaliar e/ou quantificar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou gene SMN2 e inclui ou não o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2.

[0034] Numa concretização específica, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos Biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um

composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir de um gene SMN2.

[0035] Numa concretização específica, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir de um gene SMN1.

[0036] Numa concretização específica, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir de um SMN1 e/ou gene SMN2.

[0037] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a

quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN2 numa amostra do paciente. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0038] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e inclui o éxon 7 de SMN1 numa amostra do paciente. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0039] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra do paciente. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0040] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas SMN tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são

utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a resposta de um paciente a um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA. Numa outra concretização específica, o paciente não é um paciente SMA.

[0041] Numa outra concretização, é fornecido aqui um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo (a) contatar RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN2 aqui descrito ou no Pedido Internacional PCT US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador(es) aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 1 e/ou 2), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR terminal, qPCR ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN2, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto

não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2.

[0042] Numa outra concretização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo (a) contatar o RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicada como publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador(es) aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 1 e/ou 2), juntamente com os componentes, por exemplo, aplicável para, RT-PCR, RT-qPCR, PCR, RT-PCR terminal, qPCR ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN1, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1.

[0043] Numa outra concretização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo (a) contatar o RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN2

descrito aqui ou no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como Publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com uma sonda aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, conforme o caso, *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN2, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2.

[0044] Numa outra concretização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo (a) contatar o RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicada como publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com uma sonda aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os

componentes, por exemplo, aplicável para, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, conforme o caso, *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN1, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene SMN2.

[0045] Numa outra concretização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo (a) contatar o RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN2 descrito aqui ou no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador(es) (por exemplo, SEQ ID NO. 1 ou 2) e/ou uma sonda aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes, por exemplo, aplicável para, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, quando aplicável, *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN2, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm

que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN2 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm, que é transcrito a partir do gene SMN2.

[0046] Numa outra concretização, é aqui fornecido um método para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo (a) contatar o RNAm que é transcrito a partir de um minigene SMN1 descrito no Pedido Internacional PCT/US2009/004625, depositado em 13 de agosto de 2009 (publicado como publicação Internacional Número WO2010/019236) ou Publicação dos Estados Unidos Número US2011/0172284 na presença de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) com um iniciador(es) (por exemplo, SEQ ID NO. 1 ou 2) e/ou uma sonda aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, conforme o caso, *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 da SMN1, sendo que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1; e

(2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na presença do composto em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 na ausência do composto indica que o composto não aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNAm, que é transcrito a partir do gene SMN1.

[0047] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui kits compreendendo um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como o SEQ ID NO. 3 ou 10) e a sua utilização.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0048] A Figura 1, referenciada no Exemplo Biológico 1, é uma representação esquemática da construção de um minigene SMN2, o qual produz dois transcritos de união *alternativa* de RNAm: o RNAm de comprimento completo, que contém o éxon 7 e um $\Delta 7$ RNAm que não tem o éxon 7. O nucleotídeo adenina inserido no éxon 7 de SMN2-A após o resíduo nucleico 48 é representado pela letra "A". Alternativamente, as sequências de nucleotídeos também podem ser selecionadas a partir de citosina ou timina. Devido à inserção de um nucleotídeo (A, C, ou T) após o resíduo nucleico 48, o RNAm de comprimento completo não contém um códon de parada no quadro de leitura aberta SMN, enquanto que o $\Delta 7$ RNAm tem um códon de parada no Éxon 8 que é indicado pela palavra "Pare".

[0049] A Figura 2, referenciada no Exemplo Biológico 1, proporciona a sequência de DNA do minigene a partir do construto de minigene SMN2-A de **SEQ ID NO. 21** (Figura 2a). Como mostrado na Figura 2b, as seguintes sub-sequências podem ser encontradas:

1-70: 5'UTR (graus);

71-79: éxon 6: códon de iniciação e sítio BamHI (atgggatcc);

80-190: éxon 6;

191-5959: íntron 6;

5960-6014: éxon 7 com inserção do nucleotídeo adenina "A" (posição 6008);

6015-6458: íntron 7;

6459-6481: parte do éxon 8;

6482-8146: sítio BamHI (sequência na extremidade 5'), sequência de codificação da luciferase iniciando com códon 2 (sem códon de iniciação), sítio NotI (sequência na extremidade 3'), o códon de parada TAA; e

8147-8266: 3'UTR (graus).

[0050] Para gerar a versão SMN1 do minigene, o sexto nucleotídeo do éxon 7 (um resíduo de timina) do construto de minigene SMN2-A é alterado para citosina usando mutagênese dirigida. Assim, semelhante ao construto de minigene SMN2-A, o construto de minigene SMN1 tem um único resíduo de adenina inserido após o resíduo nucleico 48 do éxon 7. O construto de minigene SMN1 é referido como SMN1-A. Do mesmo modo, o nucleotídeo inserido no construto de minigene SMN1 após o resíduo nucleico 48 do éxon 7 também pode ser selecionado alternativamente a partir de citosina ou timina.

[0051] A Figura 3, referenciada no Exemplo Biológico 2, mostra a correção da união alternativa de minigene SMN2 em células tratadas com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 3a) e Composto **170** (Figura 3b) ao longo de um período de 24 horas. Os níveis de RNAm de minigene SMN2 de comprimento completo foram quantificados utilizando PCR de transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR). O nível de RNAm de minigene SMN2 de comprimento completo em amostras tratadas com composto foi normalizado para

aquele das amostras tratadas com o veículo e plotado em função da concentração de composto.

[0052] A Figura 4, referenciada no Exemplo Biológico 3, mostra a correção de união *alternativa* de SMN2 em fibroblastos de pacientes SMA Tipo 1 tratados com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 4a) e o composto **170** (Figura 4b) ao longo de um período de 24 horas. Os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ foram quantificados por RT-qPCR. Os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ em amostras tratadas com composto foram normalizados para aqueles em amostras tratadas com o veículo e representada graficamente em função da concentração de composto.

[0053] A Figura 5, referenciada no Exemplo Biológico 4, mostra a correção de união *alternativa* de SMN2 em fibroblastos de pacientes SMA Tipo 1 tratados com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 5a) e Composto **170** (Figura 5b) ao longo de um período de 24 horas. Os RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ foram amplificados utilizando a PCR terminal de transcrição reversa (RT-PCR) e os produtos PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose. As bandas superior e inferior correspondem ao RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ respectivamente. A intensidade de cada banda é proporcional à quantidade de RNA presente na amostra.

[0054] A Figura 6, referenciada no Exemplo Biológico 5, mostra a correção de união *alternativa* de SMN2 (tanto no gene SMN2 e no gene *Smn1-SMN2* de rato híbrido) em tecidos musculares e cerebrais em um modelo de rato SMA de alelo C/C resultante do tratamento durante 10 dias duas vezes por dia (BID) com 10 mg/kg de Composto **6** (Figura 6a) e Composto **170** (Figura 6b). Os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ foram quantificados por RT-qPCR, a quantidade de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ combinados foi definido como 1, e quantidades fracionárias de corpo inteiro e SMN2 $\Delta 7$ foram calculadas.

[0055] A Figura 7, referenciada no Exemplo Biológico 6, mostra a correção de união *alternativa* de SMN2 (tanto no gene SMN2 e no gene Smn1-SMN2 de rato híbrido) em tecidos musculares e cerebrais em um modelo de rato SMA de alelo C/C resultante do tratamento durante 10 dias duas vezes por dia com 10 mg/kg de Composto **6** (Figura 7a) e Composto **170** (Figura 7b). Os RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ foram amplificados utilizando RT-PCR. Os produtos de PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose. As bandas superior e inferior correspondem ao RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$, respectivamente. A intensidade de cada banda é proporcional à quantidade de RNA presente na amostra.

[0056] A Figura 8, referenciada no Exemplo Biológico 7, mostra um aumento dependente da dose na expressão da proteína Smn em células de fibroblastos humanos SMA Tipo 1 tratados ao longo de um período de 48 horas com o Composto **6** (Figura 8a) e Composto **170** (Figura 8b).

[0057] A Figura 9, que é referida no Exemplo Biológico 8, mostra um aumento nas contagens de manchas nucleares (gemas) em fibroblastos de pacientes SMA Tipo 1 tratados com o Composto **6** (Figura 9a) e Composto **170** (Figura 9b) ao longo de um período de 48 horas. As manchas foram contadas utilizando microscopia de fluorescência. O número de manchas em amostras tratadas com composto foi normalizado para aquele nas amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

[0058] A Figura 10, referenciada no Exemplo Biológico 9, mostra um aumento na expressão da proteína Smn (círculos pretos) nos neurônios motores gerados a partir de células iPS geradas a partir de fibroblastos de pacientes SMA tipo 1 tratados com o Composto **6** (Figura 10). O nível de proteína Smn foi quantificado utilizando imunomarcagem de Smn e microscopia de fluorescência confocal. O nível de proteína Smn em amostras tratadas com

composto foi normalizado para aquele nas amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

[0059] A Figura 11, referida no Exemplo Biológico 11, mostra o aumento da expressão de proteínas Smn no cérebro, medula espinhal, e tecidos musculares em um modelo de rato SMA de alelo C/C resultante do tratamento durante 10 dias duas vezes por dia com 100 mg/kg de Composto **6** (Figura 11a, para n = 10) e 10 mg/kg de Composto **170** (Figura 11b, para n = 5). O valor p por ANOVA em cada figura é indicado com três estrelas (***) para $p < 0,001$.

[0060] A Figura 12, que é referida no Exemplo Biológico 12, mostra um aumento dependente da dose na expressão de proteína Smn em tecidos em um modelo de rato $\Delta 7$ SMA neonatal resultante do tratamento durante 7 dias, uma vez por dia (QD), com o Composto **6** (cérebro, Figura 12a; medula espinhal, Figura 12b; músculo, Figura 12c; e pele, Figura 12d, para n = 6 a 9) e o Composto **170** (cérebro, Figura 12e; medula espinhal, Figura 12f; músculo, Figura 12g, para n = 7). O valor p por ANOVA em cada figura é indicado com um asterisco (*) para $p < 0,05$, dois asteriscos (**) para $p < 0,01$ e três asteriscos (***) para $p < 0,001$.

[0061] A Figura 13, referenciada no Exemplo Biológico 13, mostra diferenças no peso corporal em um modelo de rato $\Delta 7$ SMA neonatal resultante do tratamento até o dia pós-natal (PND) 59 com o Composto **6** (Figura 13a) e até o PND 92 com Composto **170** (Figura 13b).

[0062] A Figura 14, referenciada no Exemplo Biológico 14, mostra um reflexo de endireitamento melhorado em um modelo de rato $\Delta 7$ SMA neonatal decorrente do tratamento com o Composto **6** (Figura 14a) e Composto **170** (Figura 14b).

[0063] A Figura 15, referenciada no Exemplo Biológico 15, mostra melhora na sobrevivência em um modelo de rato $\Delta 7$ SMA neonatal

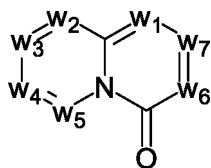
resultante do tratamento com o Composto **6** (Figura 15a) e Composto **170** (Figura 15b).

[0064] A Figura 16, referenciada no Exemplo Biológico 15, mostra o aumento da expressão de proteínas Smn no cérebro, medula espinhal, e tecidos musculares em um modelo de rato $\Delta 7$ SMA resultante do tratamento com o Composto **6** até o PND 156 (Figura 16a) e com o Composto **170** até o PND 185 (Figura 16b) em relação ao veículo tratado e camundongos heterozigotos pareados por idade, respectivamente.

[0065] A Figura 17, referenciada no Exemplo Biológico 16, mostra um aumento dependente da dose no RNAm FL de minigene SMN1 e uma diminuição dependente da dose no RNAm $\Delta 7$ de minigene SMN1 em células humanas HEK293H tratadas ao longo de um período de 7 horas com o Composto **6** (Figura 17a) e Composto **170** (Figura 17b). Os RNAm de minigene de comprimento completo e SMN1 $\Delta 7$ foram cada um amplificados utilizando RT-PCR e os produtos resultantes do PCR foram separados por eletroforese em gel de agarose. As bandas superior e inferior correspondem ao RNAm de minigene de comprimento completo e SMN1 $\Delta 7$, respectivamente. A intensidade de cada banda é proporcional à quantidade de RNA presente na amostra.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0066] São aqui fornecidos compostos de Fórmula (I):



(I)

[0067] ou uma forma sua, sendo que:

[0068] w_1 e w_5 são independentemente C- R_a ou N;

- [0069] w_2 é C-R_b ou N;
- [0070] w_3 , w_4 e w_7 são independentemente C-R₁, C-R₂, C-R_a ou N;
- [0071] w_6 é C-R₁, C-R₂, C-R_c ou N;
- [0072] sendo que um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,
- [0073] quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,
- [0074] quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,
- [0075] quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,
- [0076] quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; e,
- [0077] sendo que qualquer um, dois ou três de w_1 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 e w_7 podem opcionalmente ser N;
- [0078] R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 [(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,

(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil;

[0079] sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes R₃ e opcionalmente, com um substituinte adicional R₄; ou,

[0080] sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com um, dois, três ou quatro substituintes R₃;

[0081] R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

[0082] sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes R₆ e opcionalmente, com um substituinte adicional R₇;

- [0083] R_a é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;
- [0084] R_b é hidrogênio, halogênio, C₁₋₈alquil ou C₁₋₈alcoxi;
- [0085] R_c é hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;
- [0086] R₃ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino, hidroxil-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino ou (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino;
- [0087] R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil, C₃₋₁₄cicloalquil-amino, aril-C₁₋₈alquil, aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil, heterociclil ou heterociclil-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heterociclil é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes R₅;

- [0088] R₅ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio;
- [0089] R₆ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de halogênio, hidroxí, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, C₂₋₈alquêní, halo-C₁₋₈alquil, hidroxí-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; e,
- [0090] R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril, heterociclíí ou heteroaril.

CONCRETIZAÇÕES

- [0091] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w₁ é C-R_a.
- [0092] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w₁ é N.
- [0093] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w₂ é C-R_b.
- [0094] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w₂ é N.
- [0095] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w₃ é C-R_a.
- [0096] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w₃ é N.
- [0097] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w₄ é C-R_a.

- [0098] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_4 é N.
- [0099] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_5 é C-R_a.
- [00100] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_5 é N.
- [00101] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_6 é C-R_c.
- [00102] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_6 é N.
- [00103] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_7 é C-R_a.
- [00104] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_7 é N.
- [00105] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₁ e w_6 é C-R₂.
- [00106] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₂ e w_6 é C-R₁.
- [00107] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₁ e w_7 é C-R₂.
- [00108] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₂ e w_7 é C-R₁.
- [00109] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

- [00110] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.
- [00111] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.
- [00112] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.
- [00113] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_2 são N.
- [00114] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_3 são N.
- [00115] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_4 são N.
- [00116] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_5 são N.
- [00117] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_6 são N.
- [00118] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), w_1 e w_7 são N.
- [00119] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I),
- [00120] R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,

[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
 heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
 heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00121] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,

[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
 heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; sendo
 que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril e heteroaril é opcionalmente substituída com
 substituintes R₃ e R₄.

[00122] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil,

C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,

(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino
 ou
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino.

[00123] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
 heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
 heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00124] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil ou
heterociclil-carbonil-oxi; sendo que, cada instância de
heterociclil é opcionalmente substituída com
substituintes R₃ e R₄.

[00125] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),
R₁ é heterociclil opcionalmente substituído com R₃ e R₄
substituintes.

[00126] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),
R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil opcionalmente substituído com substituintes
R₃ e R₄.

[00127] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino, (aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aryl-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; sendo que,
cada instância de aril é opcionalmente substituída com
substituintes R₃ e R₄.

[00128] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00129] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00130] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heteroaril opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄.

[00131] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil selecionado a partir de azetidil, tetrahydrofuranil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 1,4-diazepanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,

(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridinil,
 (4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridinil,
 hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(2H)-ona,
 hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (7R,8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aS)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 (8aR)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinil,
 3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
 (1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
 8-azabicciclo[3.2.1]octil,
 (1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]octil,
 8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
 (1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
 9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
 (1R,5S)-9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 2,5-diazabicciclo[2.2.2]octil,
 3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 (1R,5S)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonil, azaspiro[3.3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3.3]heptil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3.5]nonil, 2,7-diazaspiro[4.4]nonil ou
 6,9-diazaspiro[4.5]decil; sendo que, cada instância de
 heterociclil é opcionalmente substituída com
 substituintes R₃ e R₄.

[00132] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil selecionado a partir de
 azetidín-1-il, tetrahidrofuran-3-il, pirrolidín-1-il,
 piperidín-1-il, piperidín-4-il, piperazin-1-il,
 1,4-diazepan-1-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridín-5-il,

1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,
octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il,
octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
(4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
(4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-6(2*H*)-ona,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
(8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,
octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-2-il,
3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il,
8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il,
8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il,
9-azabicciclo[3.3.1]non-3-il,
(1*R*,5*S*)-9-azabicciclo[3.3.1]non-3-il,
2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il,
(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il,
2,5-diazabicciclo[2.2.2]oct-2-il,
3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-il,
(1*R*,5*S*)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]oct-3-il,
1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-il,
azaspiro[3.3]hept-2-il, 2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il,
2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il,
5,8-diazaspiro[3.5]non-8-il, 2,7-diazaspiro[4.4]non-2-

il ou 6,9-diazaspiro[4.5]dec-9-il; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00133] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil substituído selecionado a partir de 4-metil-1,4-diazepan-1-il,

(3a*S*, 6a*S*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il

,

(3a*S*, 6a*S*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il

,

(3a*R*, 6a*R*)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il

,

(3a*R*, 6a*S*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il

,

(3a*R*, 6a*S*)-5-(2-hidroxietyl)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,

(3a*R*, 6a*S*)-5-(propan-2-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,

(3a*R*, 6a*S*)-5-etilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il,

(4a*R*, 7a*R*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,

(4a*R*, 7a*R*)-1-etiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il

,

(4a*R*, 7a*R*)-1-(2-hidroxietyl)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,

(4a*S*, 7a*S*)-1-metiloctahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,

(4a*S*, 7a*S*)-1-(2-hidroxietyl)octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il,

(7*R*, 8a*S*)-7-hidroxihexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,

(8a*S*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,

(8a*R*)-8a-metiloctahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il,

(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-(dimetilamino)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il

, (1*R*, 5*S*)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il,
 9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il,
 (3-*exo*)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il,
 (1*R*, 5*S*)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il,
 (1*S*, 4*S*)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il ou
 (1*S*, 4*S*)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il.

[00134] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil, sendo que heterociclil é selecionado a partir de morfolinil, piperidinil, piperazinil, imidazolil ou pirrolidinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00135] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de morfolin-4-il-metil, morfolin-4-il-etil, morfolin-4-il-propil, piperidin-1-il-metil, piperazin-1-il-metil, piperazin-1-il-etil, piperazin-1-il-propil, piperazin-1-il-butil, imidazol-1-il-metil, imidazol-1-il-etil, imidazol-1-il-propil, imidazol-1-il-butil, pirrolidin-1-il-metil, pirrolidin-1-il-etil, pirrolidin-1-il-propil ou pirrolidin-1-il-butil; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00136] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alcoxi, sendo que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil, piperidinil ou morfolinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00137] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de pirrolidin-2-il-metoxi, pirrolidin-2-il-etoxi, pirrolidin-1-il-metoxi, pirrolidin-1-il-etoxi, piperidin-1-il-metoxi, piperidin-1-il-etoxi, morfolin-4-il-metoxi

ou morfolin-4-il-etoxi; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00138] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino, sendo que heterociclil é selecionado a partir de azetidil, pirrolidil, piperidil, 9-azabicyclo[3.3.1]nonil ou (1R,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]nonil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00139] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino selecionado a partir de azetidil-3-il-amino, pirrolidil-3-il-amino, piperidil-4-il-amino, 9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-amino, (1R,5S)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-amino, 9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-amino, (3-exo)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-amino ou (1R,5S)-9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il-amino; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00140] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é (heterociclil)(C₁₋₈alquil)amino, sendo que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidil ou piperidil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00141] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é (heterociclil)(C₁₋₈alquil)amino selecionado a partir de (pirrolidil-3-il)(metil)amino ou (piperidil-4-il)(metil)amino; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00142] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, sendo que heterociclil é selecionado a partir de tetrahydrofuranil; e, sendo que, cada

instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00143] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, selecionado a partir de 3-(tetrahydrofuran-3-il-amino)propil; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00144] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, sendo que heterociclil é selecionado a partir de tetrahydrofuranil, tienil ou piridinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com R₃ e R₄ substituintes.

[00145] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, selecionado a partir de 3-[(tetrahydrofuran-2-ilmetil)amino]propil, 3-[(tienil-3-ilmetil)amino]propil, 3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil ou 3-[(piridin-4-ilmetil)amino]propil; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00146] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-oxi, sendo que heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil ou piperidinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00147] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-oxi selecionado a partir de pirrolidin-3-il-oxi ou piperidin-4-il-oxi; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00148] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil, sendo que heterociclil é selecionado a partir de piperazinil; e, sendo que, cada instância de

heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00149] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil selecionado a partir de piperazin-1-il-carbonil; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00150] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil-oxi, sendo que heterociclil é selecionado a partir de piperazinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00151] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é heterociclil-carbonil-oxi selecionado a partir de piperazin-1-il-carbonil-oxi; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00152] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil ou cicloheptil; sendo que, cada instância de C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00153] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é C₃₋₈cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil ou cicloheptil; sendo que, cada instância de C₃₋₈cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00154] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, sendo que aril é selecionado a partir de fenil; e, sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄.

[00155] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é aril- C_{1-8} alquil-amino- C_{1-8} alquil selecionado a partir de 3-(benzilamino)propil; sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00156] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril, sendo que heteroaril é selecionado a partir de piridinil; e, sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00157] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril selecionado a partir de piridin-4-il; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00158] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril- C_{1-8} alquil, sendo que heteroaril é selecionado a partir de 1H-imidazolil; e, sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00159] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril- C_{1-8} alquil selecionado a partir de 1H-imidazol-1-il-metil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00160] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é (heteroaril- C_{1-8} alquil) (C_{1-8} alquil)amino, sendo que heteroaril é selecionado a partir de piridinil; e, sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00161] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é (heteroaril- C_{1-8} alquil) (C_{1-8} alquil)amino selecionado a partir de (piridin-3-ilmetil) (metil)amino; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00162] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril- C_{1-8} alquil-amino- C_{1-8} alquil, sendo que heteroaril é selecionado a partir de tienil ou piridinil; e, sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00163] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_1 é heteroaril- C_{1-8} alquil-amino- C_{1-8} alquil selecionado a partir de tien-3-il-metil-amino-propil, piridin-2-il-metil-amino-propil, piridin-3-il-metil-amino-propil ou piridin-4-il-metil-amino-propil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R_3 e R_4 .

[00164] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_3 é selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C_{1-8} alquil, halo- C_{1-8} alquil, C_{1-8} alquil-carbonil, C_{1-8} alcoxi, halo- C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} alcoxi- C_{1-8} alquil, C_{1-8} alcoxi-carbonil, amino, C_{1-8} alquil-amino, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino, amino- $C_{1-8}alquil$, $C_{1-8}alquil$ -amino- $C_{1-8}alquil$, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino- $C_{1-8}alquil$, amino- $C_{1-8}alquil$ -amino, $C_{1-8}alquil$ -amino- $C_{1-8}alquil$ -amino, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino- $C_{1-8}alquil$ -amino, $C_{1-8}alcoxi$ - $C_{1-8}alquil$ -amino, $C_{1-8}alquil$ -carbonil-amino, $C_{1-8}alcoxi$ -carbonil-amino, hidroxil- $C_{1-8}alquil$, hidroxil- $C_{1-8}alcoxi$ - $C_{1-8}alquil$, hidroxil- $C_{1-8}alquil$ -amino, $(hidroxil-C_{1-8}alquil)_2$ -amino ou $(hidroxil-C_{1-8}alquil)(C_{1-8}alquil)$ -amino.

[00165] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_3 é selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C_{1-8} alquil, halo- C_{1-8} alquil, C_{1-8} alcoxi, C_{1-8} alcoxi- C_{1-8} alquil, C_{1-8} alcoxi-carbonil, amino, C_{1-8} alquil-amino, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino, amino- $C_{1-8}alquil$, $C_{1-8}alquil$ -amino- $C_{1-8}alquil$, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino- $C_{1-8}alquil$, $C_{1-8}alquil$ -amino- $C_{1-8}alquil$ -amino, $C_{1-8}alcoxi$ - $C_{1-8}alquil$ -amino, $C_{1-8}alcoxi$ -carbonil-amino, hidroxil- $C_{1-8}alquil$, hidroxil- $C_{1-8}alcoxi$ - $C_{1-8}alquil$, hidroxil- $C_{1-8}alquil$ -amino, $(hidroxil-C_{1-8}alquil)_2$ -amino ou $(hidroxil-C_{1-8}alquil)(C_{1-8}alquil)$ -amino.

[00166] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou terc-butil.

[00167] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou terc-butil.

[00168] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00169] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, trihalo-propil ou dihalo-propil; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00170] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, hidroxil-etil, hidroxil-propil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00171] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00172] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

[00173] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₃ é halo-C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi;

sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00174] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_3 é C_{1-8} alcoxi-carbonil-amino selecionado a partir de metoxi-carbonil-amino, etoxi-carbonil-amino, propoxi-carbonil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, terc-butoxi-carbonil-amino.

[00175] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-14} cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; sendo que, cada instância de C_{3-14} cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R_5 .

[00176] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-8} cicloalquil selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; sendo que, cada instância de C_{3-8} cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R_5 .

[00177] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-14} cicloalquil- C_{1-8} alquil, sendo que C_{3-14} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, sendo que, cada instância de C_{3-14} cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R_5 .

[00178] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-8} cicloalquil- C_{1-8} alquil, sendo que C_{3-8} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, sendo que, cada instância de C_{3-8} cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R_5 .

[00179] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é C_{3-14} cicloalquil-amino, sendo que C_{3-14} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou

cicloheptil; e, sendo que, cada instância de C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00180] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é C₃₋₈cicloalquil-amino, sendo que C₃₋₈cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil; e, sendo que, cada instância de C₃₋₈cicloalquil é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00181] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é aril-C₁₋₈alquil, aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil ou aril-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil, sendo que aril é selecionado a partir de fenil; e, sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00182] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é aril-C₁₋₈alquil ou aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, sendo que cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00183] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 1,3-dioxanil ou morfolinil, sendo que cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00184] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil selecionado a partir de oxetan-3-il, pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il, 1,3-dioxan-5-il ou morfolin-4-il, sendo que cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00185] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₄ é heterociclil-C₁₋₈alquil, sendo que cada instância de heterociclil é selecionado a partir de pirrolidinil ou piperidinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₅.

[00186] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_4 é heterociclil- C_{1-8} alquil selecionado a partir de pirrolidin-1-il- C_{1-8} alquil ou piperidin-1-il- C_{1-8} alquil, sendo que cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R_5 .

[00187] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é selecionado a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, halo- C_{1-8} alquil, C_{1-8} alcoxi, halo- C_{1-8} alcoxi, amino, C_{1-8} alquil-amino, $(C_{1-8}alquil)_2$ -amino ou C_{1-8} alquil-tio; sendo que, halogênio e halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00188] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é hidroxil.

[00189] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é C_{1-8} alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil, n-butil ou terc-butil.

[00190] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é C_{1-8} alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou terc-butil.

[00191] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é halo- C_{1-8} alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00192] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é C_{1-8} alcoxi selecionado a partir de metoxil, etoxil, propoxil ou isopropoxil.

[00193] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_5 é halo- C_{1-8} alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxil, dihalo-metoxil, halo-metoxil, trihalo-etoxil, dihalo-etoxil,

halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00194] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_2 é aril selecionado a partir de fenil opcionalmente substituído com substituintes R_6 e R_7 .

[00195] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_2 é aril-amino, sendo que aril é selecionado a partir de fenil; e, sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R_6 e R_7 .

[00196] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_2 é aril-amino selecionado a partir de fenil-amino; sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R_6 e R_7 .

[00197] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_2 é aril-amino-carbonil, sendo que aril é selecionado a partir de fenil; e, sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R_6 e R_7 .

[00198] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_2 é aril-amino-carbonil selecionado a partir de fenil-amino-carbonil; sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R_6 e R_7 .

[00199] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I),

R_2 é heterociclil selecionado a partir de 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 1,3-benzodioxolil ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R_6 e R_7 .

[00200] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é heterociclil selecionado a partir de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,3-benzodioxol-5-il ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00201] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é heteroaril selecionado a partir de tienil, 1*H*-pirazolil, 1*H*-imidazolil, 1,3-tiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil, pirimidinil, 1*H*-indolil, 2*H*-indolil, 1*H*-indazolil, 2*H*-indazolil, indolizininil, benzofuranil, benzotienil, 1*H*-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, 9*H*-purinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, imidazo[1,2-*a*]pirimidinil, imidazo[1,2-*c*]pirimidinil, imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil, [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridinil ou quinoxalinil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00202] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é heteroaril selecionado a partir de tien-2-il, tien-3-il, 1*H*-pirazol-3-il, 1*H*-pirazol-4-il, 1*H*-pirazol-5-il, 1*H*-imidazol-1-il, 1*H*-imidazol-4-il, 1,3-tiazol-2-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,3,4-oxadiazol-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il,

pirimidin-4-il, 1*H*-indol-3-il, 1*H*-indol-4-il,
 1*H*-indol-5-il, 1*H*-indol-6-il, 1*H*-indazol-5-il,
 2*H*-indazol-5-il, indolizin-2-il, benzofuran-2-il,
 benzofuran-5-il, benzotien-2-il, benzotien-3-il,
 1*H*-benzimidazol-2-il, 1*H*-benzimidazol-6-il,
 1,3-benzoxazol-2-il, 1,3-benzoxazol-5-il,
 1,3-benzoxazol-6-il, 1,3-benzotiazol-2-il,
 1,3-benzotiazol-5-il, 1,3-benzotiazol-6-il,
 9*H*-purin-8-il, furo[3,2-*b*]piridin-2-il,
 furo[3,2-*c*]piridin-2-il, furo[2,3-*c*]piridin-2-il,
 tieno[3,2-*c*]piridin-2-il, tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-il,
 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]
 piridin-4-il, pirrolo[1,2-*a*]pirimidin-7-il,
 pirrolo[1,2-*a*]pirazin-7-il,
 pirrolo[1,2-*b*]piridazin-2-il,
 pirazolo[1,5-*a*]piridin-2-il,
 pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il,
 imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il, imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il,
 imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il,
 imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il,
 imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il,
 imidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il,
 imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il,
 imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il,
 imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol-6-il,
 [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il ou quinoxalin-2-il;
 sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente
 substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00203] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é heteroaril substituído selecionado a partir de
 4-metiltien-2-il, 1-metil-1*H*-pirazol-3-il,
 4-metil-1*H*-pirazol-3-il, 1-fenil-1*H*-pirazol-3-il,
 1-fenil-1*H*-imidazol-4-il,
 2-metil-1-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il,

4-metil-1,3-tiazol-2-il,
4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il,
4-fenil-1,3-tiazol-2-il, 5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il,
3-fluoropiridin-4-il, 6-fluoropiridin-2-il,
2-cloropiridin-4-il, 4-cloropiridin-3-il,
5-cloropiridin-2-il, 6-metilpiridin-3-il,
2-(trifluorometil)piridin-3-il,
4-(trifluorometil)piridin-2-il,
6-(trifluorometil)piridin-2-il, 2-metoxipiridin-4-il,
4-metoxipiridin-3-il, 6-metoxipiridin-2-il,
2-etoxipiridin-3-il, 6-etoxipiridin-2-il,
6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il,
6-(dimetilamino)piridin-3-il,
6-(metilsulfanil)piridin-2-il,
6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il,
6-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il, 2-metilpirimidin-4-il,
2-(propan-2-il)pirimidin-4-il,
2-ciclopropilpirimidin-4-il, 1-metil-1H-indol-3-il,
2-metil-2H-indazol-5-il, 2-metil-1-benzofuran-5-il,
1-metil-1H-benzimidazol-2-il,
4-metil-1H-benzimidazol-2-il
5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il,
4-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il, 5-fluoro-1,3-
benzoxazol-2-il, 4-cloro-1,3-benzoxazol-2-il, 4-iodo-
1,3-benzoxazol-2-il, 2-metil-1,3-benzoxazol-6-il, 4-
metil-1,3-benzoxazol-2-il,
4-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il, 7-
(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-2-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-5-il,
2-metil-1,3-benzotiazol-6-il, 4-cloro-1,3-
benzotiazol-2-il, 7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il,
4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il,
5-metilfuro[3,2-b]piridin-2-il,
4,6-dimetilfuro[3,2-c]piridin-2-il,

5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il,
4,6-dimetiltieno[3,2-c]piridin-2-il,
2,4-dimetiltieno[2,3-d]pirimidin-6-il,
1-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il,
2-metilpirrolo[1,2-b]piridazin-2-il,
4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il,
5-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-il,
4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il,
2-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-etilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il,
6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il (também referido como
2-imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrila),
6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6,8-difluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
2-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
7-etilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-etilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
6,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
8-etil-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,

7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 6-fluoro-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 8-fluoro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 8-cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 6-metil-8-nitroimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 8-ciclopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il,
 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il, 8-fluoro-2-
 metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il,
 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
 6-cloroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
 6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
 7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il,
 2-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-6-il,
 6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il,
 2-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-b]
]piridazin-6-il, 6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il, 8-
 metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il, 6-
 cloro-8-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 6-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 8-(metilsulfanil)imidazo[1,2-a]pirazin-2-il,
 2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il,
 3-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il ou
 2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il.

[00204] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R_2 é heteroaril selecionado a partir de tienil,
 1*H*-pirazolil, 1*H*-imidazolil, 1,3-tiazolil,
 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil,

pirimidinil, 1*H*-indolil, 2*H*-indolil, 1*H*-indazolil, 2*H*-indazolil, indolizinil, benzofuranil, benzotienil, 1*H*-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, 9*H*-purinil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00205] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é heteroaril selecionado a partir de furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, imidazo[1,2-*a*]pirimidinil, imidazo[1,2-*c*]pirimidinil, imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil, [1,3]oxazolo[4,5-*b*]piridinil ou quinoxalinil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00206] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₂ é heteroaril-amino, sendo que heteroaril é selecionado a partir de piridinil ou pirimidinil; e, sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00207] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₂ é heteroaril-amino selecionado a partir de piridin-2-il-amino, piridin-3-il-amino ou pirimidin-2-il-amino; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00208] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é selecionado a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi,

halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; sendo que, halogênio e halo são selecionados a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00209] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou terc-butil.

[00210] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de etil, propil, isopropil ou terc-butil.

[00211] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é C₂₋₈alquenil selecionado a partir de etenil, alil ou buta-1,3-dienil.

[00212] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é C₂₋₈alquenil selecionado a partir de etenil ou alil.

[00213] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é halo-C₁₋₈alquil selecionado a partir de trihalo-metil, dihalo-metil, halo-metil, trihalo-etil, dihalo-etil, halo-etil, trihalo-propil, dihalo-propil ou halo-propil; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00214] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, hidroxil-etil, hidroxil-propil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00215] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é hidroxil-C₁₋₈alquil selecionado a partir de hidroxil-metil, dihidroxil-propil, hidroxil-butil ou dihidroxil-butil.

[00216] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₆ é C₁₋₈alcoxi selecionado a partir de metoxil, etoxil, propoxil ou isopropoxil.

[00217] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_6 é halo- C_{1-8} alcoxi selecionado a partir de trihalo-metoxi, dihalo-metoxi, halo-metoxi, trihalo-etoxi, dihalo-etoxi, halo-etoxi, trihalo-propoxi, dihalo-propoxi ou halo-propoxi; sendo que, halo é selecionado a partir de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00218] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é C_{3-14} cicloalquil, C_{3-14} cicloalquil-oxi, aril, heterociclil ou heteroaril; sendo que C_{3-14} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil ou ciclobutoxi; sendo que aril é selecionado a partir de fenil; sendo que heterociclil é selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil ou 1,2,3,6-tetrahidropiridinil; e, sendo que heteroaril é selecionado a partir de tienil ou piridinil.

[00219] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é C_{3-14} cicloalquil ou C_{3-14} cicloalquil-oxi, sendo que cada instância de C_{3-14} cicloalquil é selecionada a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil.

[00220] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é C_{3-8} cicloalquil ou C_{3-8} cicloalquil-oxi, sendo que cada instância de C_{3-8} cicloalquil é selecionado a partir de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou cicloheptil.

[00221] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é aril selecionado a partir de fenil.

[00222] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é heterociclil selecionado a partir de oxetanil, pirrolidinil ou 1,2,3,6-tetrahidropiridinil.

[00223] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R_7 é heterociclil selecionado a partir de oxetan-3-il, pirrolidin-1-il ou 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il.

[00224] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de tienil ou piridinil.

[00225] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de piridinil.

[00226] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de tien-2-il ou piridin-2-il.

[00227] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I), R₇ é heteroaril selecionado a partir de piridin-2-il.

[00228] Em uma concretização de um composto de Fórmula (I), R_c é hidrogênio ou C₁₋₈alquil.

[00229] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋

alquil) amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e,

sendo que, heterociclil é selecionado a partir de azetidil, tetrahydrofuranil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, 1,4-diazepanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, (4*aR*, 7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, (4*aS*, 7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (7*R*, 8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil, 3-azabicciclo[3.1.0]hexil, (1*R*, 5*S*)-3-azabicciclo[3.1.0]hexil, 8-azabicciclo[3.2.1]octil, (1*R*, 5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]octil,

8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enil,
 (1*R*, 5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-enil,
 9-azabicyclo[3.3.1]nonil,
 (1*R*, 5*S*)-9-azabicyclo[3.3.1]nonil,
 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptil,
 (1*S*, 4*S*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptil,
 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octil,
 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octil,
 (1*R*, 5*S*)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octil,
 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonil, azaspiro[3.3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3.3]heptil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3.5]nonil, 2,7-diazaspiro[4.4]nonil ou
 6,9-diazaspiro[4.5]decil.

[00230] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
 heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

sendo que, aril é fenil;

sendo que, heterociclil é selecionado a partir de
 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 1,3-benzodioxolil ou
 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil;

sendo que, heteroaril é selecionado a partir de tienil,
 1*H*-pirazolil, 1*H*-imidazolil, 1,3-tiazolil,
 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil,
 pirimidinil, 1*H*-indolil, 2*H*-indolil, 1*H*-indazolil,
 2*H*-indazolil, indolizinil, benzofuranil, benzotienil,
 1*H*-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil,
 9*H*-purinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil,
 furo[2,3-*c*]piridinil, tieno[3,2-*c*]piridinil,
 tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil,
 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirimidinil,
 pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil,
 pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil,

imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil,
imidazo[1,2-c]pirimidinil, imidazo[1,2-b]piridazinil,
imidazo[1,2-a]pirazinil, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil,
imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil,
[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinil ou quinoxalinil; e, sendo
que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril
é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00231] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
(heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
(aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil;

sendo que, heterociclil é selecionado a partir de
azetidínil, tetrahidrofuránil, pirrolidínil,

piperidinil, piperazinil, 1,4-diazepanil,
1,2,5,6-tetrahidropiridinil,
1,2,3,6-tetrahidropiridinil,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il,
(3*aS*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il,
hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,
(3*aR*,6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,
octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil,
octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
(4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
(4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona,
hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
(8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil,
3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
(1*R*,5*S*)-3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
8-azabicciclo[3.2.1]octil,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]octil,
8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
(1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
(1*R*,5*S*)-9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
(1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
2,5-diazabicciclo[2.2.2]octil,
3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
(1*R*,5*S*)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,

1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonil, azaspiro[3.3]heptil, 2,6-diazaspiro[3.3]heptil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonil, 5,8-diazaspiro[3.5]nonil, 2,7-diazaspiro[4.4]nonil ou 6,9-diazaspiro[4.5]decil; e, sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

sendo que, heterociclil é selecionado a partir de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,3-benzodioxol-5-il ou 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il;

sendo que, heteroaril é selecionado a partir de tienil, 1H-pirazolil, 1H-imidazolil, 1,3-tiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, piridinil, pirimidinil, 1H-indolil, 2H-indolil, 1H-indazolil, 2H-indazolil, indolizininil, benzofuranil, benzotienil, 1H-benzimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil, 9H-purinil, furo[3,2-b]piridinil, furo[3,2-c]piridinil, furo[2,3-c]piridinil, tieno[3,2-c]piridinil, tieno[2,3-d]pirimidinil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil, 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil, pirrolo[1,2-a]pirimidinil, pirrolo[1,2-a]pirazinil, pirrolo[1,2-b]piridazinil, pirazolo[1,5-a]piridinil, pirazolo[1,5-a]pirazinil, imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil, imidazo[1,2-c]pirimidinil, imidazo[1,2-b]piridazinil, imidazo[1,2-a]pirazinil, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinil ou quinoxalinil; e, sendo que, cada instância de heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00232] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,

hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino
 ou
 [(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
 heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo
 que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril
 é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00233] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,

(aryl-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00234] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino, (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil ou heterociclil-carbonil-oxi; sendo que, cada instância de heterociclil é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo

que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00235] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heterociclil opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00236] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é C₃₋₁₄cicloalquil opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00237] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de aril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00238] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é aril-C₁₋₈alquil-amino opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00239] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

R₁ é heteroaril, heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi, heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino, (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de heterociclil, C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₃ e R₄; e

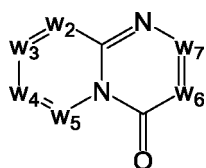
R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

[00240] Em uma outra concretização de um composto de Fórmula (I),

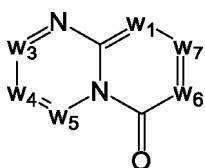
R₁ é heteroaril opcionalmente substituído com substituintes R₃ e R₄; e

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil, heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino, sendo que, cada instância de aril, heterociclil e heteroaril é opcionalmente substituída com substituintes R₆ e R₇.

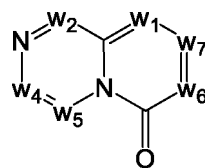
[00241] Uma concretização do composto de Fórmula (I) é um composto selecionado a partir da Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) ou Fórmula (XIV):



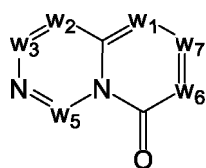
(II),



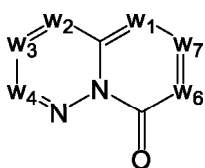
(III),



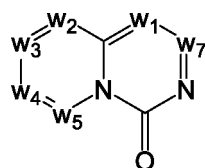
(IV),



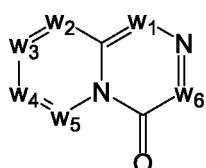
(V),



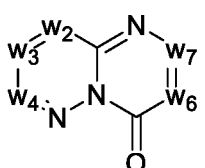
(VI),



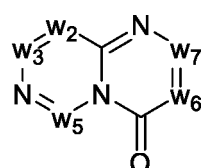
(VII),



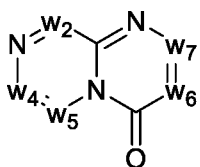
(VIII),



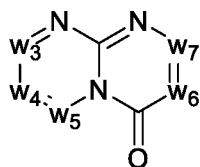
(IX),



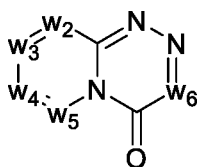
(X),



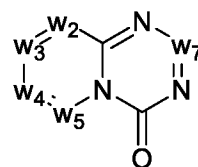
(XI),



(XII),



(XIII),



(XIV)

ou uma forma sua.

[00242] Em uma concretização do composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00243] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00244] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00245] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00246] Em uma concretização do composto de Fórmula (II), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00247] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (II), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00248] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (II), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00249] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (II), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00250] Em uma concretização do composto de Fórmula (III), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00251] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (III), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00252] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (III), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00253] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (III), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00254] Em uma concretização do composto de Fórmula (IV), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00255] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (IV), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00256] Em uma concretização do composto de Fórmula (V), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00257] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (V), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00258] Em uma concretização do composto de Fórmula (VI), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00259] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VI), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00260] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VI), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 e w_3 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00261] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VI), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 e w_3 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00262] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VII), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00263] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VII), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00264] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VIII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00265] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (VIII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00266] Em uma concretização do composto de Fórmula (IX), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00267] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (IX), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00268] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (IX), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N, w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00269] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (IX), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N, w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00270] Em uma concretização do composto de Fórmula (X), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00271] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (X), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00272] Em uma concretização do composto de Fórmula (XI), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N, w_5 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00273] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XI), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N, w_5 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00274] Em uma concretização do composto de Fórmula (XII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00275] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00276] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XII), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00277] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XII), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

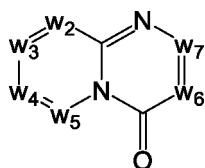
[00278] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

[00279] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XIII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

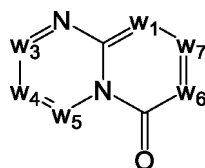
[00280] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIV), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

[00281] Em uma outra concretização do composto de Fórmula (XIV), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

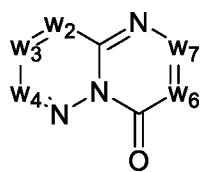
[00282] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto selecionado a partir de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) ou Fórmula (XII):



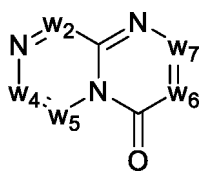
(II),



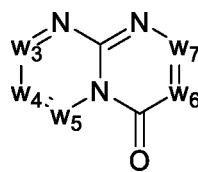
(III),



(IX),



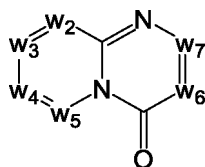
(XI), ou



(XII)

ou uma forma sua.

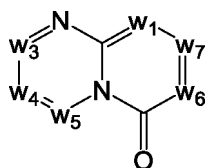
[00283] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II):



(II)

ou uma forma sua.

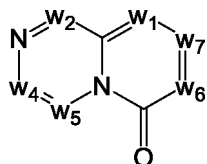
[00284] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (III):



(III)

ou uma forma sua.

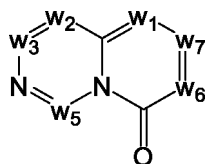
[00285] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IV):



(IV)

ou uma forma sua.

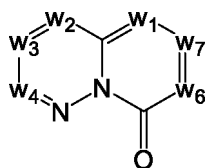
[00286] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (V):



(V)

ou uma forma sua.

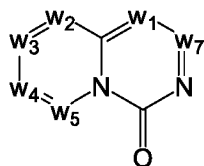
[00287] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VI):



(VI)

ou uma forma sua.

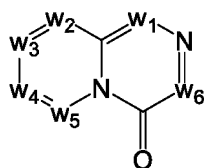
[00288] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VII):



(VII)

ou uma forma sua.

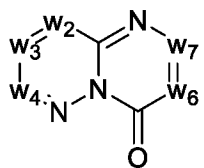
[00289] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (VIII):



(VIII)

ou uma forma sua.

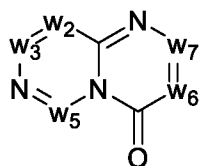
[00290] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (IX):



(IX)

ou uma forma sua.

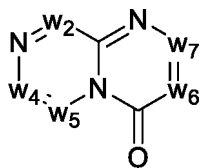
[00291] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (X):



(X)

ou uma forma sua.

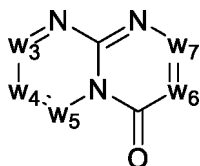
[00292] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XI):



(XI)

ou uma forma sua.

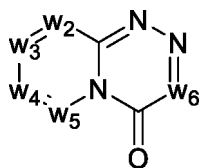
[00293] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XII):



(XII)

ou uma forma sua.

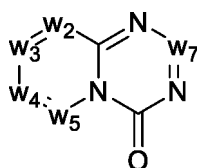
[00294] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XIII):



(XIII)

ou uma forma sua.

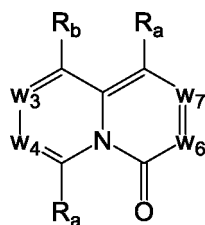
[00295] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (XIV):



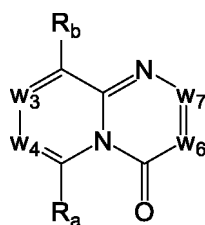
(XIV)

ou uma forma sua.

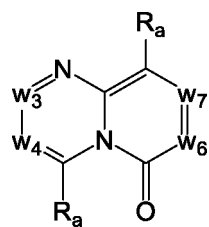
[00296] Uma concretização do composto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) ou Fórmula (XIV) é um composto selecionado a partir de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIIa) ou Fórmula (XIVa), respectivamente:



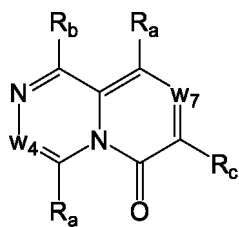
(Ia),



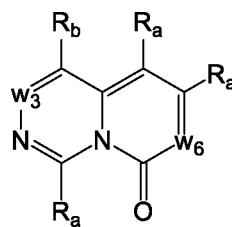
(IIa),



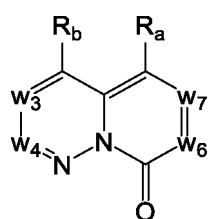
(IIIa),



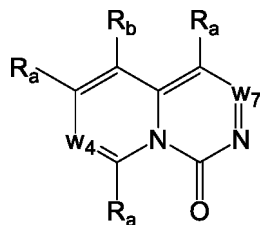
(IVa),



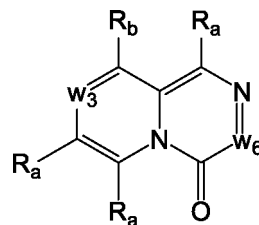
(Va),



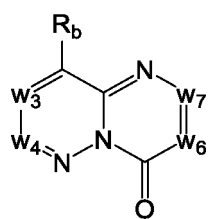
(VIa),



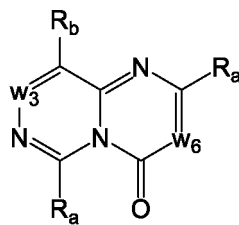
(VIIa),



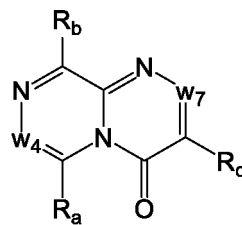
(VIIIa),



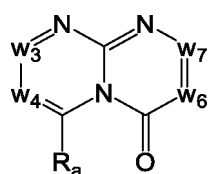
(IXa),



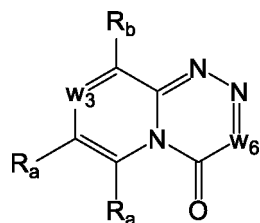
(Xa),



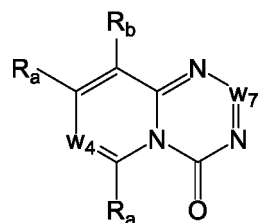
(XIa),



(XIIa),



(XIIIa), ou



(XIVa)

ou uma forma sua.

[00297] Em uma concretização do composto de Fórmula (Ia), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00298] Em uma concretização do composto de Fórmula (IIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00299] Em uma concretização do composto de Fórmula (IIIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00300] Em uma concretização do composto de Fórmula (IVa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00301] Em uma concretização do composto de Fórmula (Va), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00302] Em uma concretização do composto de Fórmula (VIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00303] Em uma concretização do composto de Fórmula (VIIa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00304] Em uma concretização do composto de Fórmula (VIIIa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00305] Em uma concretização do composto de Fórmula (IXa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00306] Em uma concretização do composto de Fórmula (Xa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00307] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00308] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

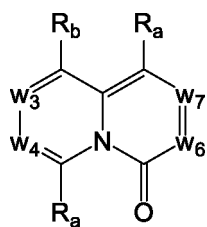
quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

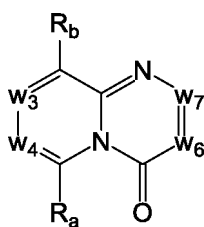
[00309] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIIIa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00310] Em uma concretização do composto de Fórmula (XIVa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

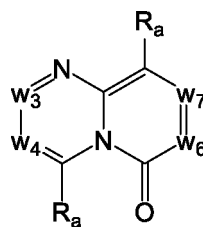
[00311] Uma concretização do composto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) ou Fórmula (XII) é um composto selecionado a partir de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (XIa) ou Fórmula (XIIa), respectivamente:



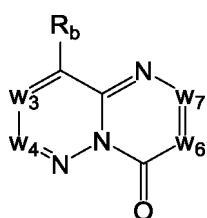
(Ia),



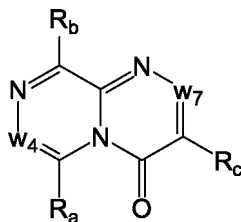
(IIa),



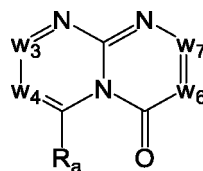
(IIIa),



(IXa),



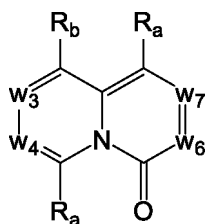
(XIa), ou



(XIIa)

ou uma forma sua.

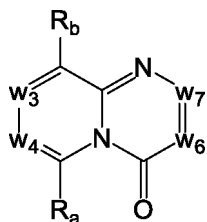
[00312] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (Ia):



(Ia)

ou uma forma sua.

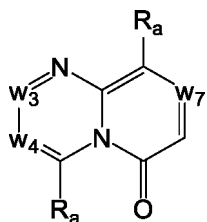
[00313] Uma outra concretização do composto de Fórmula (II) é um composto de Fórmula (IIa):



(IIa)

ou uma forma sua.

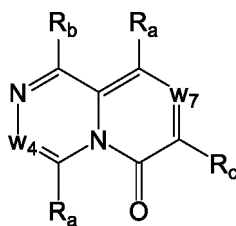
[00314] Uma outra concretização do composto de Fórmula (III) é um composto de Fórmula (IIIa):



(IIIa)

ou uma forma sua.

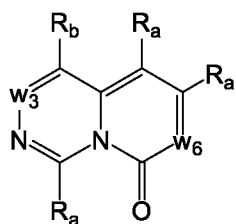
[00315] Uma outra concretização do composto de Fórmula (IV) é um composto de Fórmula (IVa):



(IVa)

ou uma forma sua.

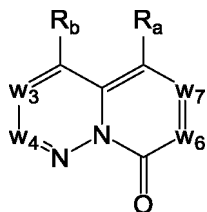
[00316] Uma outra concretização do composto de Fórmula (V) é um composto de Fórmula (Va):



(Va)

ou uma forma sua.

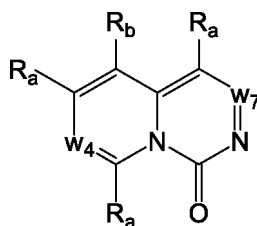
[00317] Uma outra concretização do composto de Fórmula (VI) é um composto de Fórmula (VIa):



(VIa)

ou uma forma sua.

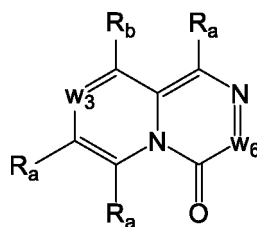
[00318] Uma outra concretização do composto de Fórmula (VII) é um composto de Fórmula (VIIa):



(VIIa)

ou uma forma sua.

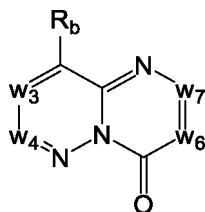
[00319] Uma outra concretização do composto de Fórmula (VIII) é um composto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

ou uma forma sua.

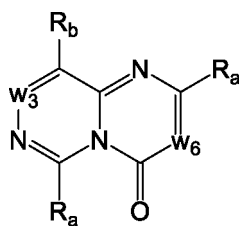
[00320] Uma outra concretização do composto de Fórmula (IX) é um composto de Fórmula (IXa):



(IXa)

ou uma forma sua.

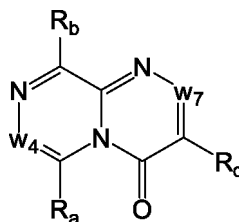
[00321] Uma outra concretização do composto de Fórmula (X) é um composto de Fórmula (Xa):



(Xa)

ou uma forma sua.

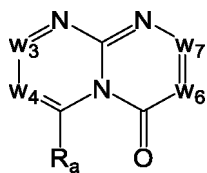
[00322] Uma outra concretização do composto de Fórmula (XI) é um composto de Fórmula (XIa):



(XIa)

ou uma forma sua.

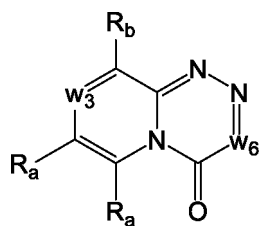
[00323] Uma outra concretização do composto de Fórmula (XII) é um composto de Fórmula (XIIa):



(XIIa)

ou uma forma sua.

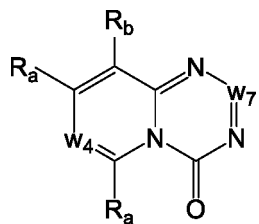
[00324] Uma outra concretização do composto de Fórmula (XIII) é um composto de Fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

ou uma forma sua.

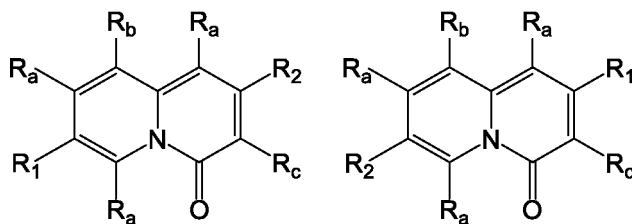
[00325] Uma outra concretização do composto de Fórmula (XIV) é um composto de Fórmula (XIVa):



(XIVa)

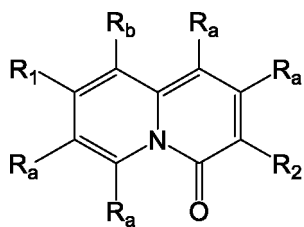
ou uma forma sua.

[00326] Uma concretização do composto de Fórmula (Ia) é um composto de Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3) ou Fórmula (Ia4):

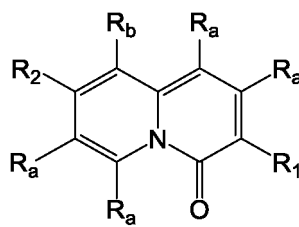


(Ia1),

(Ia2),



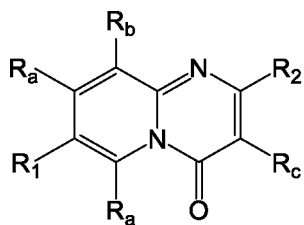
(Ia3) ou



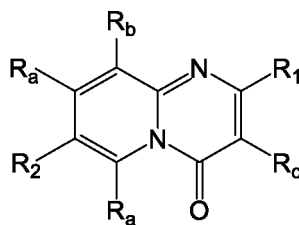
(Ia4)

ou uma forma sua.

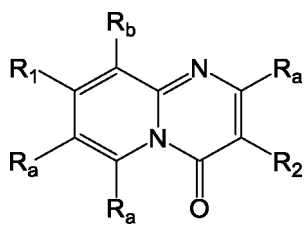
[00327] Uma concretização do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3) ou Fórmula (IIa4):



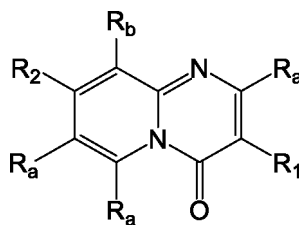
(IIa1),



(IIa2),



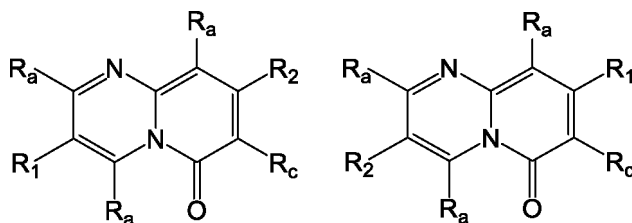
(IIa3) ou



(IIa4)

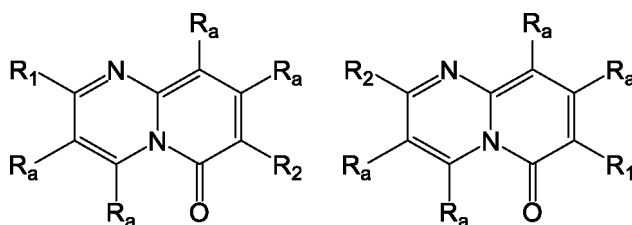
ou uma forma sua.

[00328] Uma concretização do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3) ou Fórmula (IIIa4):



(IIIa1),

(IIIa2),

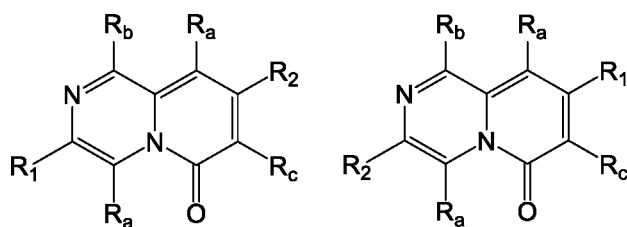


(IIIa3) ou

(IIIa4)

ou uma forma sua.

[00329] Uma concretização do composto de Fórmula (IVa) inclui um composto de Fórmula (IVa1) ou Fórmula (IVa2):

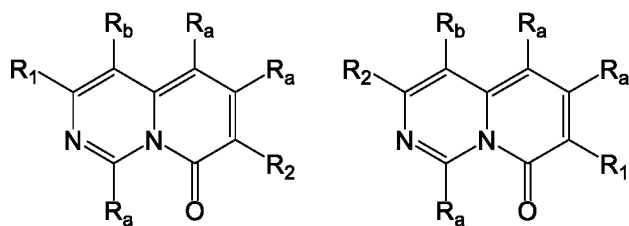


(IVa1) ou

(IVa2)

ou uma forma sua.

[00330] Uma concretização do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va1) ou Fórmula (Va2):

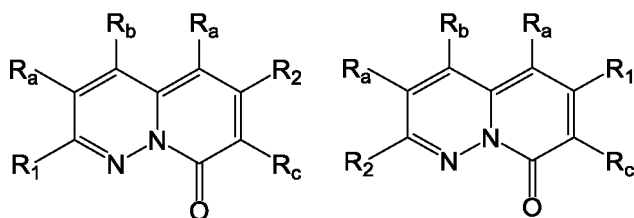


(Va1) ou

(Va2)

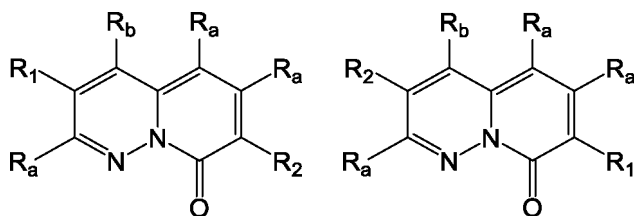
ou uma forma sua.

[00331] Uma concretização do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VIa3) ou Fórmula (VIa4):



(VIa1),

(VIa2),

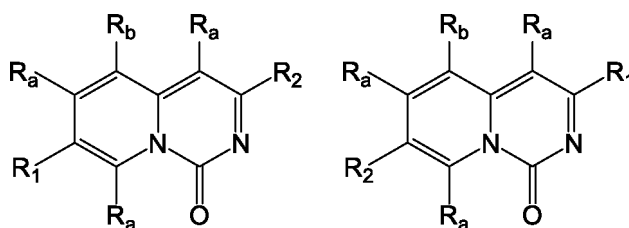


(VIa3) ou

(VIa4)

ou uma forma sua.

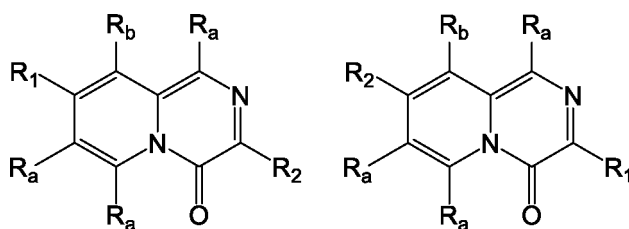
[00332] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIa) inclui um composto de Fórmula (VIIa1) ou Fórmula (VIIa2):



(VIIa1) ou (VIIa2)

ou uma forma sua.

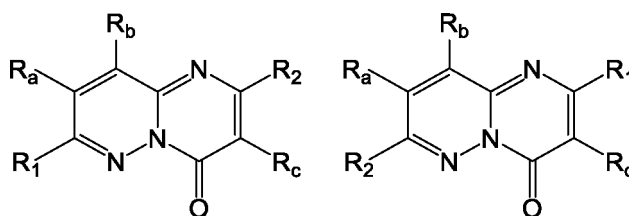
[00333] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa1) ou Fórmula (VIIIa2):



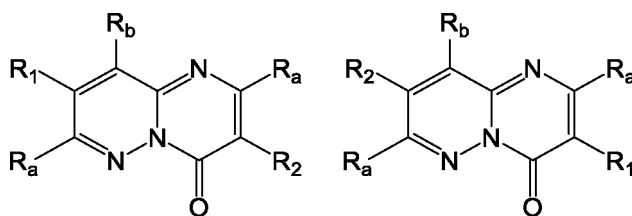
(VIIIa1) ou (VIIIa2)

ou uma forma sua.

[00334] Uma concretização do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3) ou Fórmula (IXa4):



(IXa1), (IXa2),

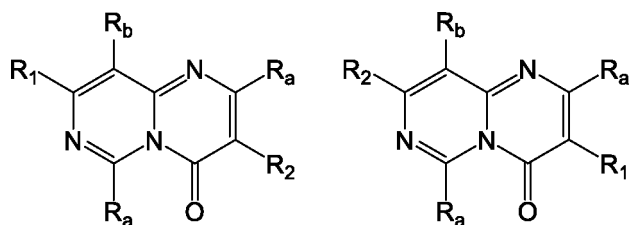


(IXa3) ou

(IXa4)

ou uma forma sua.

[00335] Uma concretização do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa1) ou Fórmula (Xa2):

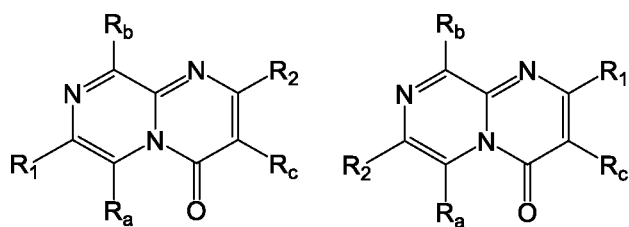


(Xa1) ou

(Xa2)

ou uma forma sua.

[00336] Uma concretização do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa1) ou Fórmula (XIa2):

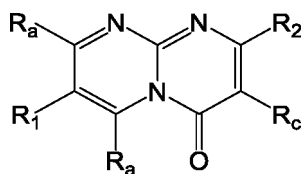


(XIa1) ou

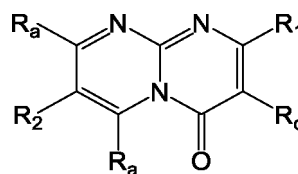
(XIa2)

ou uma forma sua.

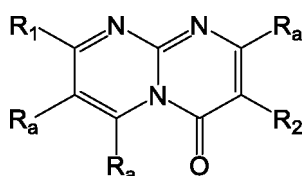
[00337] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIa) é um composto de Fórmula (XIIa1), Fórmula (XIIa2), Fórmula (XIIa3) ou Fórmula (XIIa4):



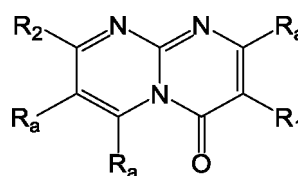
(XIIa1),



(XIIa2),



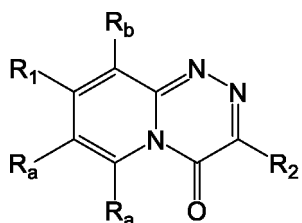
(XIIa3) ou



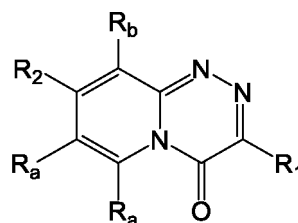
(XIIa4)

ou uma forma sua.

[00338] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIIa) é um composto de Fórmula (XIIIa1) ou Fórmula (XIIIa2):



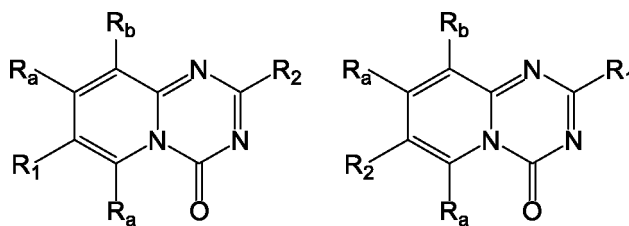
(XIIIa1) ou



(XIIIa2)

ou uma forma sua.

[00339] Uma concretização do composto de Fórmula (XIVa) é um composto de Fórmula (XIVa1) ou Fórmula (XIVa2):

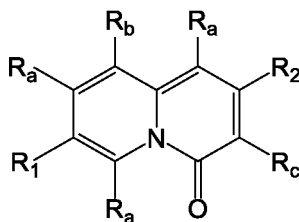


(XIVa1) ou

(XIVa2)

ou uma forma sua.

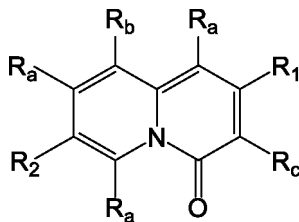
[00340] Uma concretização do composto de Fórmula (Ia) é um composto de Fórmula (Ia1):



(Ia1)

ou uma forma sua.

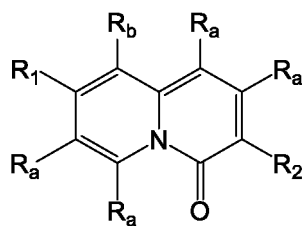
[00341] Uma concretização do composto de Fórmula (Ia) é um composto de Fórmula (Ia2):



(Ia2)

ou uma forma sua.

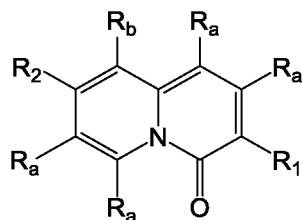
[00342] Uma concretização do composto de Fórmula (Ia) é um composto de Fórmula (Ia3):



(Ia3)

ou uma forma sua.

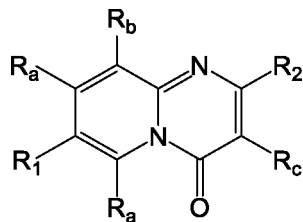
[00343] Uma concretização do composto de Fórmula (Ia) é um composto de Fórmula (Ia4):



(Ia4)

ou uma forma sua.

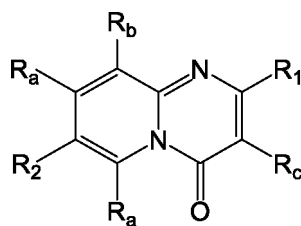
[00344] Uma concretização do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa1):



(IIa1)

ou uma forma sua.

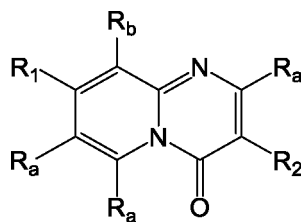
[00345] Uma concretização do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa2):



(IIa2)

ou uma forma sua.

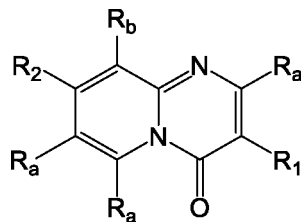
[00346] Uma concretização do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa3):



(IIa3)

ou uma forma sua.

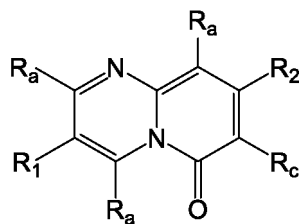
[00347] Uma concretização do composto de Fórmula (IIa) é um composto de Fórmula (IIa4):



(IIa4)

ou uma forma sua.

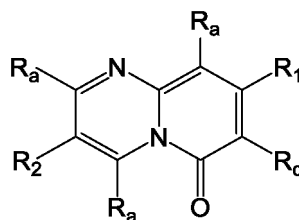
[00348] Uma concretização do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa1):



(IIIa1)

ou uma forma sua.

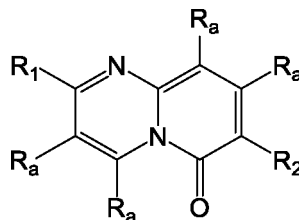
[00349] Uma concretização do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

ou uma forma sua.

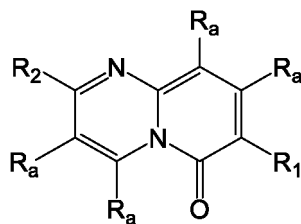
[00350] Uma concretização do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa3):



(IIIa3)

ou uma forma sua.

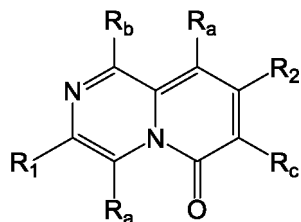
[00351] Uma concretização do composto de Fórmula (IIIa) é um composto de Fórmula (IIIa4):



(IIIa4)

ou uma forma sua.

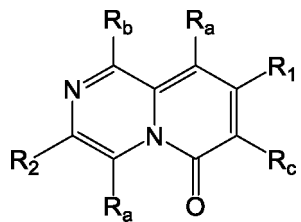
[00352] Uma concretização do composto de Fórmula (IVa) é um composto de Fórmula (IVa1):



(IVa1)

ou uma forma sua.

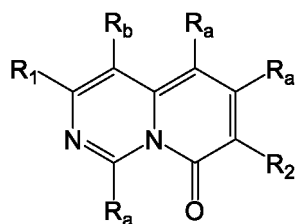
[00353] Uma concretização do composto de Fórmula (IVa) é um composto de Fórmula (IVa2):



(IVa2)

ou uma forma sua.

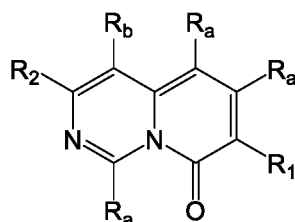
[00354] Uma concretização do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va1):



(Va1)

ou uma forma sua.

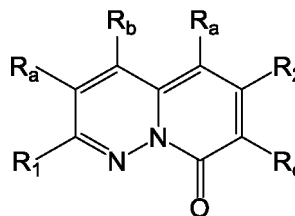
[00355] Uma concretização do composto de Fórmula (Va) é um composto de Fórmula (Va2):



(Va2)

ou uma forma sua.

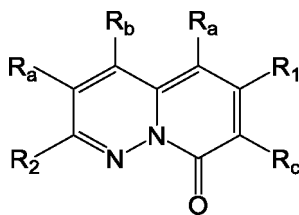
[00356] Uma concretização do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa1):



(VIa1)

ou uma forma sua.

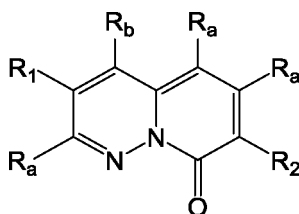
[00357] Uma concretização do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa2):



(VIa2)

ou uma forma sua.

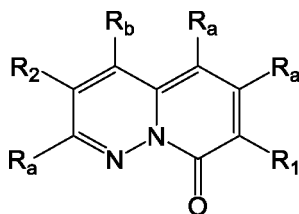
[00358] Uma concretização do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula Fórmula (VIa3):



(VIa3)

ou uma forma sua.

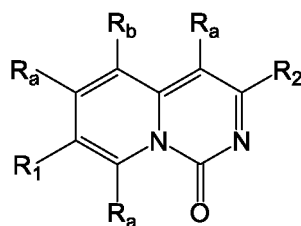
[00359] Uma concretização do composto de Fórmula (VIa) é um composto de Fórmula (VIa4):



(VIa4)

ou uma forma sua.

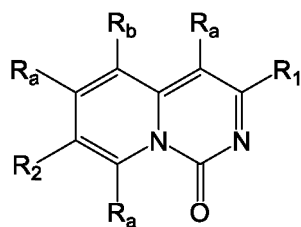
[00360] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIa) é um composto de Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

ou uma forma sua.

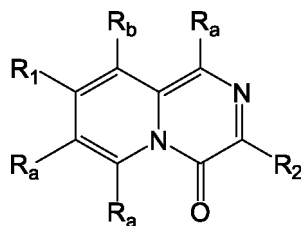
[00361] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIa) é um composto de Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

ou uma forma sua.

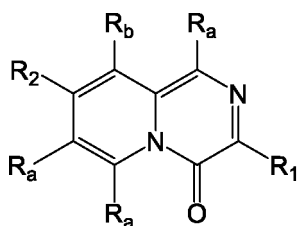
[00362] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

ou uma forma sua.

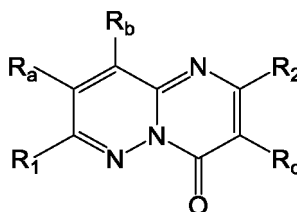
[00363] Uma concretização do composto de Fórmula (VIIIa) é um composto de Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

ou uma forma sua.

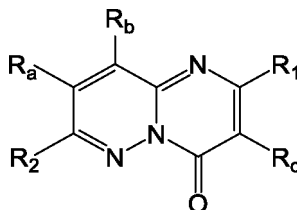
[00364] Uma concretização do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa1):



(IXa1)

ou uma forma sua.

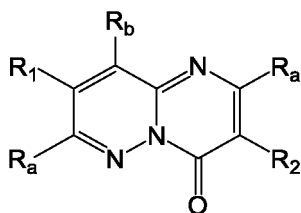
[00365] Uma concretização do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa2):



(IXa2)

ou uma forma sua.

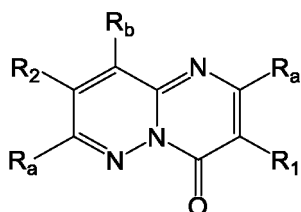
[00366] Uma concretização do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa3):



(IXa3)

ou uma forma sua.

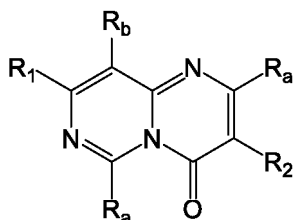
[00367] Uma concretização do composto de Fórmula (IXa) é um composto de Fórmula (IXa4):



(IXa4)

ou uma forma sua.

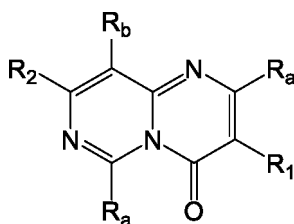
[00368] Uma concretização do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa1):



(Xa1)

ou uma forma sua.

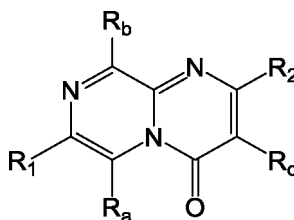
[00369] Uma concretização do composto de Fórmula (Xa) é um composto de Fórmula (Xa2):



(Xa2)

ou uma forma sua.

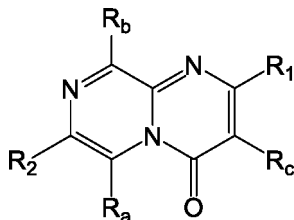
[00370] Uma concretização do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa1):



(XIa1)

ou uma forma sua.

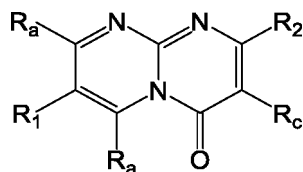
[00371] Uma concretização do composto de Fórmula (XIa) é um composto de Fórmula (XIa2):



(XIa2)

ou uma forma sua.

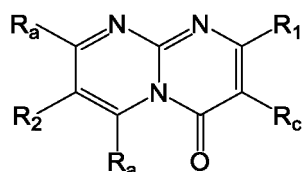
[00372] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIa) é um composto de Fórmula (XIIa1):



(XIIa1)

ou uma forma sua.

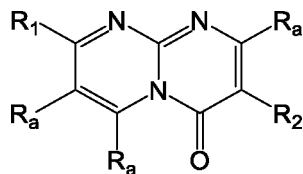
[00373] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIa) é um composto de Fórmula (XIIa2):



(XIIa2)

ou uma forma sua.

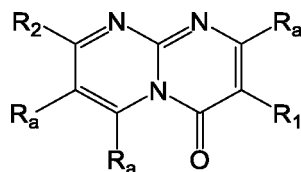
[00374] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIa) é um composto de Fórmula (XIIa3):



(XIIa3)

ou uma forma sua.

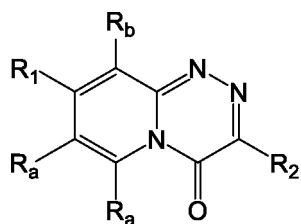
[00375] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIa) é um composto de Fórmula (XIIa4):



(XIIa4)

ou uma forma sua.

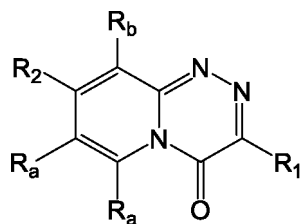
[00376] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIIa) é um composto de Fórmula (XIIIa1):



(XIIIa1)

ou uma forma sua.

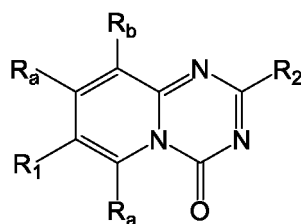
[00377] Uma concretização do composto de Fórmula (XIIIa) é um composto de Fórmula (XIIIa2):



(XIIIa2)

ou uma forma sua.

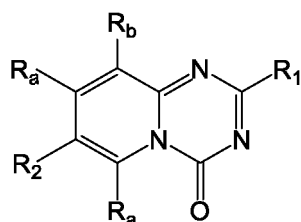
[00378] Uma concretização do composto de Fórmula (XIVa) é um composto de Fórmula (XIVa1):



(XIVa1)

ou uma forma sua.

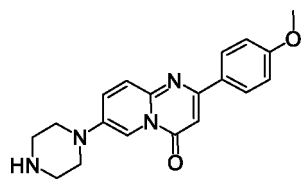
[00379] Uma concretização do composto de Fórmula (XIVa) é um composto de Fórmula (XIVa2):



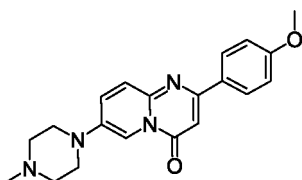
(XIVa2)

ou uma forma sua.

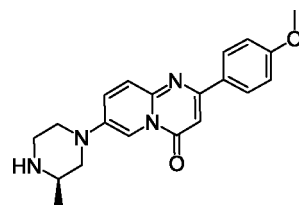
[00380] Uma concretização do composto de Fórmula (I) é um composto selecionado a partir do grupo consistindo em:



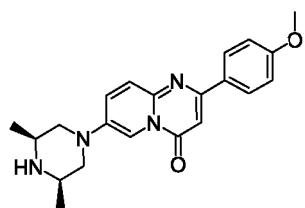
1



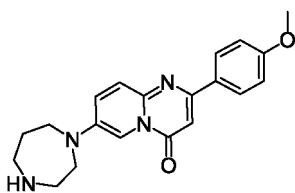
2



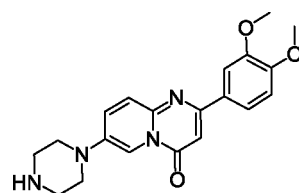
3



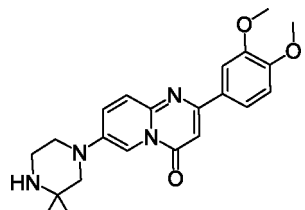
4



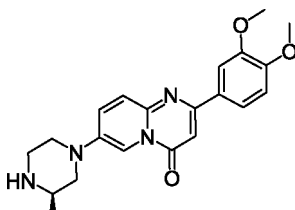
5



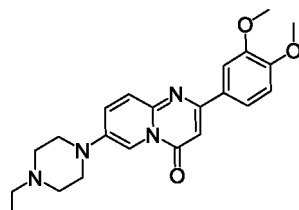
6



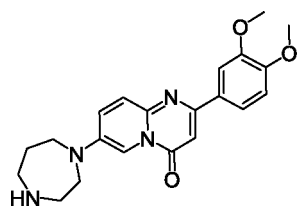
7



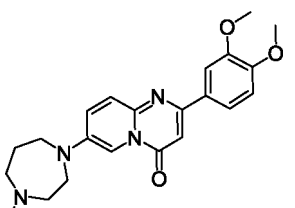
8



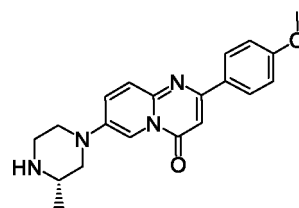
9



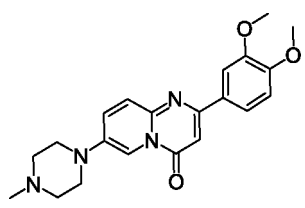
1



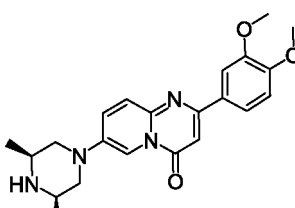
0 1



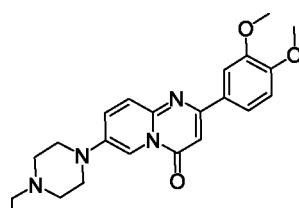
1 1 2



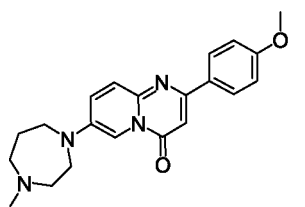
1



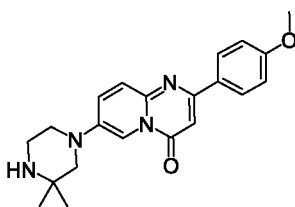
3 1



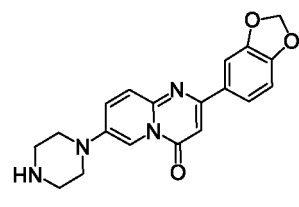
4 1 5



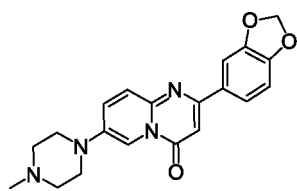
1



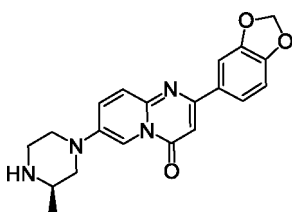
6 1



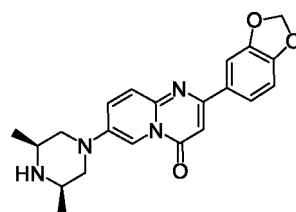
7 1 8



1

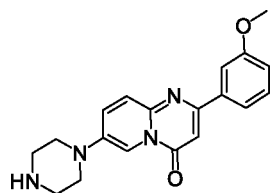


9

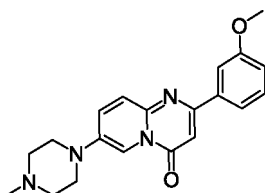


0 2

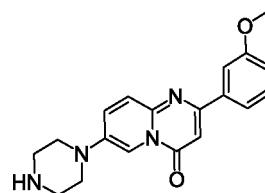
1



2

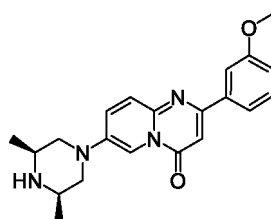


2 2

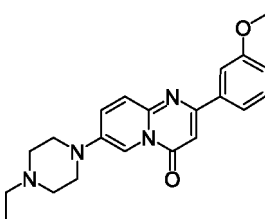


3 2

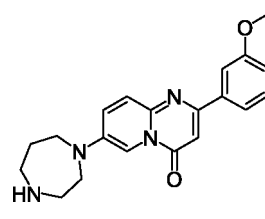
4



2

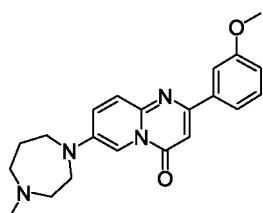


5 2

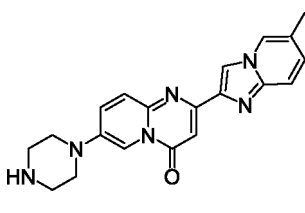


6 2

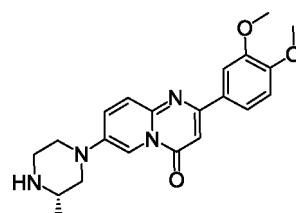
7



2

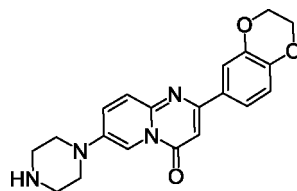


8 2

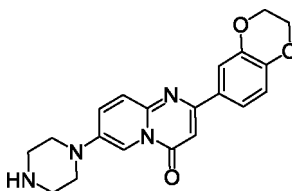


9 3

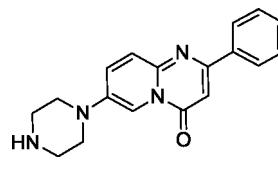
0



3

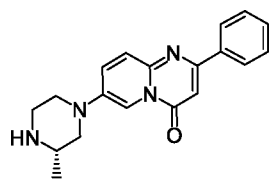


1 3

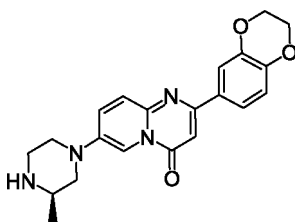


3 2

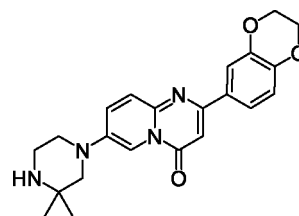
3



3



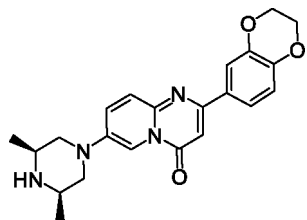
4



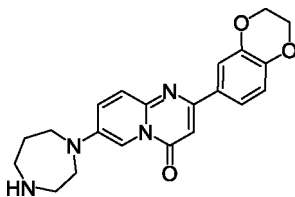
5

3

6



3



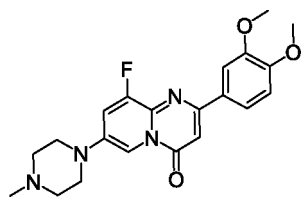
7

3

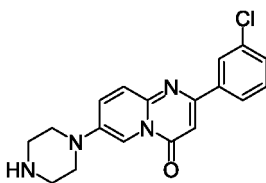
8

3

9



4



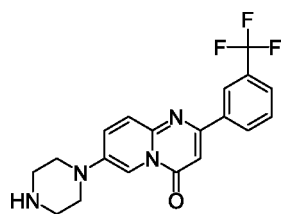
0

4

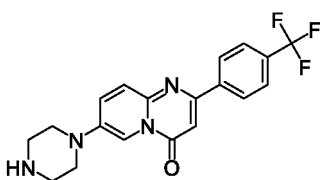
1

4

2



4



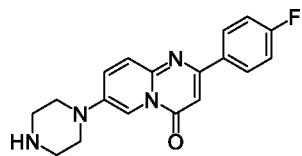
3

4

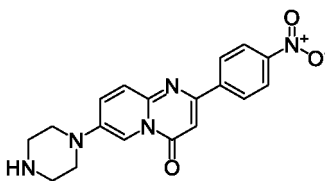
4

4

5



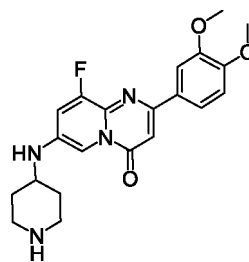
4



6

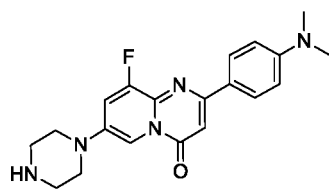
4

7

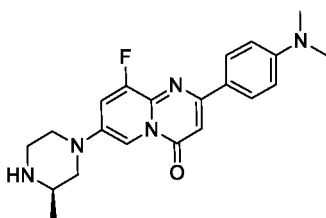


4

8

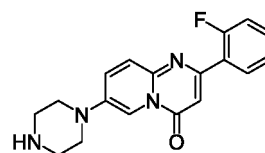


4



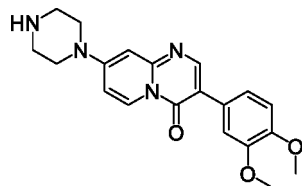
9

5

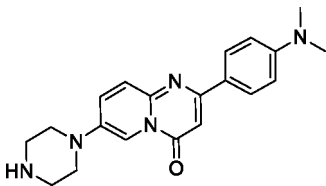


5

1

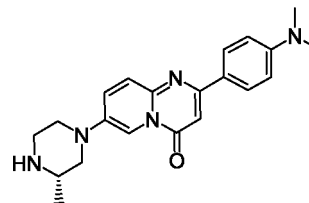


5



2

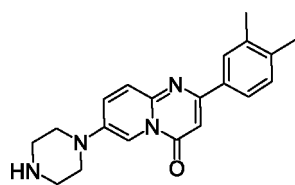
5



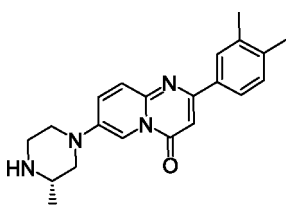
3

5

4

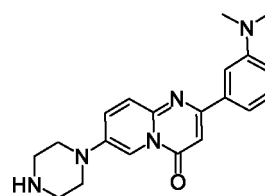


5



5

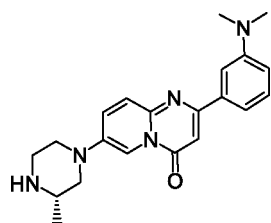
5



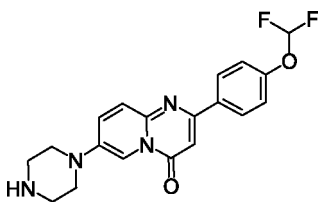
6

5

7

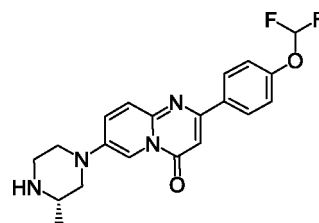


5



8

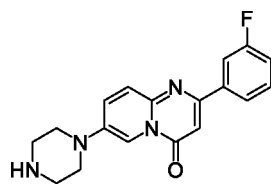
5



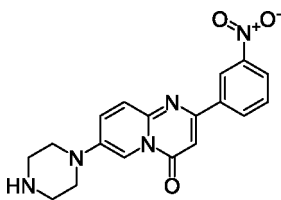
9

6

0

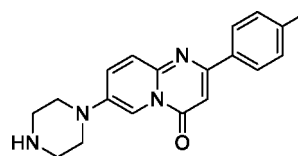


6



1

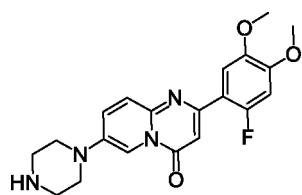
6



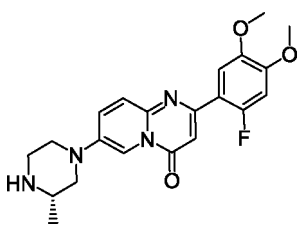
2

6

3

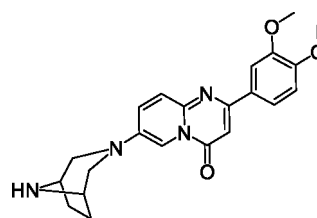


6



4

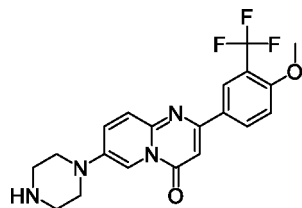
6



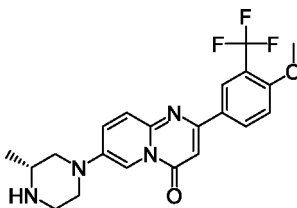
5

6

6

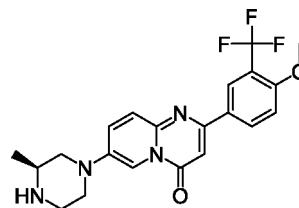


6



7

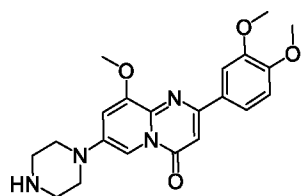
6



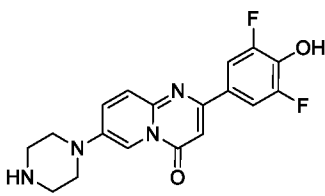
8

6

9

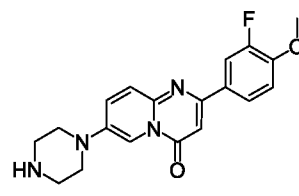


7



0

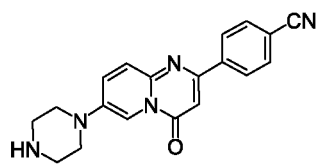
7



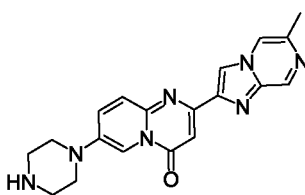
1

7

2

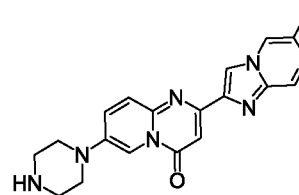


7



3

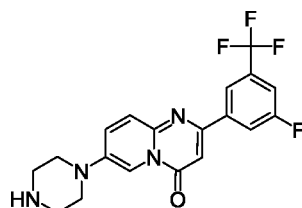
7



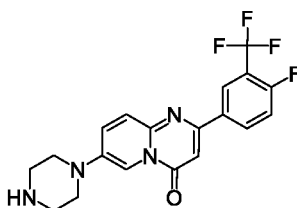
4

7

5

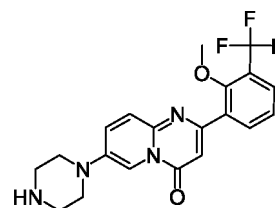


7



6

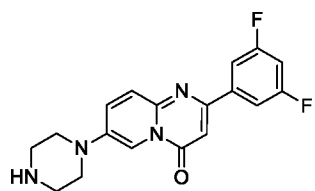
7



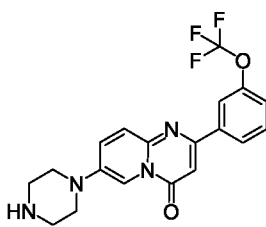
7

7

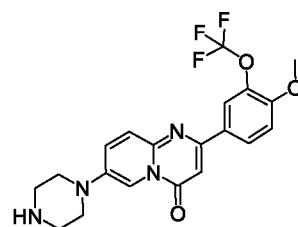
8



7

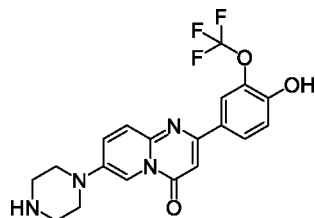


9

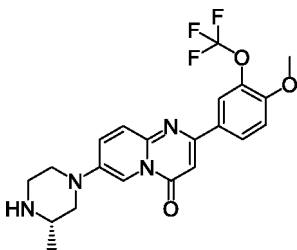


0 8

1

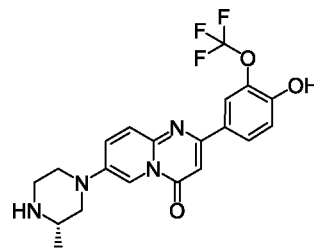


8



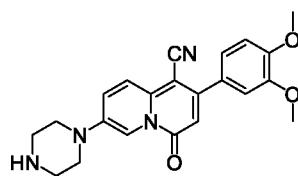
2

8

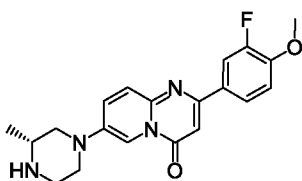


3 8

4

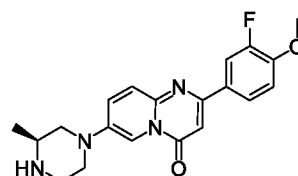


8



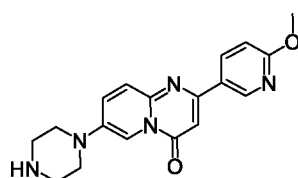
5

8

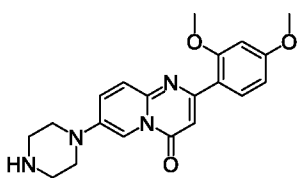


6 8

7

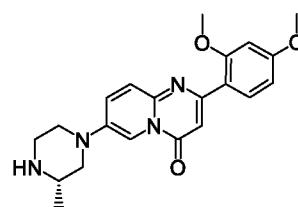


8



8

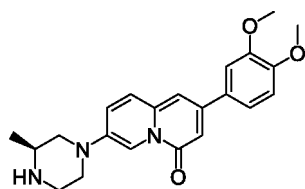
8



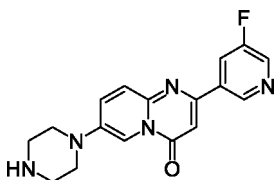
9

9

0

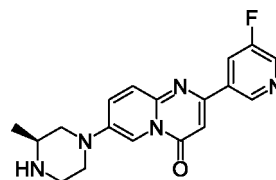


9



1

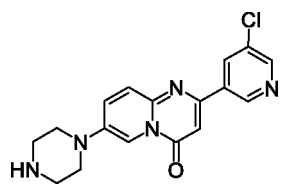
9



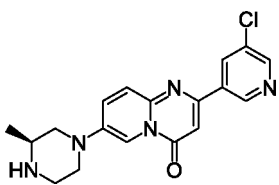
2

9

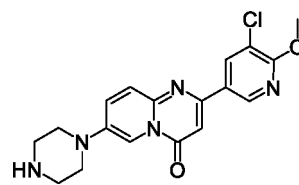
3



9

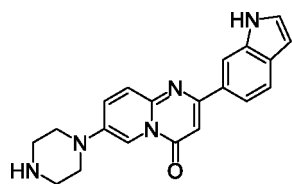


4 9

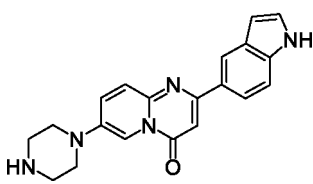


5 9

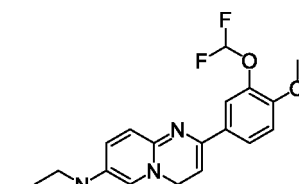
6



9



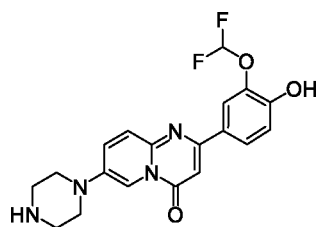
7 9



8

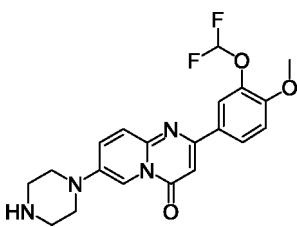
9

9



1

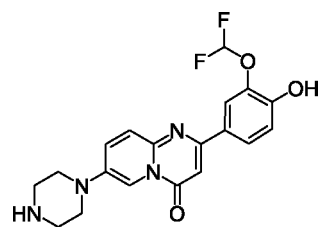
0



0

1

0

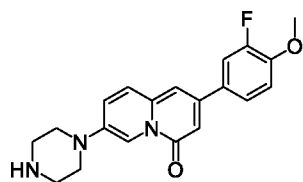


1

1

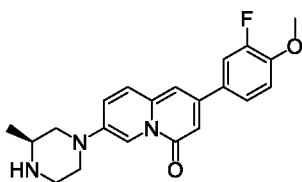
0

2



1

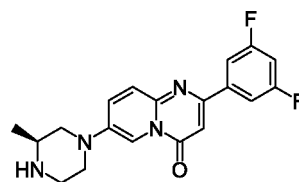
0



3

1

0

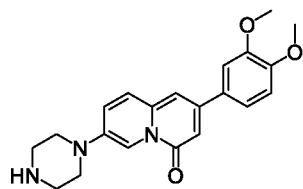


4

1

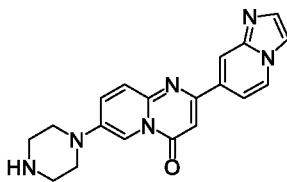
0

5



1

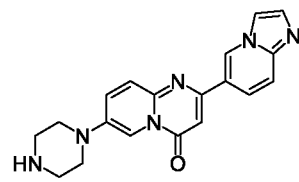
0



6

1

0

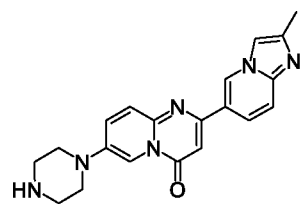


7

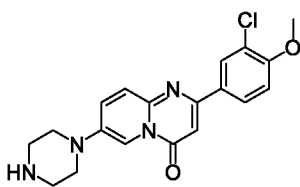
1

0

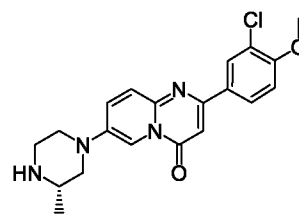
8



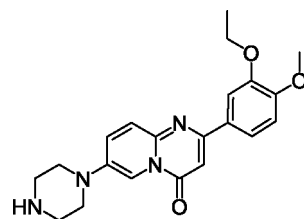
1 0



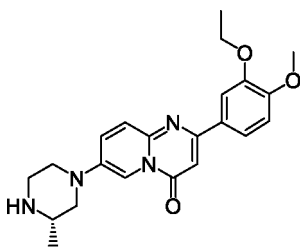
9 1 1



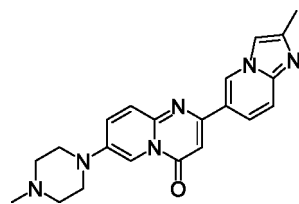
0 1 1 1



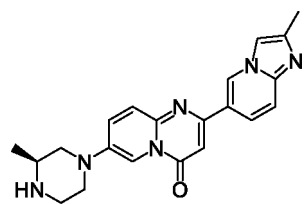
1 1



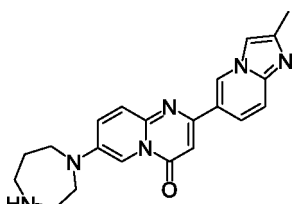
2 1 1



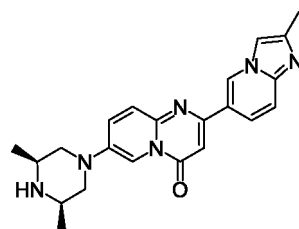
3 1 1 4



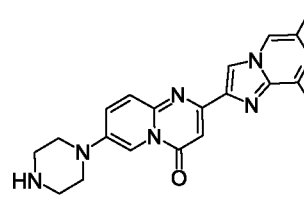
1 1



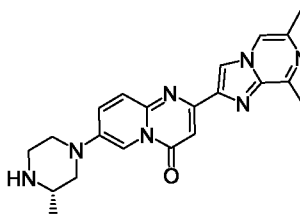
5 1 1



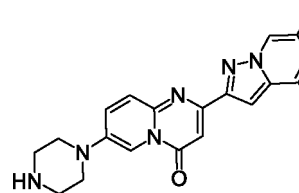
6 1 1 7



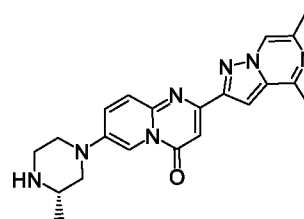
1 1



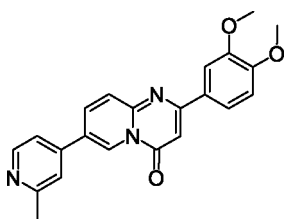
8 1 1



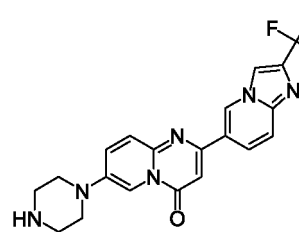
9 1 2 0



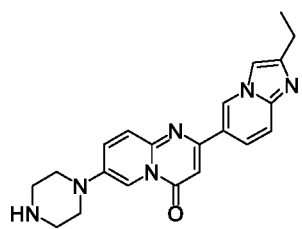
1 2



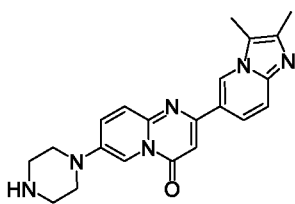
1 1 2



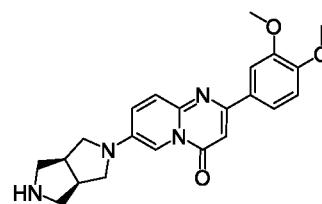
2 1 2 3



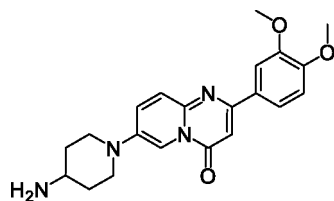
1 2



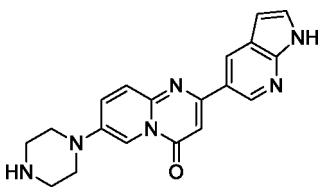
4 1 2



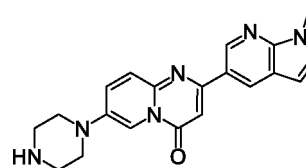
5 1 2 6



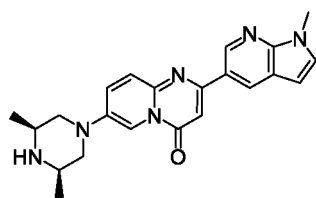
1 2



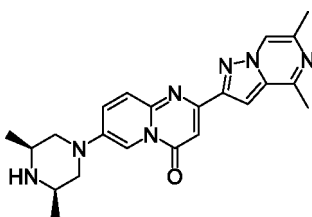
7 1 2



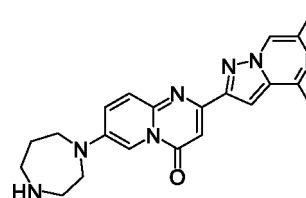
8 1 2 9



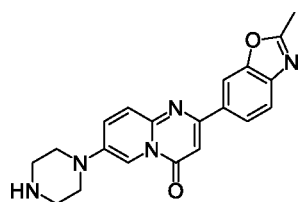
1 3



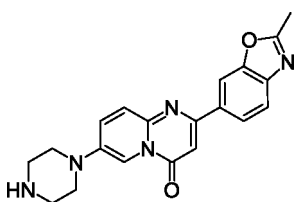
0 1 3



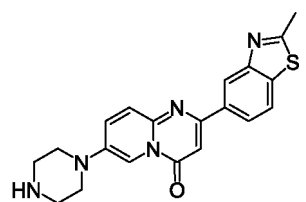
1 1 3 2



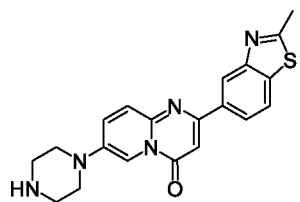
1 3



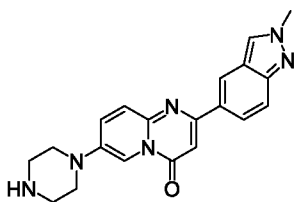
3 1 3



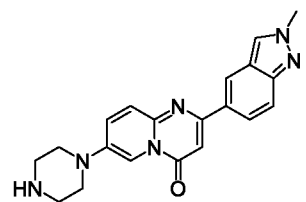
4 1 3 5



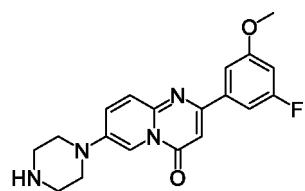
1 3



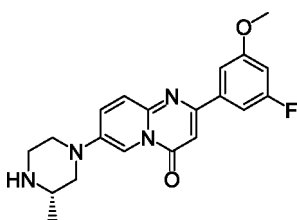
6 1 3



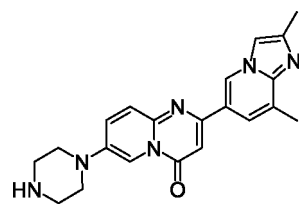
7 1 3 8



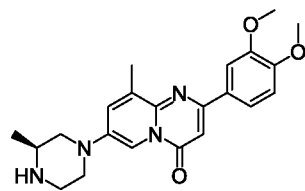
1 3



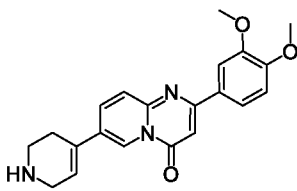
9 1 4



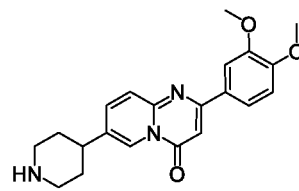
0 1 4 1



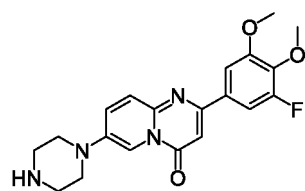
1 4



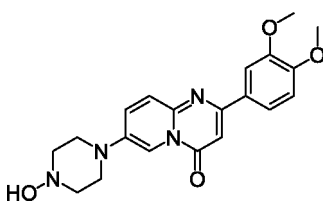
2 1 4



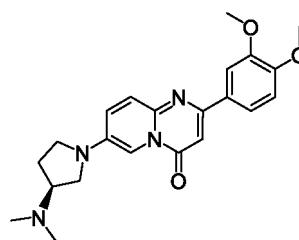
3 1 4 4



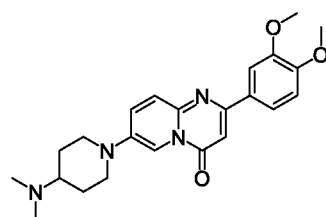
1 4



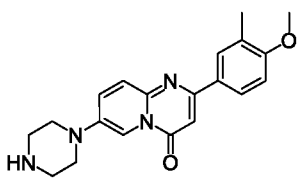
5 1 4



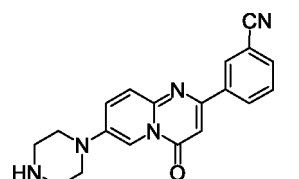
6 1 4 7



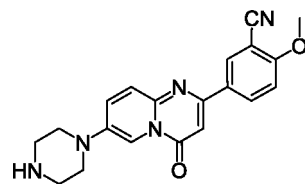
1 4



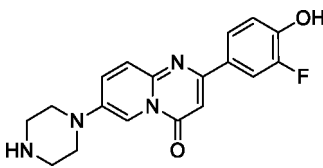
8 1 4



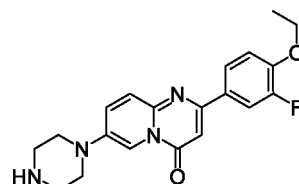
9 1 5 0



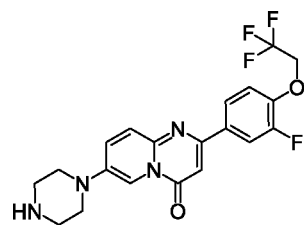
1 5



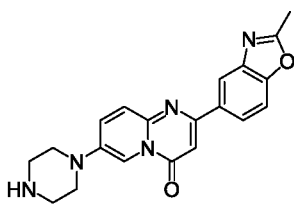
1 1 5



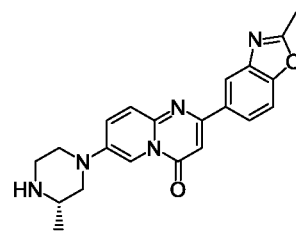
2 1 5 3



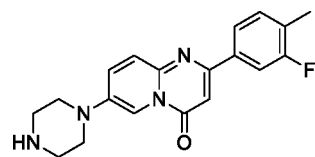
1 5



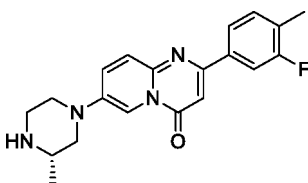
4 1 5



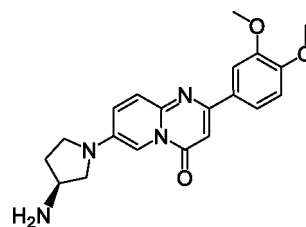
5 1 5 6



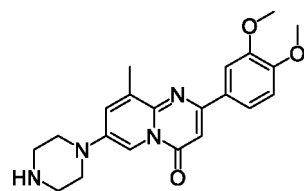
1 5



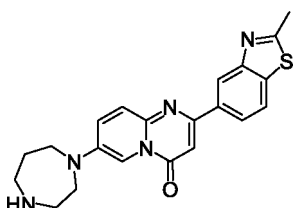
7 1 5



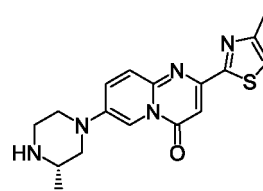
8 1 5 9



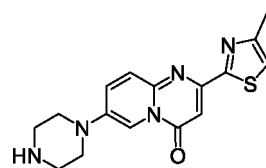
1 6



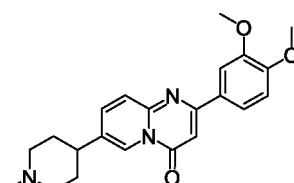
0 1 6



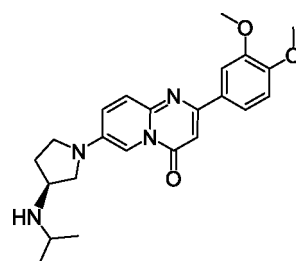
1 1 6 2



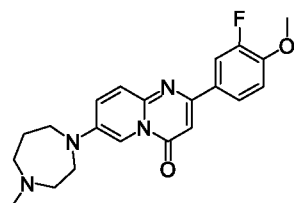
1 6



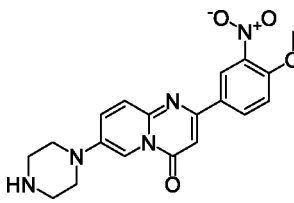
3 1 6



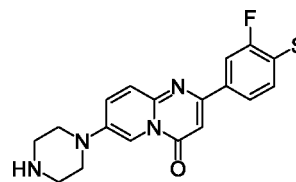
4 1 6 5



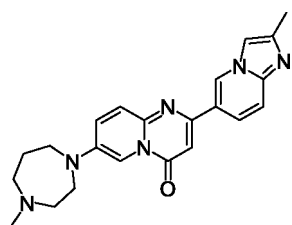
1 6



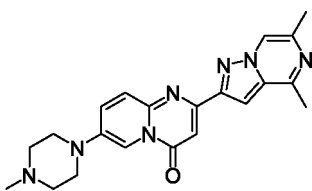
6 1 6



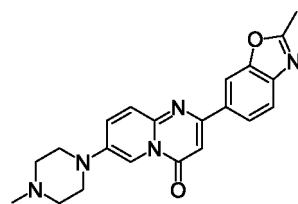
7 1 6 8



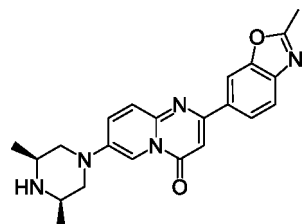
1 6



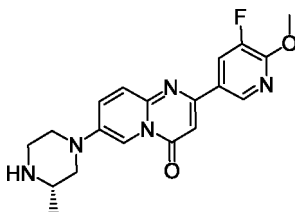
9 1 7



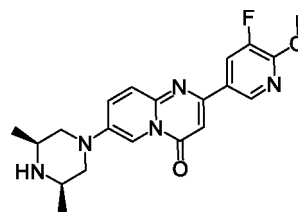
0 1 7 1



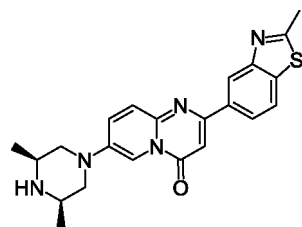
1 7



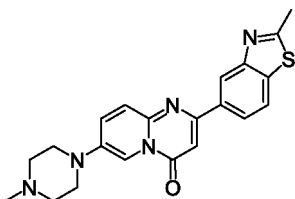
2 1 7



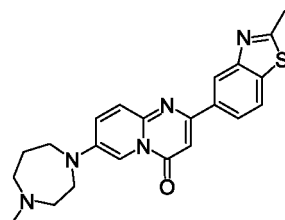
3 1 7 4



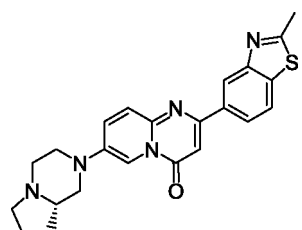
1 7



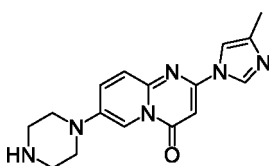
5 1 7



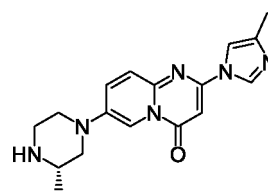
6 1 7 7



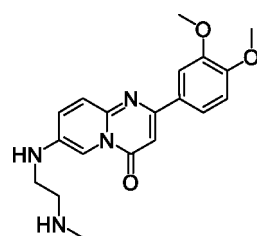
1 7



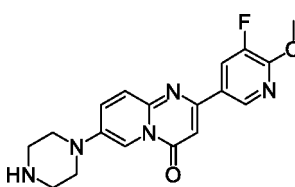
8 1 7



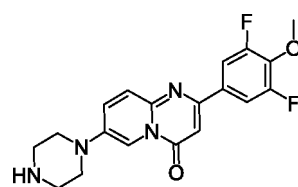
9 1 8 0



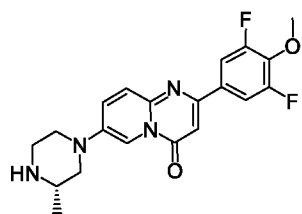
1 8



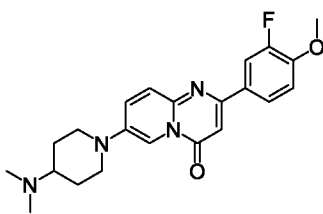
1 8



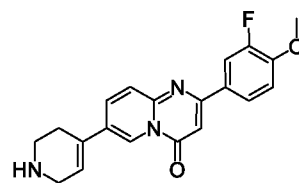
2 1 8 3



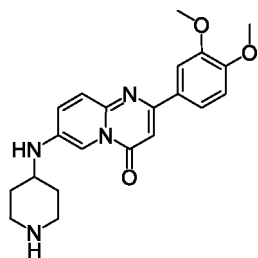
1 8



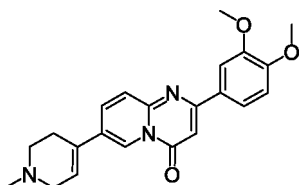
4 1 8



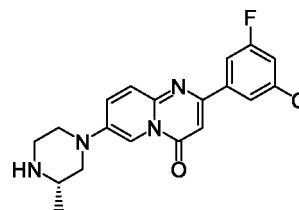
5 1 8 6



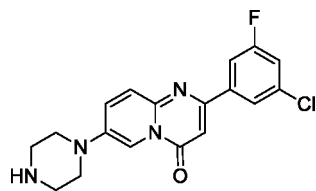
1 8



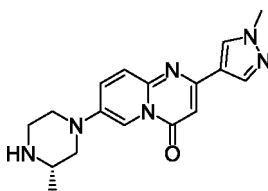
1 8



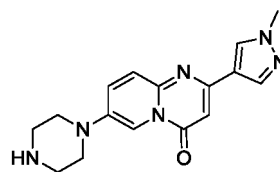
8 1 8 9



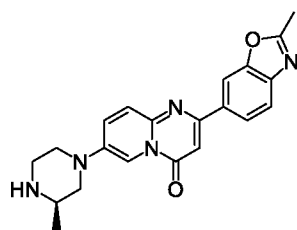
1 9



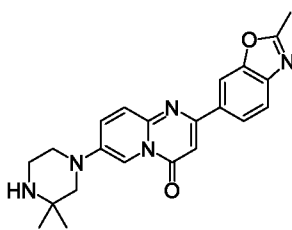
0 1 9



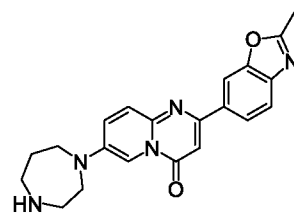
1 1 9 2



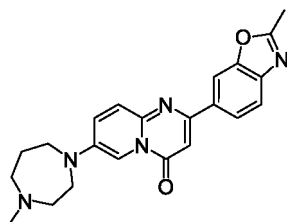
1 9



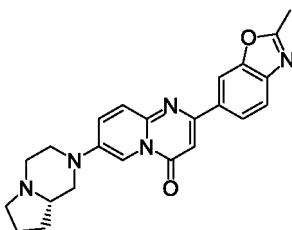
3 1 9



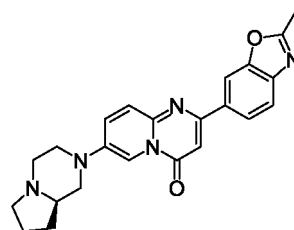
4 1 9 5



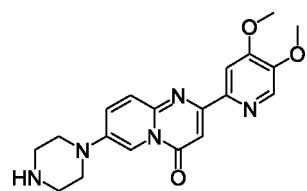
1 9



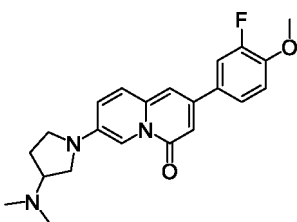
6 1 9



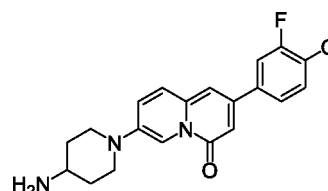
7 1 9 8



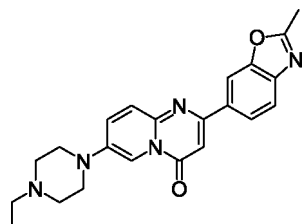
1 9



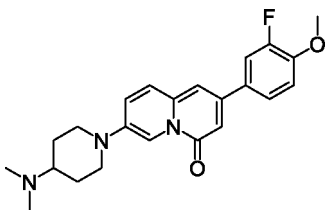
9 2 0



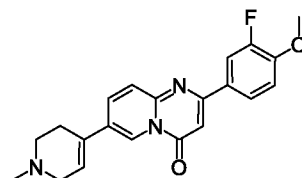
0 2 0 1



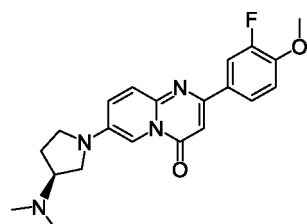
2 0



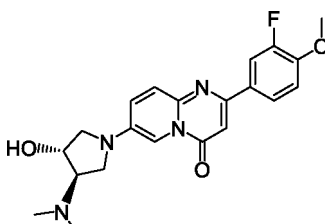
2 2 0



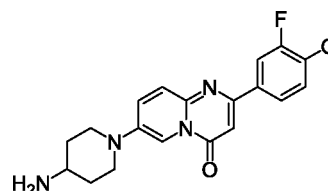
3 2 0 4



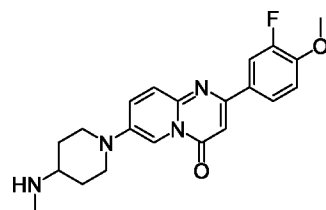
2 0



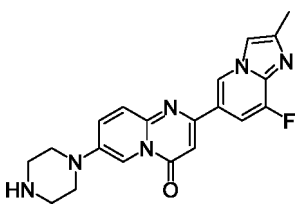
5 2 0



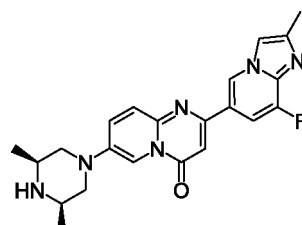
6 2 0 7



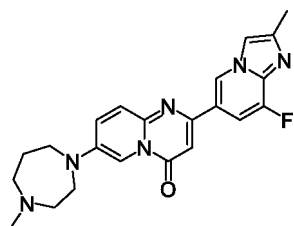
2 0



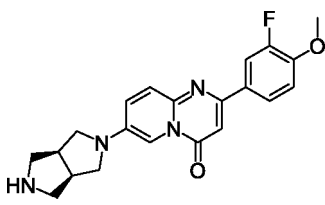
8 2 0



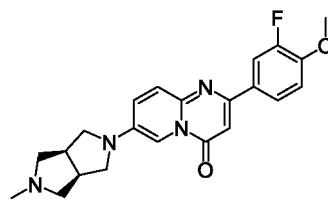
9 2 1 0



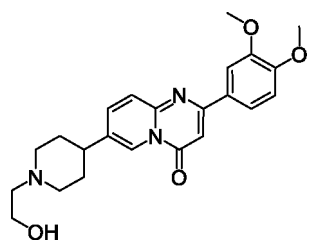
2 1



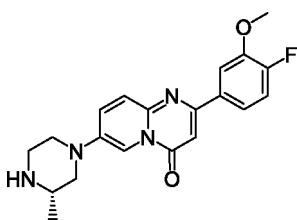
1 2 1



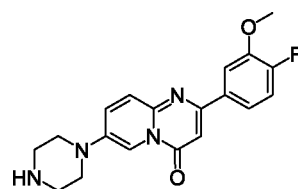
2 2 1 3



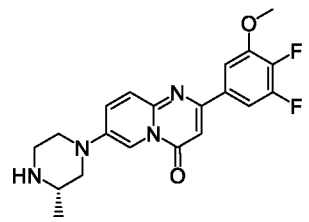
2 1



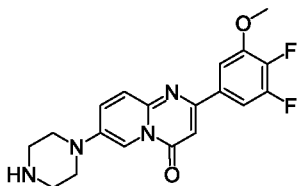
4 2 1



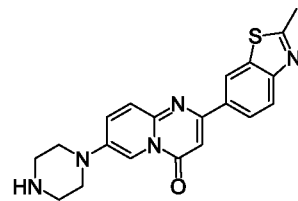
5 2 1 6



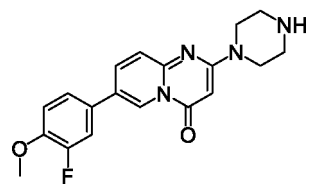
2 1



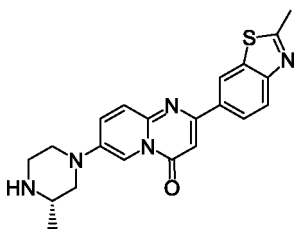
7 2 1



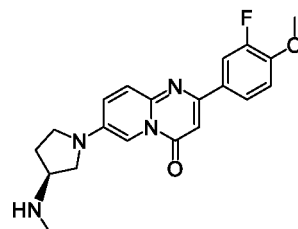
8 2 1 9



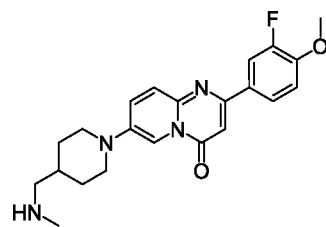
2 2



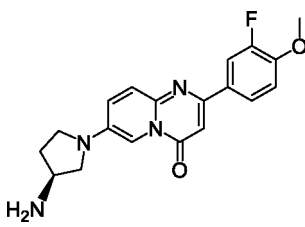
0 2 2



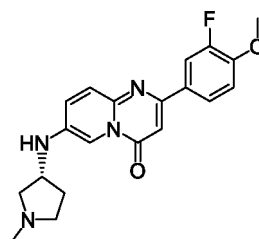
1 2 2 2



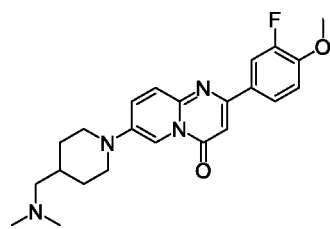
2 2



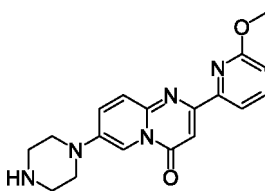
3 2 2



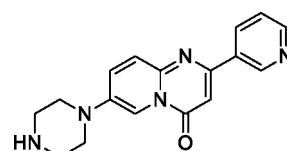
4 2 2 5



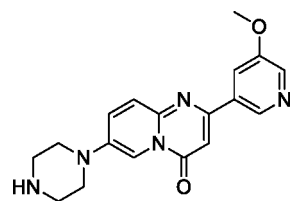
2 2



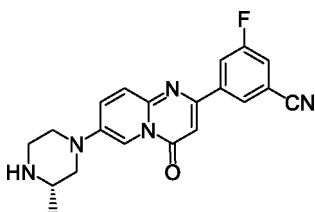
6 2 2



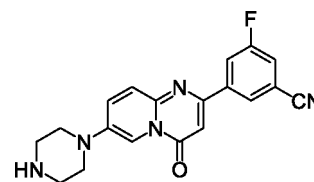
7 2 2 8



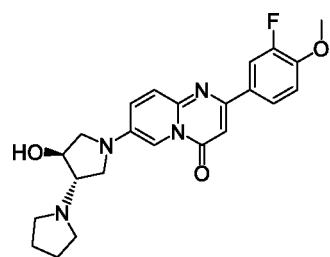
2 2



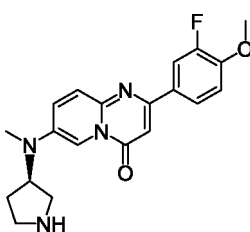
9 2 3



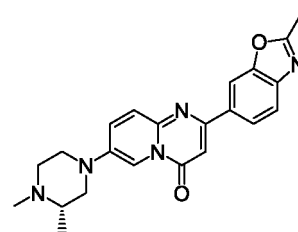
0 2 3 1



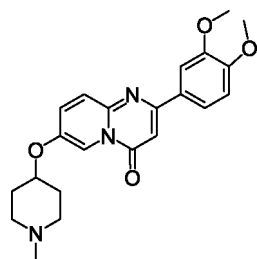
2 3



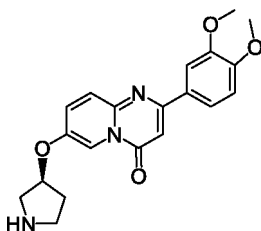
2 2 3



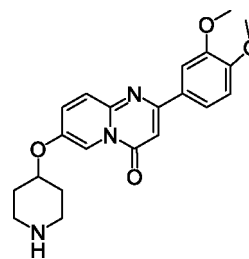
3 2 3 4



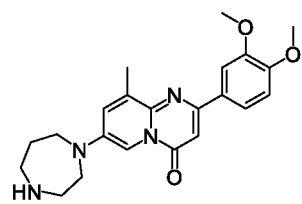
2 3



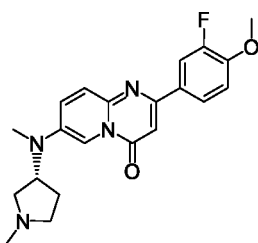
5 2 3



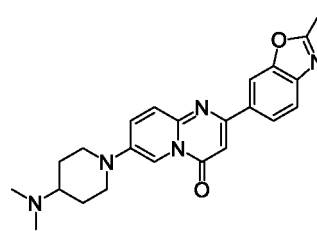
6 2 3 7



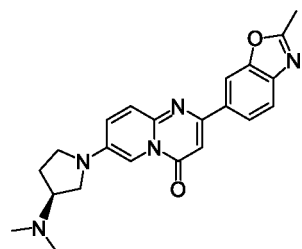
2 3



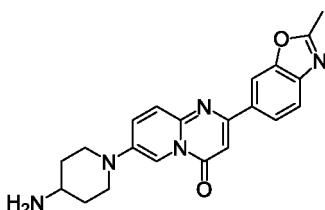
8 2 3



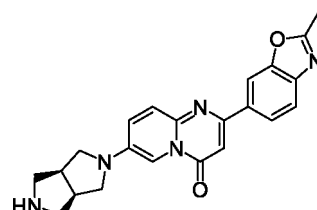
9 2 4 0



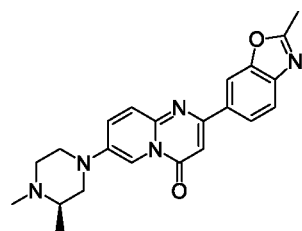
2 4



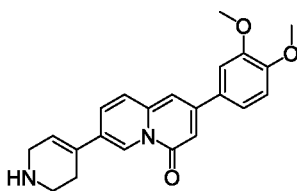
1 2 4



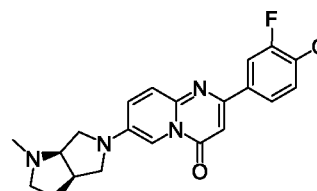
2 2 4 3



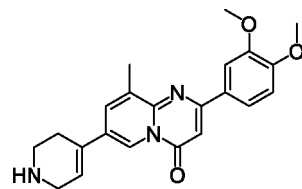
2 4



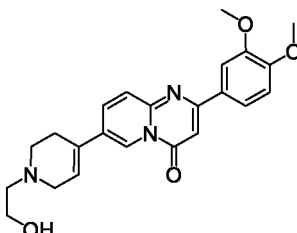
4 2 4



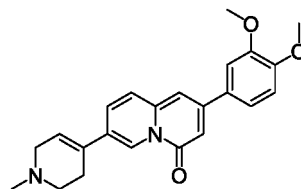
5 2 4 6



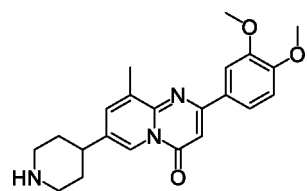
2 4



7 2 4

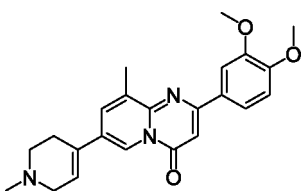


8 2 4 9



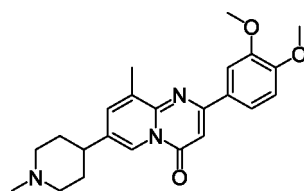
2

5



0 2

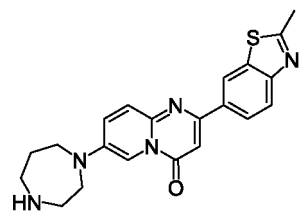
5



1 2

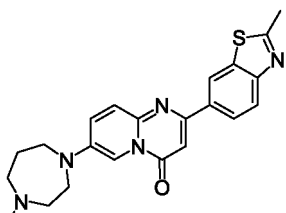
5

2



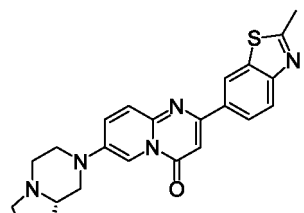
2

5



3 2

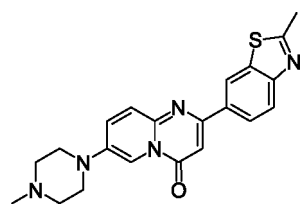
5



4 2

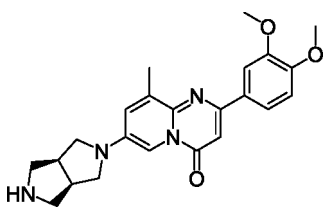
5

5



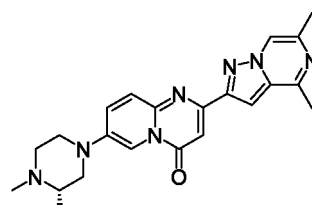
2

5



6 2

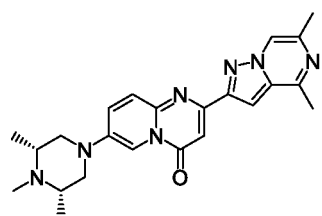
5



7 2

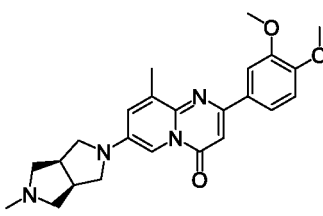
5

8



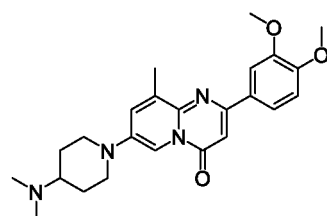
2

5



9 2

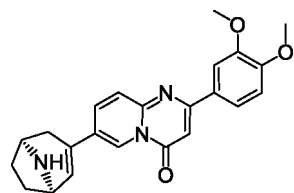
6



0 2

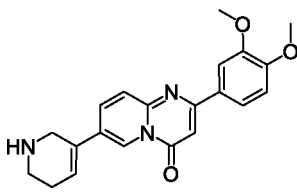
6

1



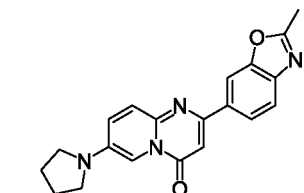
2

6



2 2

6



3

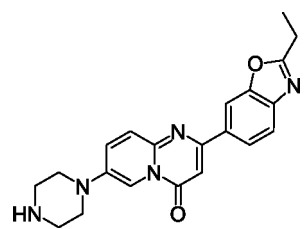
6

4

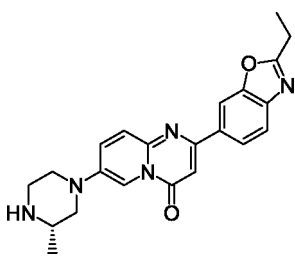
2

6

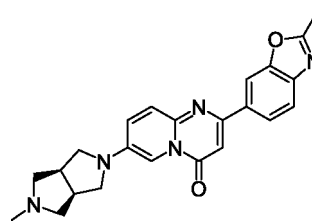
4



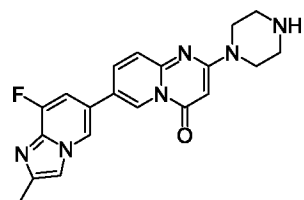
2 6



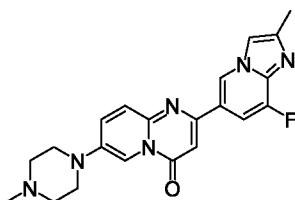
5 2 6



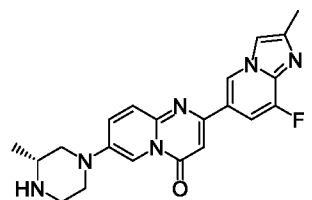
6 2 6 7



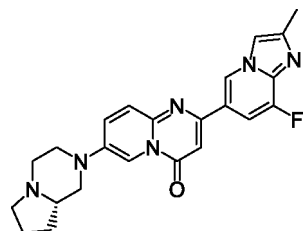
2 6



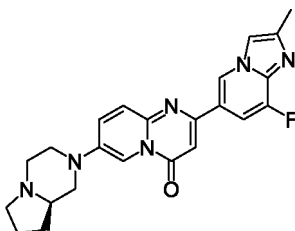
8 2 6



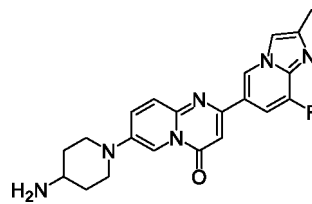
9 2 7 0



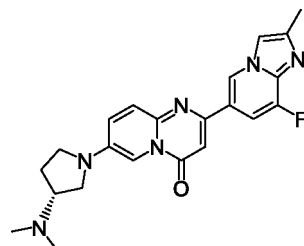
2 7



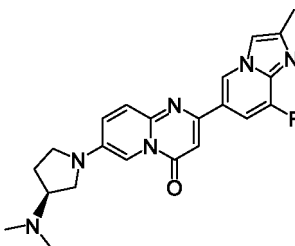
1 2 7



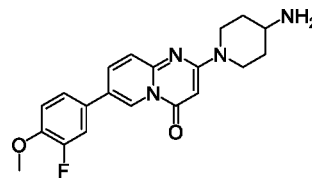
2 2 7 3



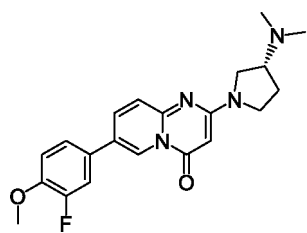
2 7



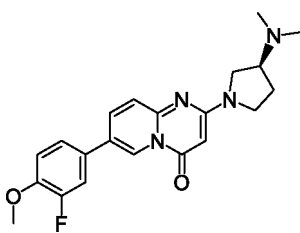
4 2 7



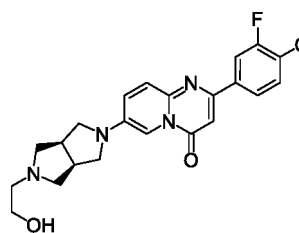
5 2 7 6



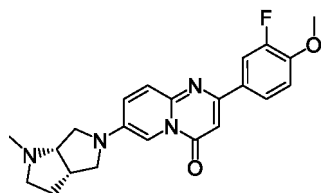
2 7



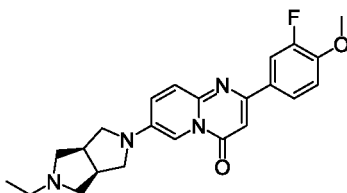
7 2 7



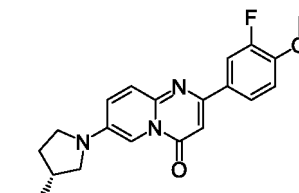
8 2 7 9



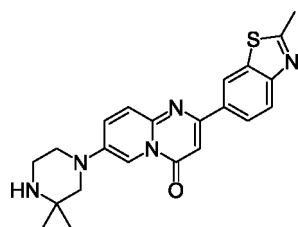
2 8



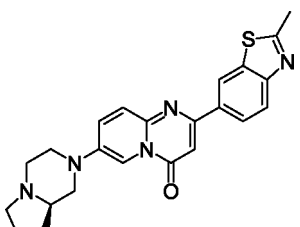
0 2 8



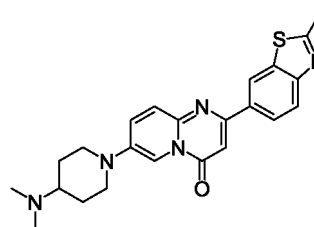
1 2 8 2



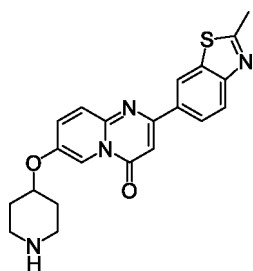
2 8



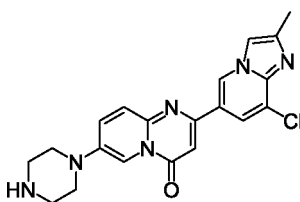
3 2 8



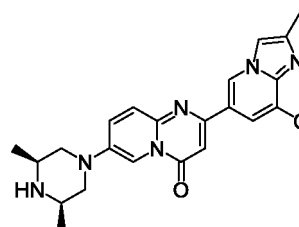
4 2 8 5



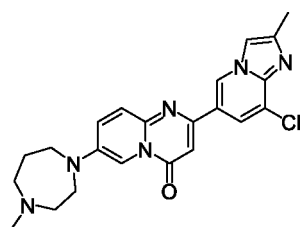
2 8



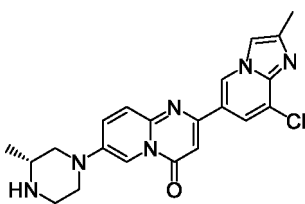
2 8



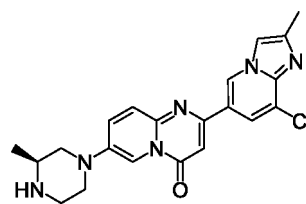
7 2 8 8



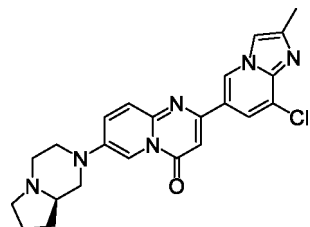
2 8



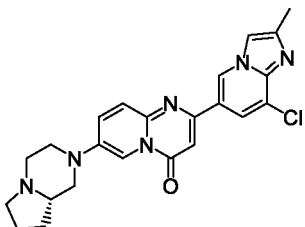
9 2 9



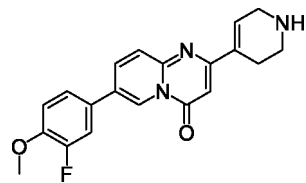
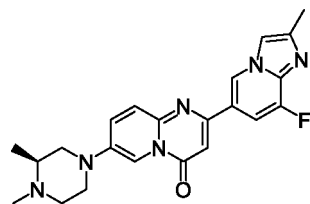
0 2 9 1



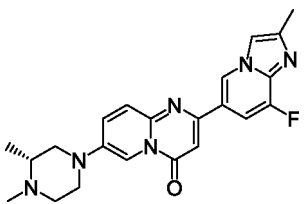
2 9



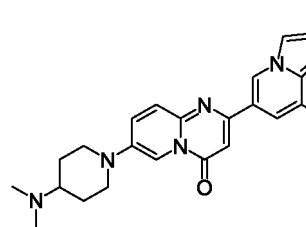
2 2 9

2 9 4
3

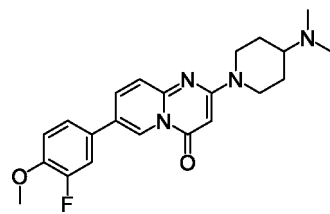
2 9



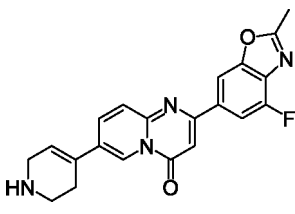
5 2 9



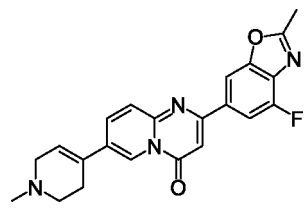
6 2 9 7



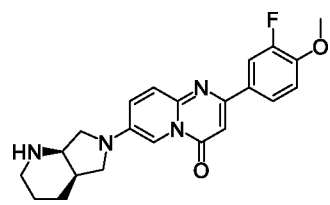
2 9



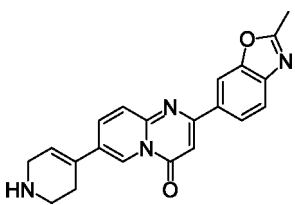
8 2 9



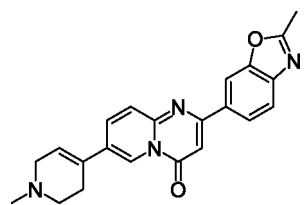
9 3 0 0



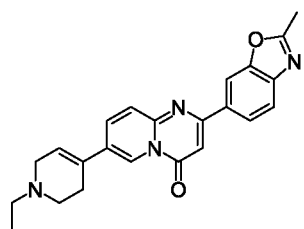
3 0



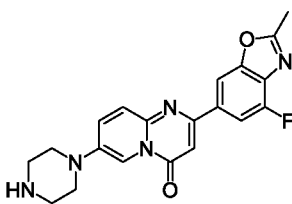
1 3 0



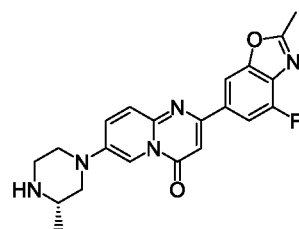
2 3 0 3



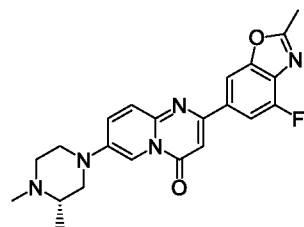
3 0



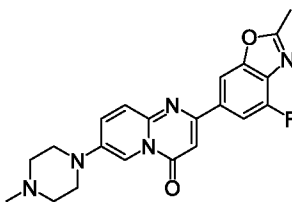
4 3 0



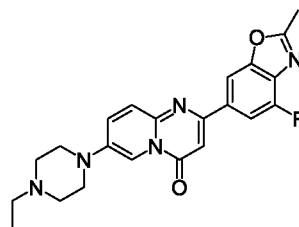
5 3 0 6



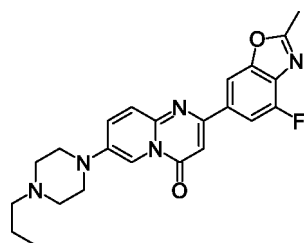
3 0



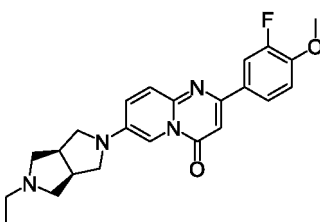
7 3 0



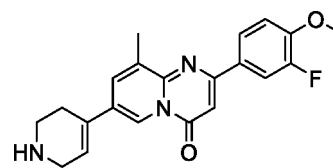
8 3 0 9



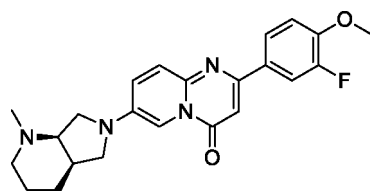
3 1



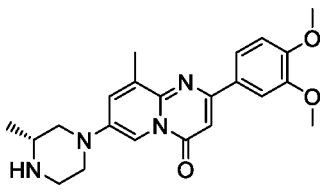
0 3 1



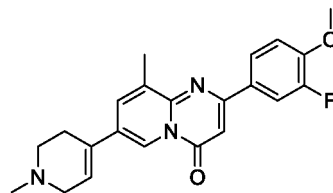
1 3 1 2



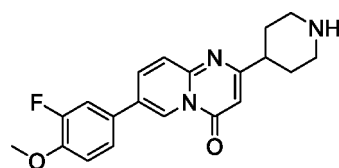
3 1



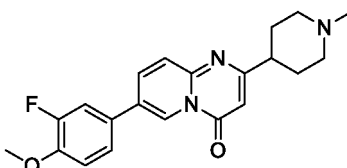
3 3 1



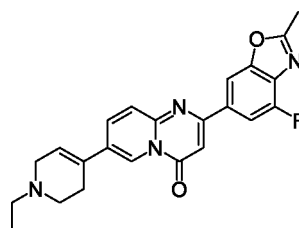
4 3 1 5



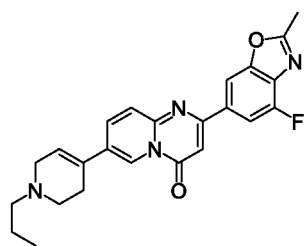
3 1



6 3 1



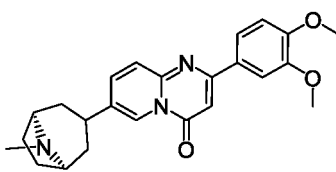
7 3 1 8



3

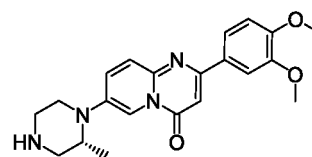
1

9



3

2

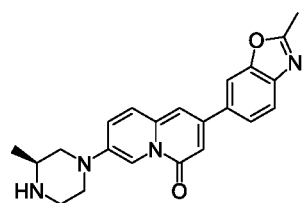


0

3

2

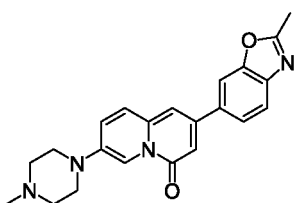
1



3

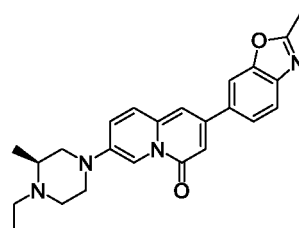
2

2



3

2

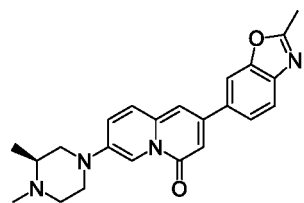


3

3

2

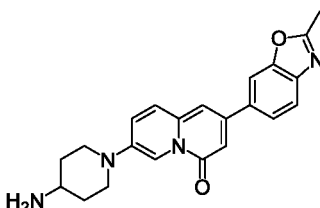
4



3

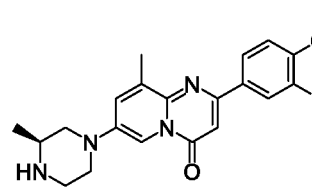
2

5



3

2

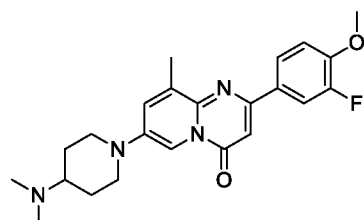


6

3

2

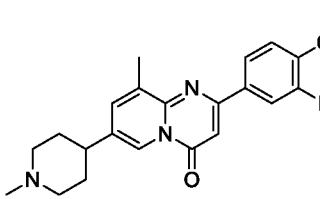
7



3

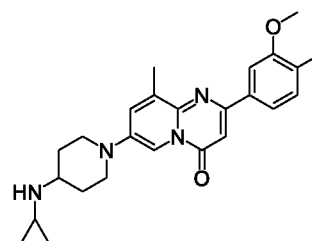
2

8



3

2

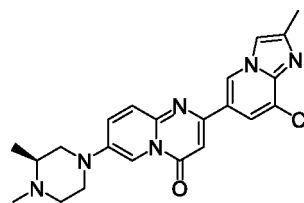


9

3

3

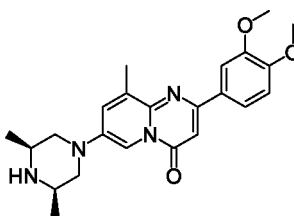
0



3

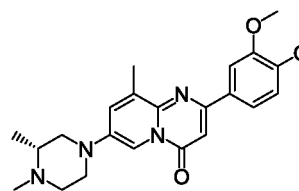
3

1



3

3

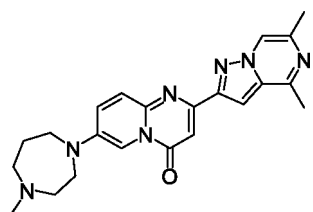


2

3

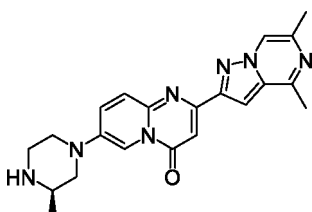
3

3



3

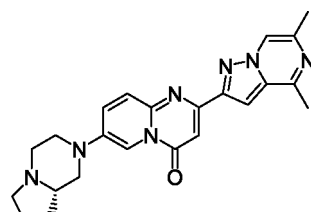
3



4

3

3

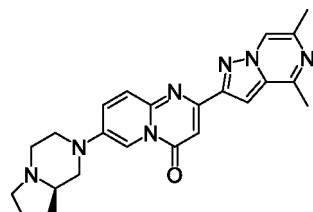


5

3

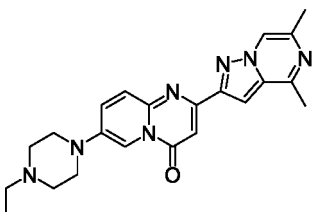
3

6



3

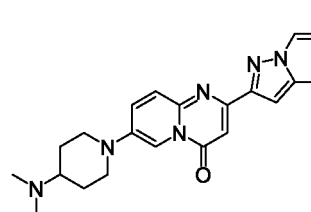
3



7

3

3

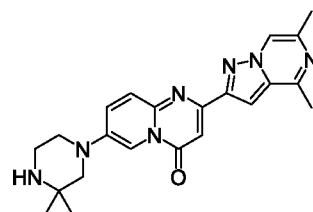


8

3

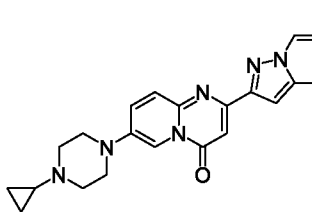
3

9



3

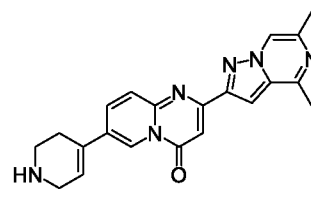
4



0

3

4

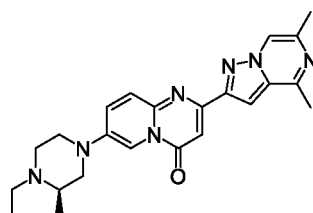


1

3

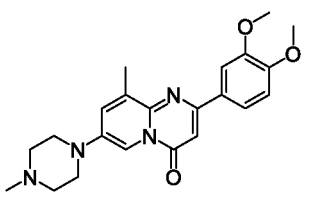
4

2



3

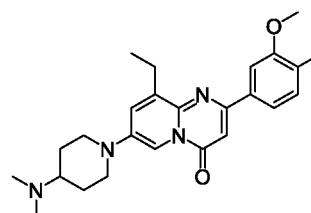
4



3

3

4

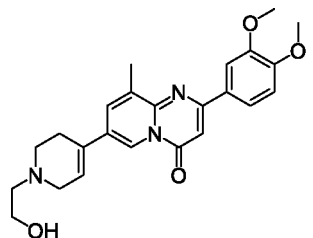


4

3

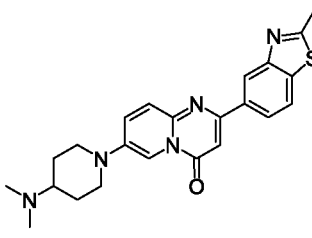
4

5



3

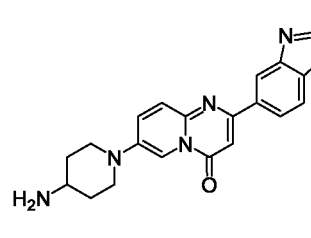
4



6

3

4

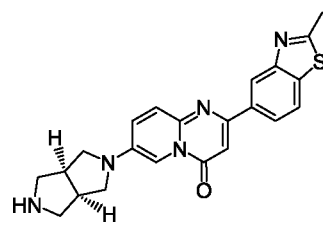


7

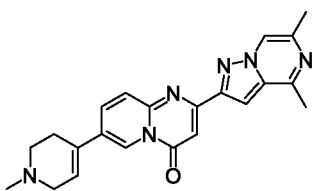
3

4

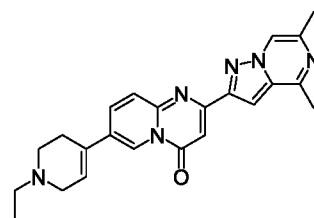
8



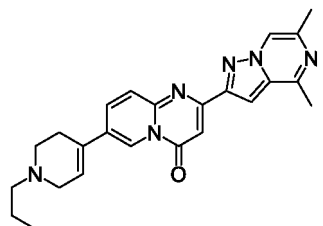
3 4



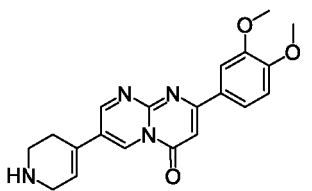
9 3 5



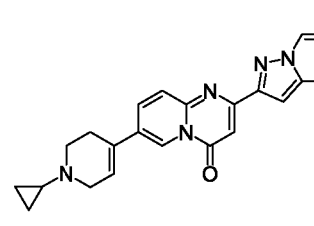
0 3 5 1



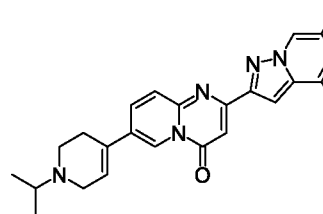
3 5



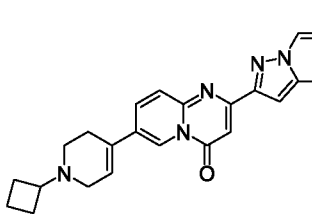
2 3 5



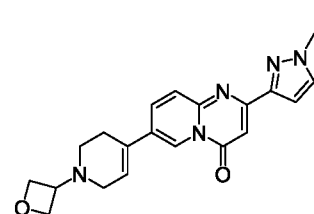
3 3 5 4



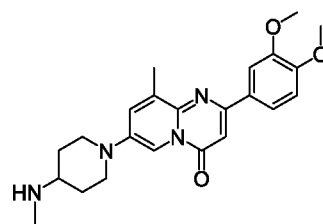
3 5



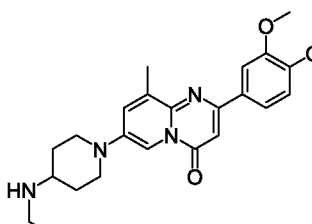
5 3 5



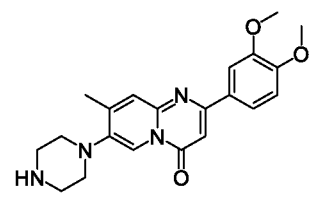
6 3 5 7



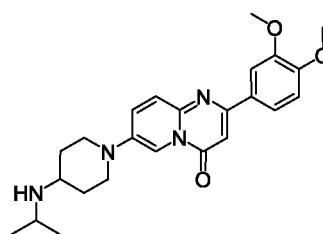
3 5



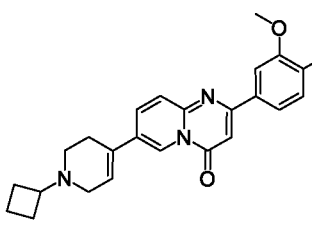
8 3 5



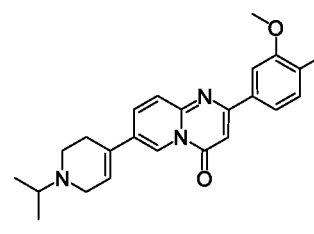
9 3 6 0



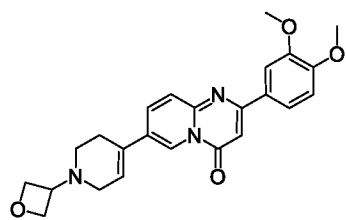
3 6



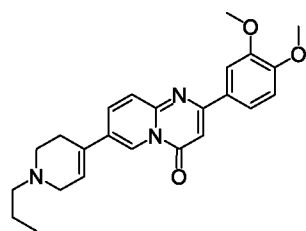
1 3 6



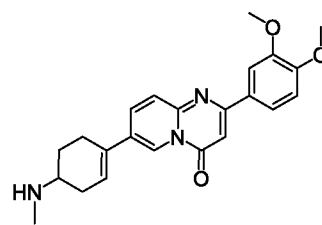
2 3 6 3



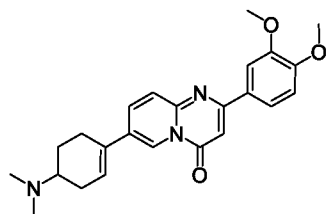
3 6



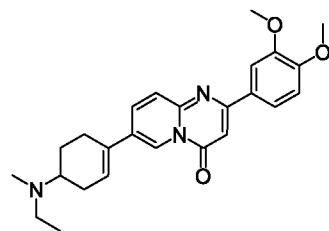
4 3 6



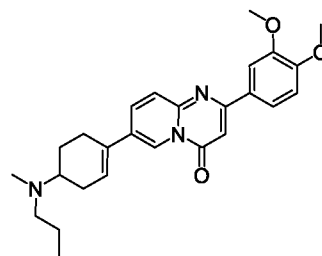
5 3 6 6



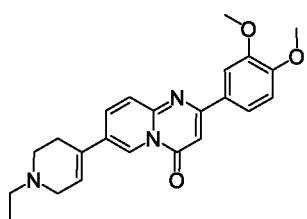
3 6



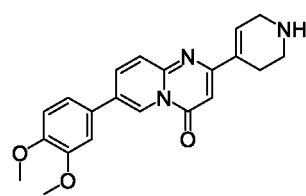
7 3 6



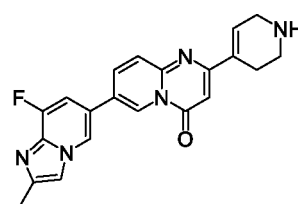
8 3 6 9



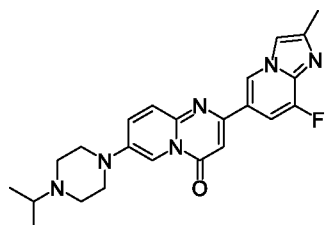
3 7



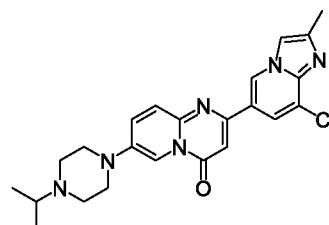
0 3 7



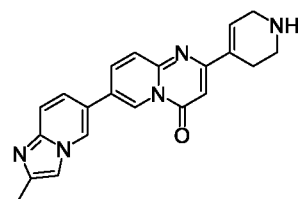
1 3 7 2



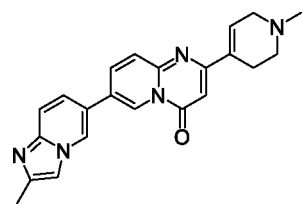
3 7



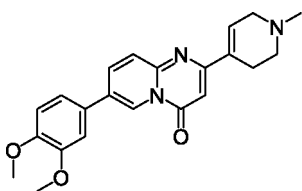
3 3 7



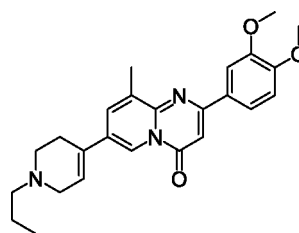
4 3 7 5



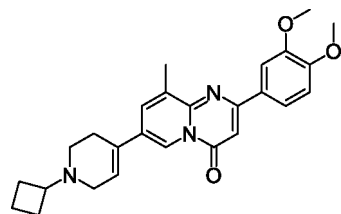
3 7



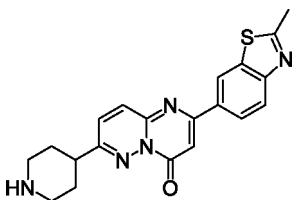
6 3 7



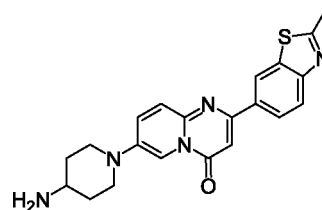
7 3 7 8



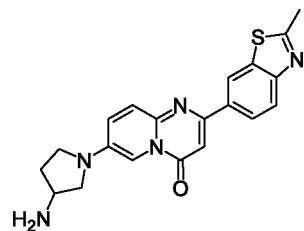
3 7



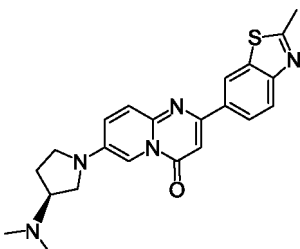
9 3 8



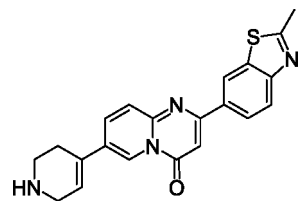
0 3 8 1



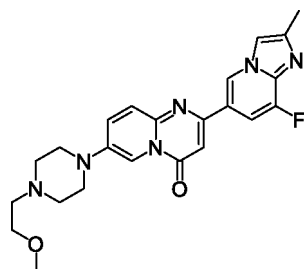
3 8



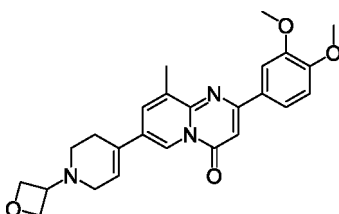
2 3 8



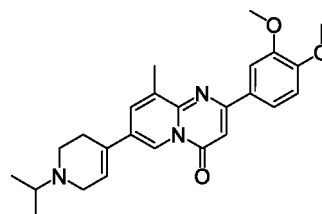
3 8 4



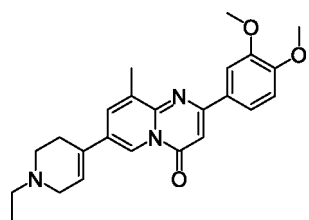
3 8



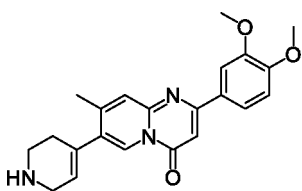
5 3 8



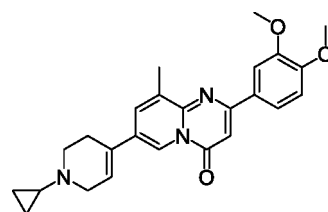
6 3 8 7



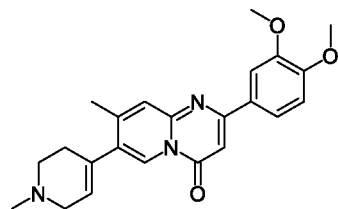
3 8



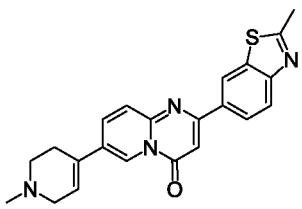
8 3 8



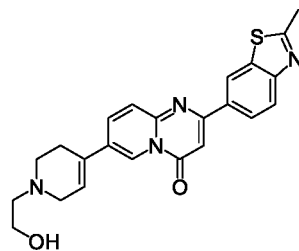
9 3 9 0



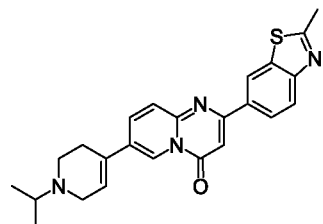
3 9



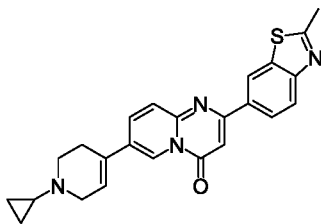
1 3 9



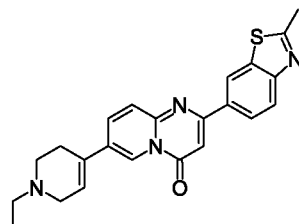
2 3 9 3



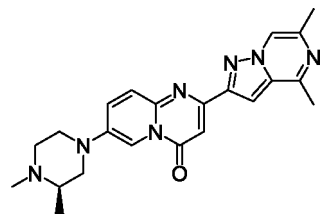
3 9



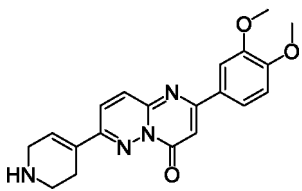
4 3 9



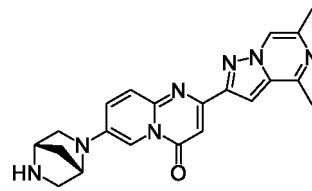
5 3 9 6



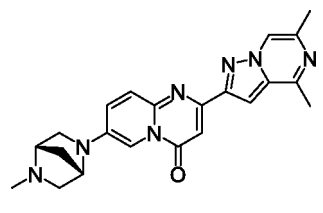
3 9



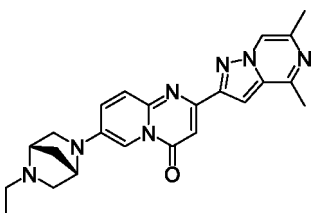
7 3 9



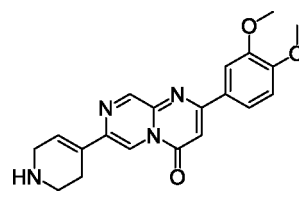
8 3 9 9



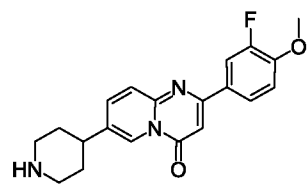
4 0



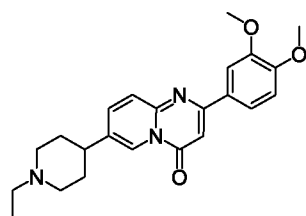
0 4 0



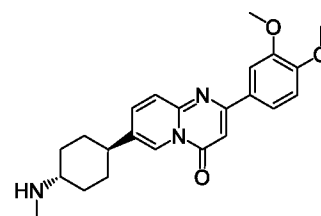
1 4 0 2



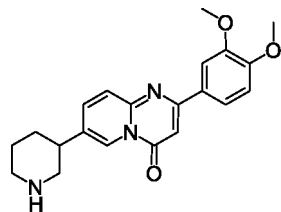
4 0



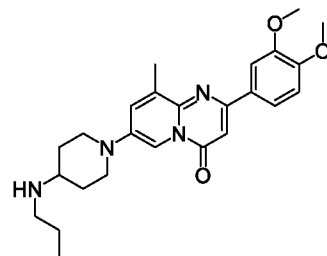
3 4 0



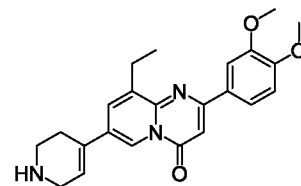
4 4 0 5



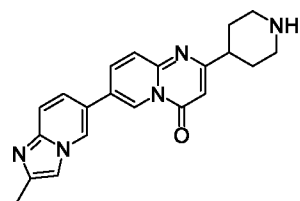
4 0



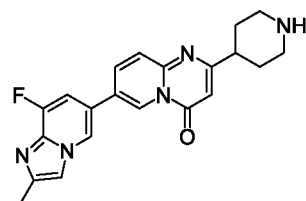
6 4 0



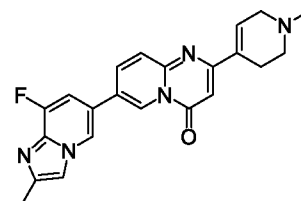
4 0 8



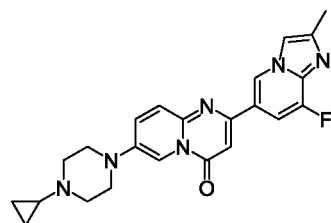
4 0



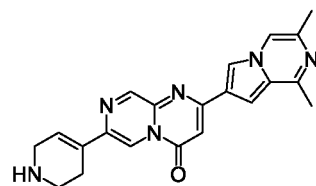
9 4 1



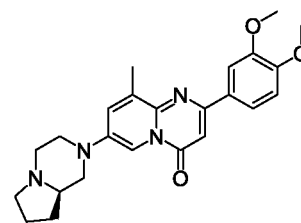
0 4 1 1



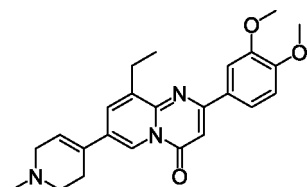
4 1



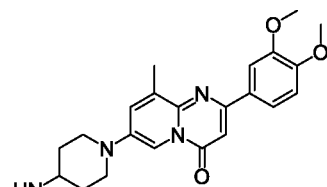
4 1 2



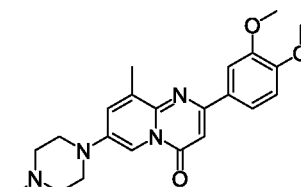
3 4 1 4



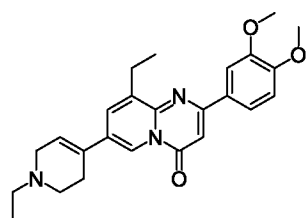
4 1



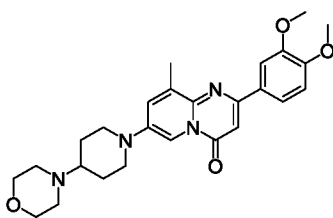
5 4 1



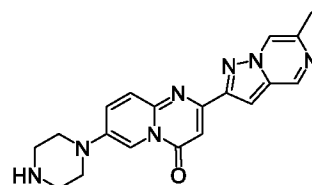
6 4 1 7



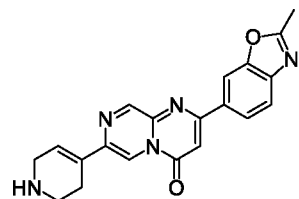
4 1



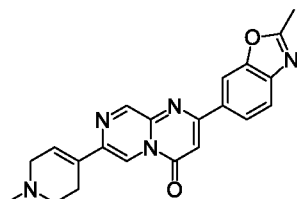
8 4 1



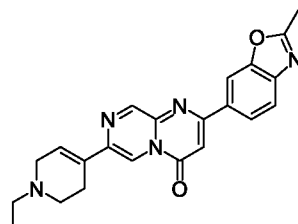
9 4 2 0



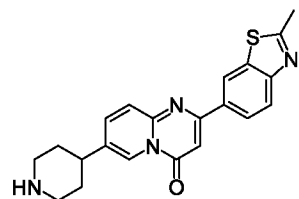
4 2



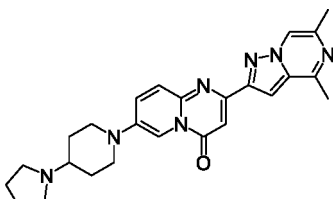
1 4 2



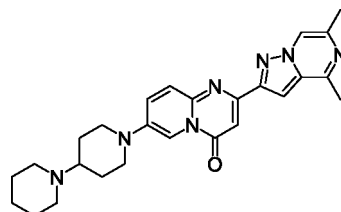
2 4 2 3



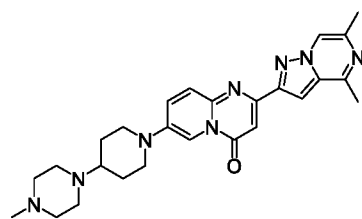
4 2



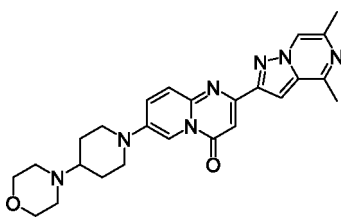
4 4 2



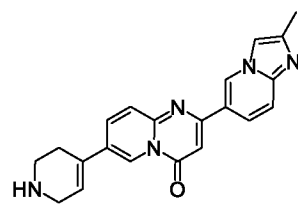
5 4 2 6



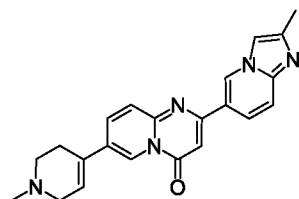
4 2



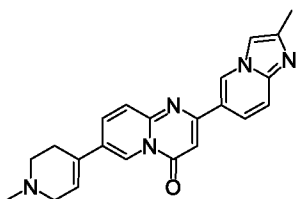
7 4 2



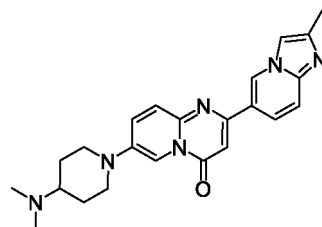
8 4 2 9



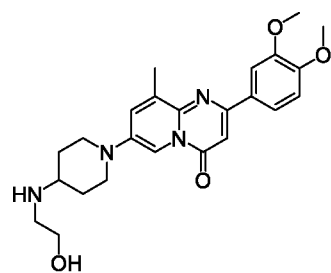
4 3



0 4 3



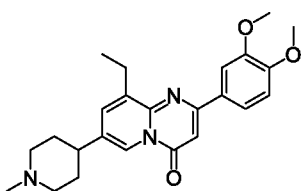
1 4 3 2



4

3

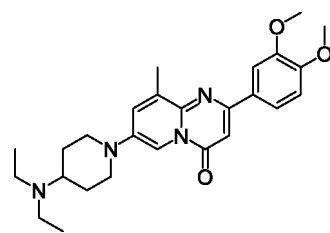
3



4

3

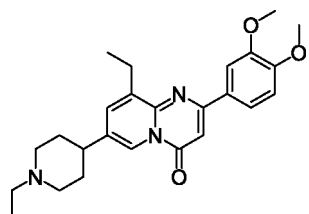
4



4

3

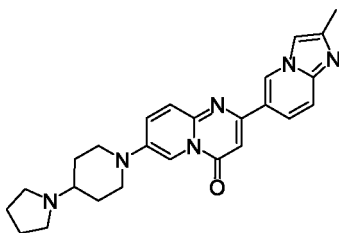
5



4

3

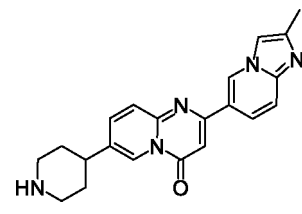
6



4

3

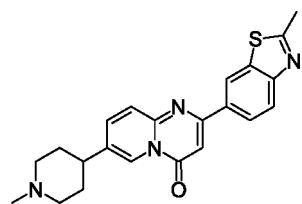
7



4

3

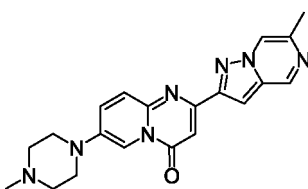
8



4

3

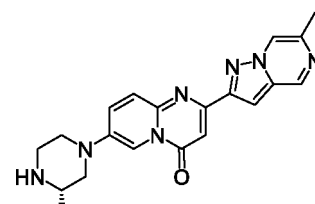
9



4

4

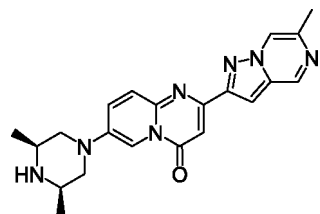
0



4

4

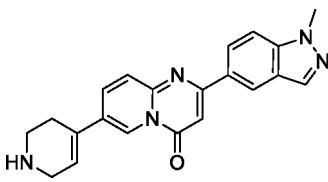
1



4

4

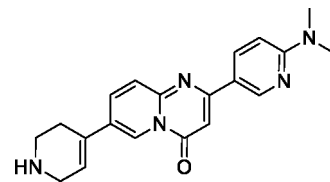
2



4

4

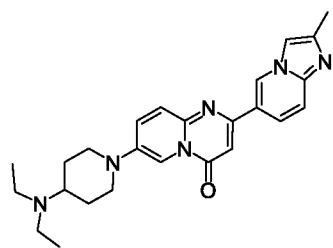
3



4

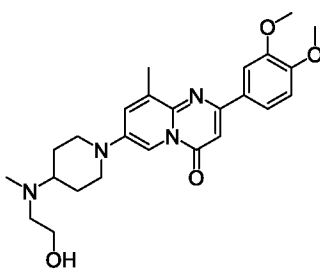
4

4



4

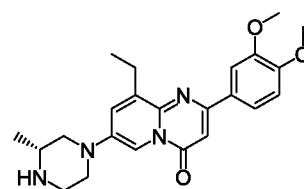
4



5

4

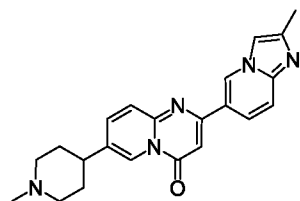
4



4

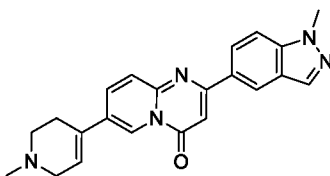
4

7



4

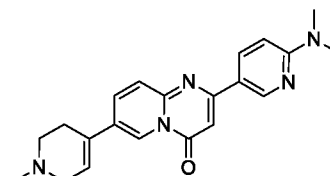
4



8

4

4

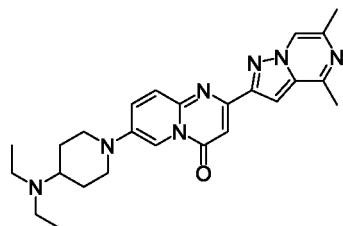


9

4

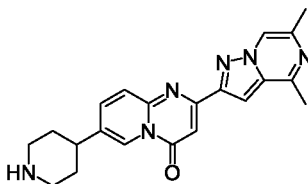
5

0



4

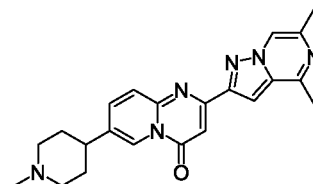
5



1

4

5

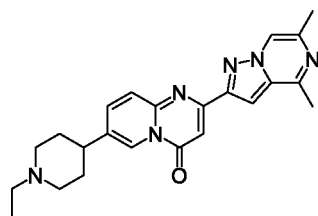


2

4

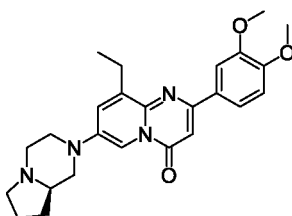
5

3



4

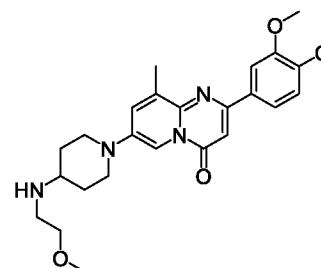
5



4

4

5

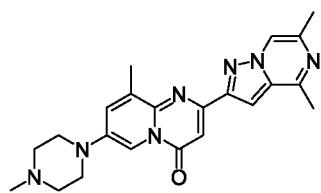


5

4

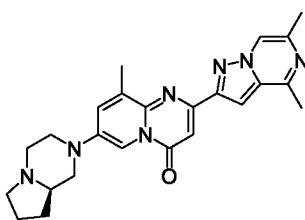
5

6



4

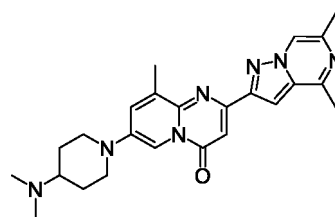
5



7

4

5

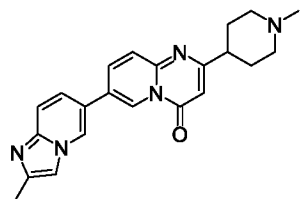


8

4

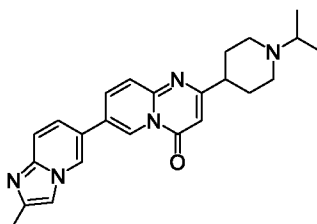
5

9



4

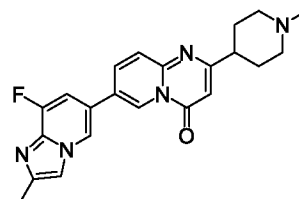
6



0

4

6

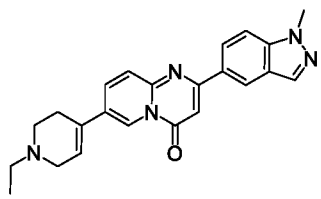


1

4

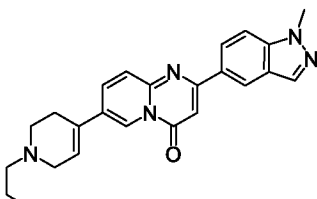
6

2



4

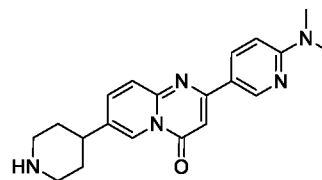
6



3

4

6

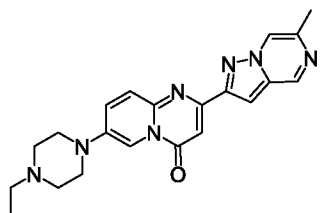


4

4

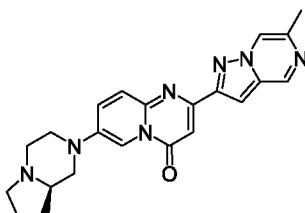
6

5



4

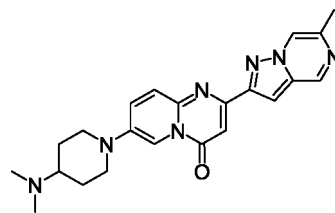
6



6

4

6

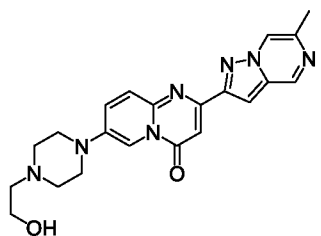


7

4

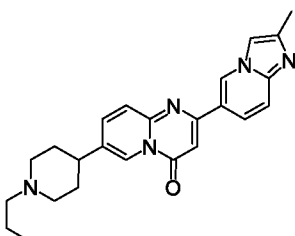
6

8



4

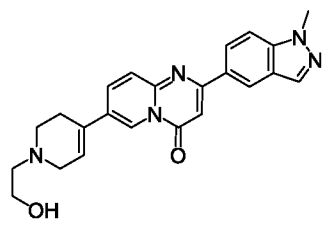
6



9

4

7

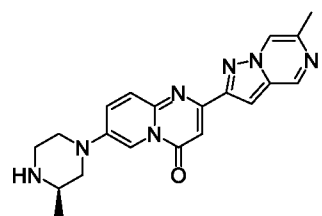


0

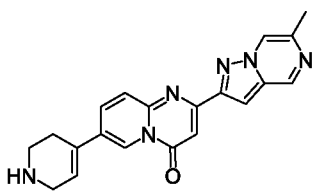
4

7

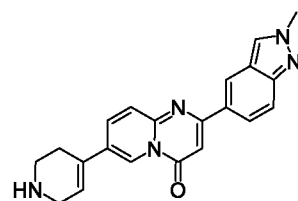
1



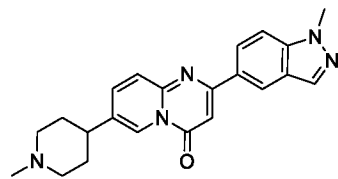
4 7



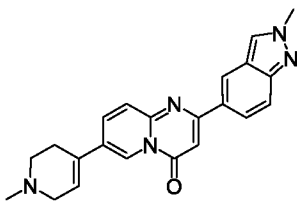
2 4 7



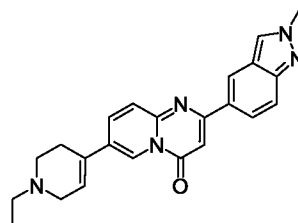
3 4 7 4



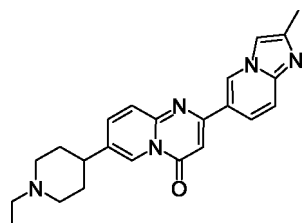
4 7



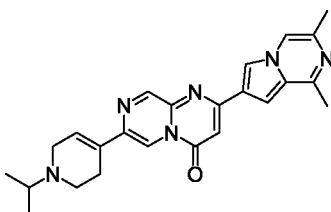
5 4 7



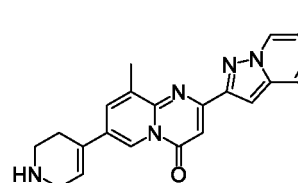
6 4 7 7



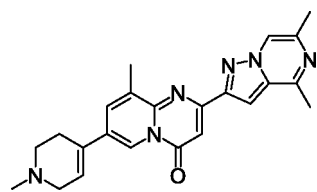
4 7



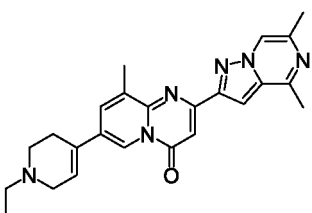
8 4 7



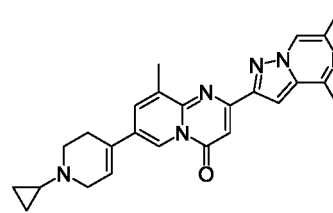
9 4 8 0



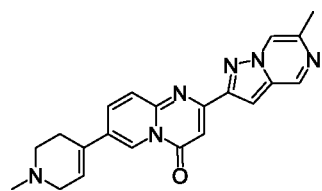
4 8



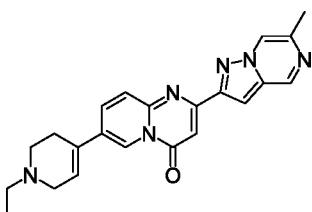
1 4 8



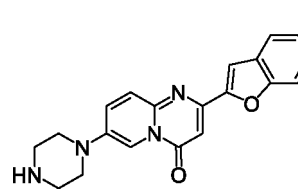
2 4 8 3



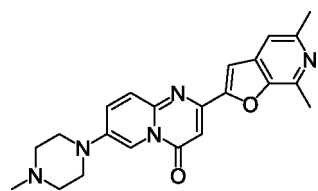
4 8



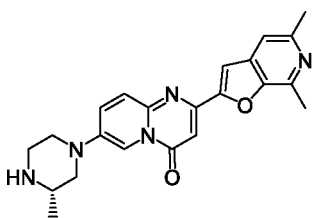
4 4 8



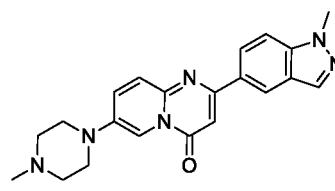
5 4 8 6



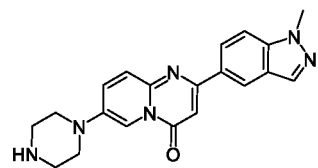
4 8



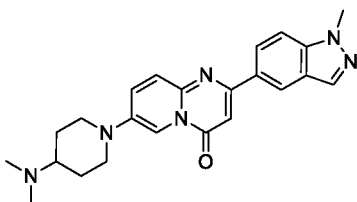
7 4 8 8



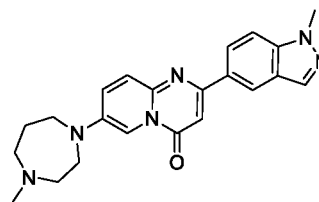
4 8 9



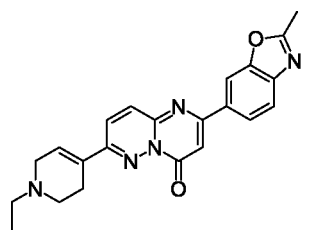
4 9



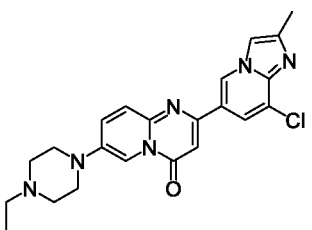
0 4 9 1



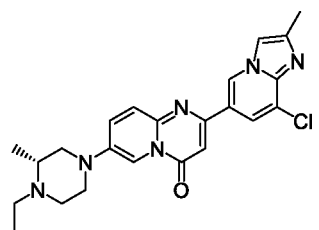
4 9 2



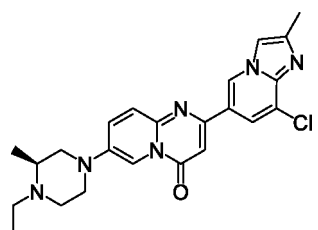
4 9



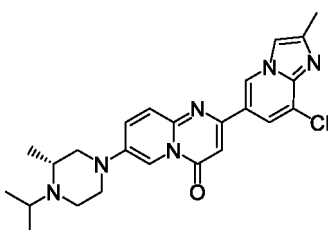
3 4 9 4



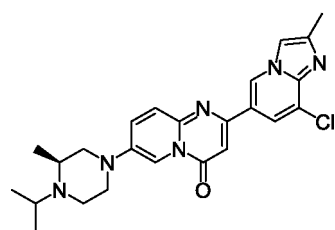
4 4 9 5



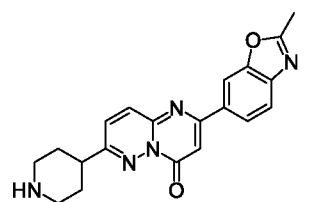
4 9



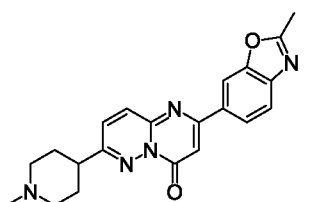
6 4 9 7



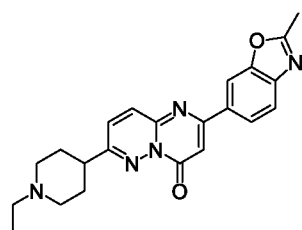
4 9 8



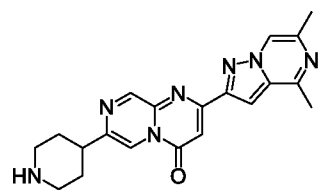
4 9



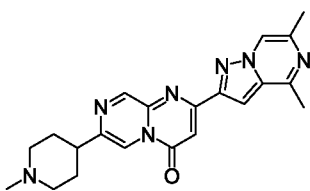
9 5 0



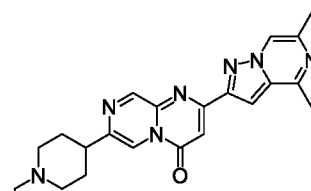
0 5 0 1



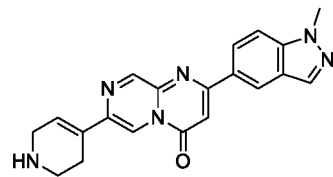
5 0



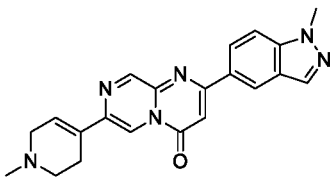
2 5 0



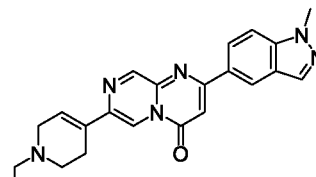
3 5 0 4



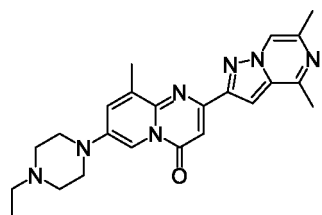
5 0



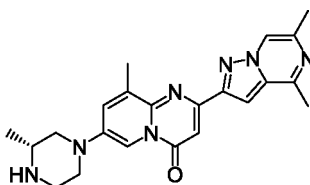
5 5 0



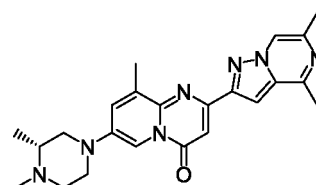
6 5 0 7



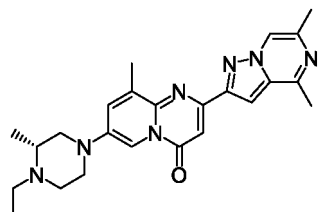
5 0



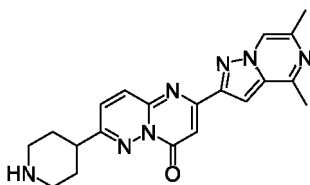
8 5 0



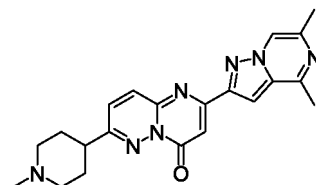
9 5 1 0



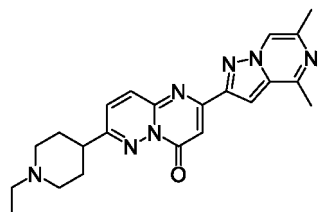
5 1



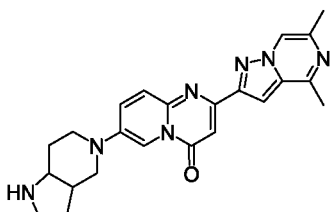
1 5 1



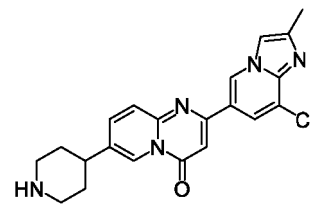
2 5 1 3



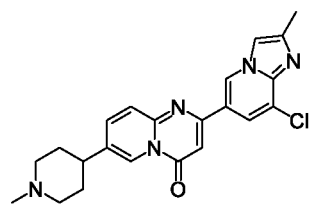
5 1



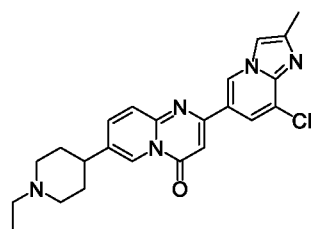
4 5 1



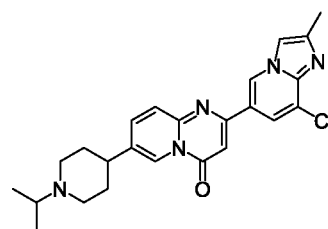
5 5 1 6



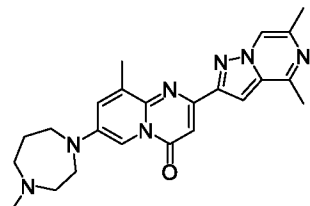
5 1



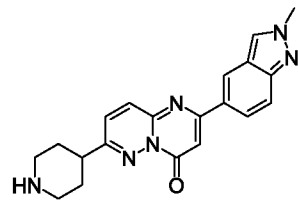
7 5 1



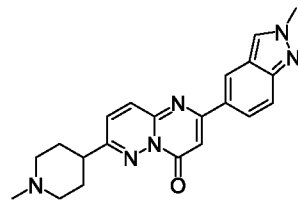
8 5 1 9



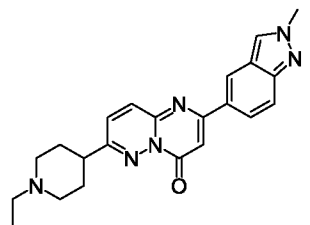
5 2



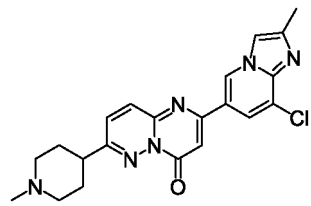
0 5 2



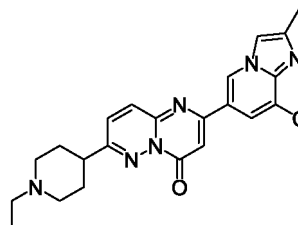
1 5 2 2



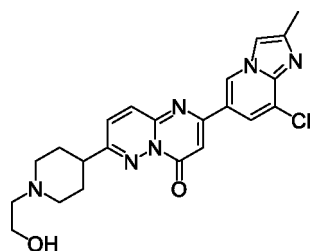
5 2



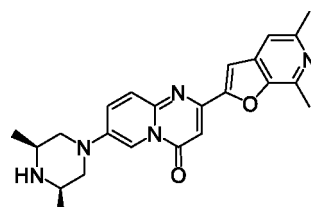
3 5 2



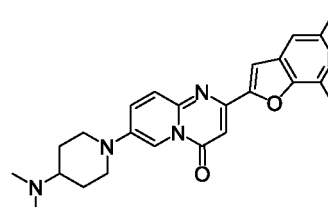
4 5 2 5



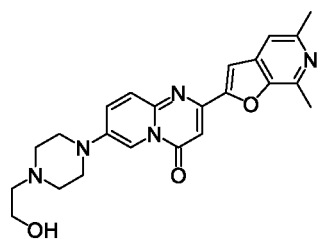
5 2



6 5 2

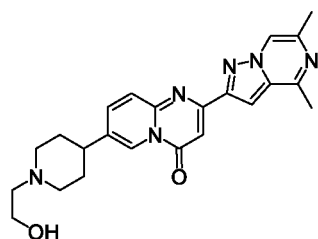


7 5 2 8



5

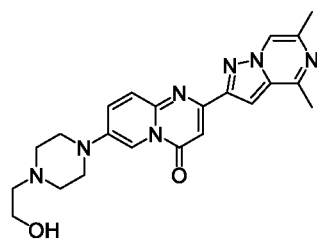
2



9

5

3

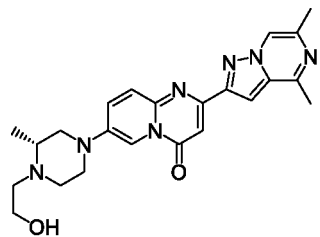


0

5

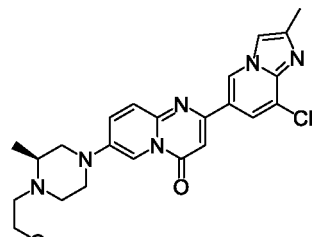
3

1



5

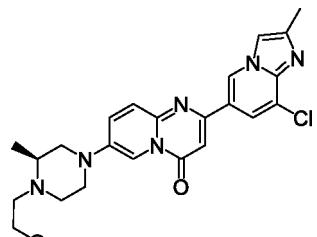
3



2

5

3

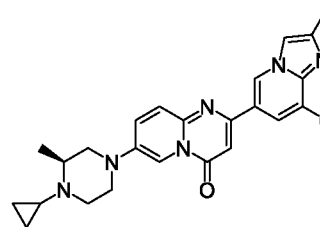


3

5

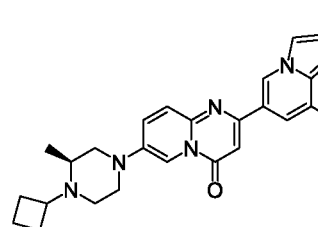
3

4



5

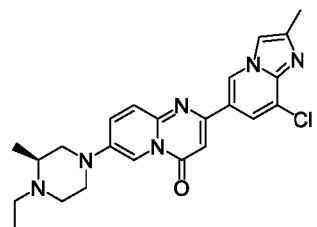
3



5

5

3

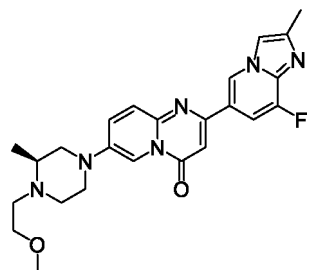


6

5

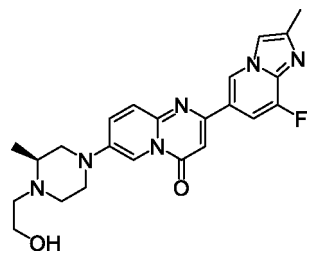
3

7



5

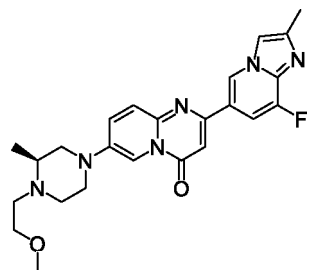
3



8

5

3

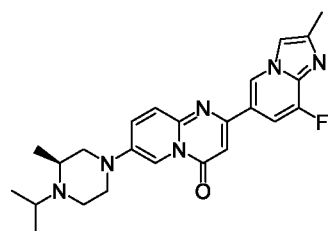


9

5

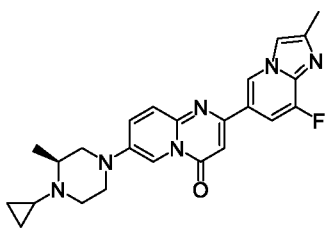
4

0



5

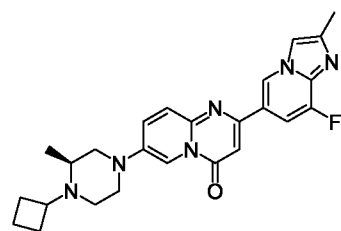
4



1

5

4

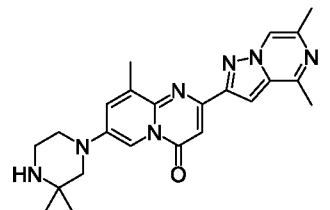


2

5

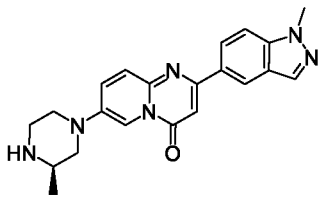
4

3



5

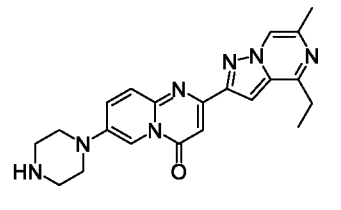
4



4

5

4

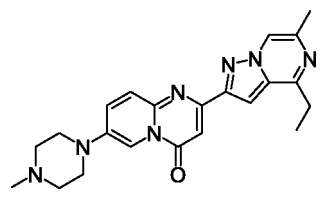


5

5

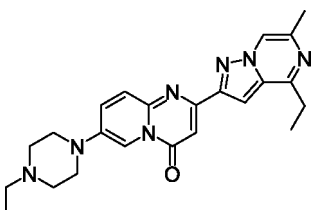
4

6



5

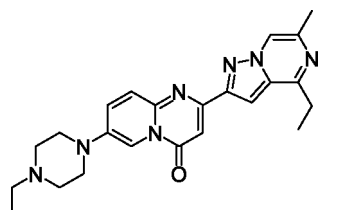
4



7

5

4

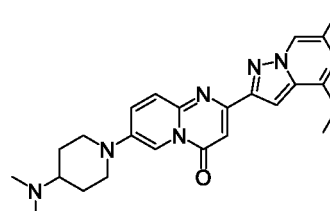


8

5

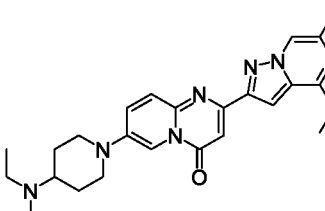
4

9



5

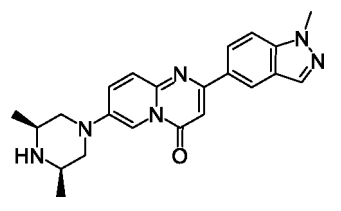
5



0

5

5

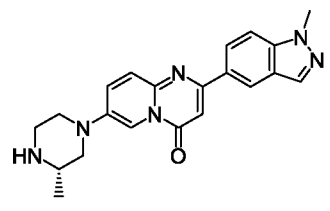


1

5

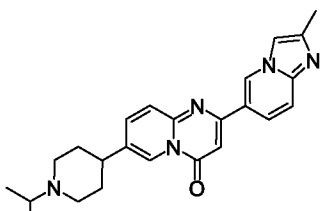
5

2



5

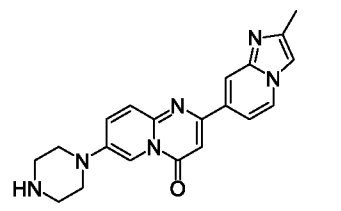
5



3

5

5

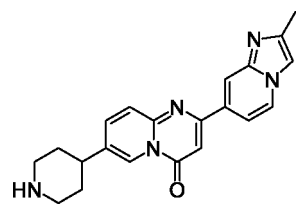


4

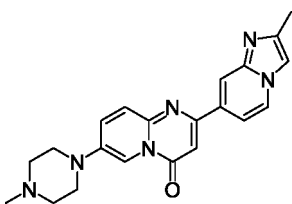
5

5

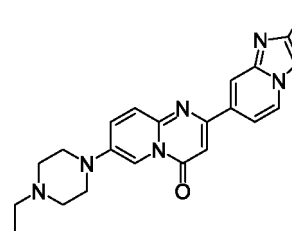
5



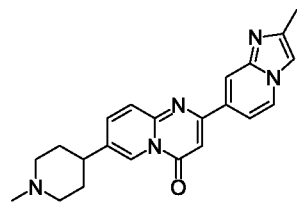
5 5



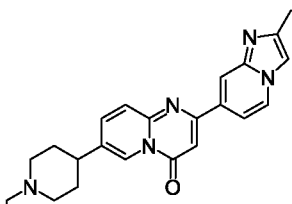
6 5 5



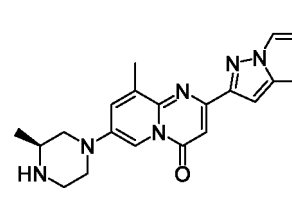
7 5 5 8



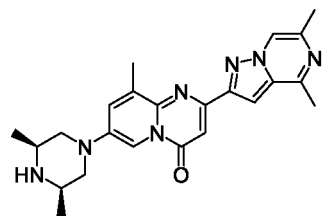
5 5



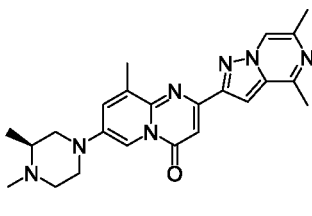
9 5 6



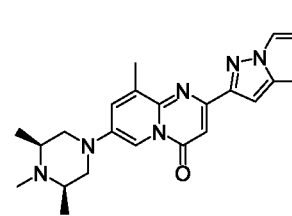
0 5 6 1



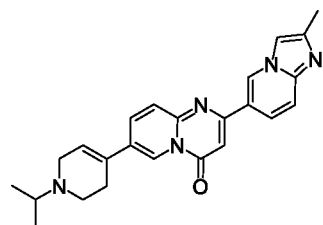
5 6



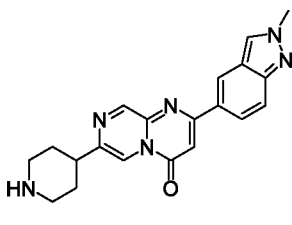
2 5 6



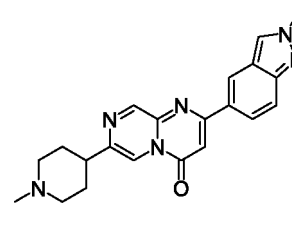
3 5 6 4



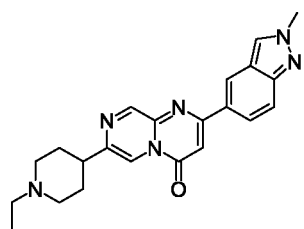
5 6



5 5 6

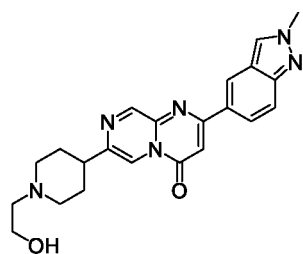


6 5 6 7



5

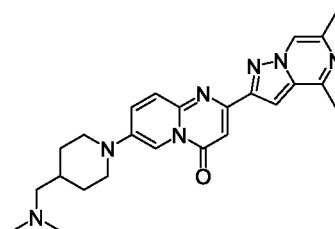
6



8

5

6

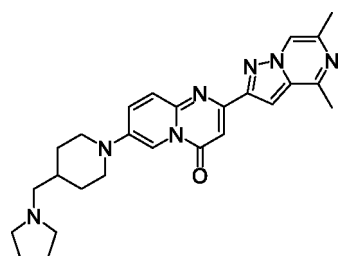


9

5

7

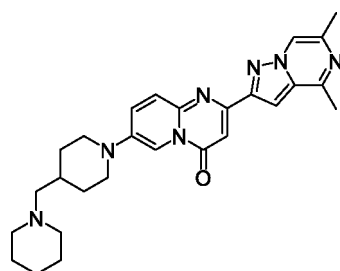
0



5

7

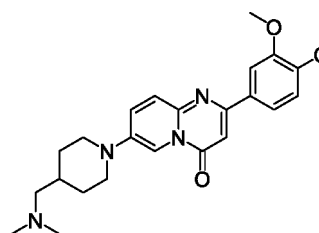
1



5

7

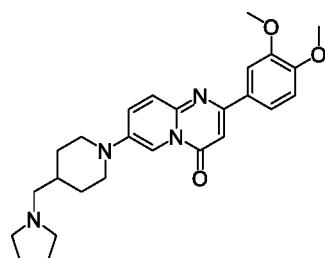
2



5

7

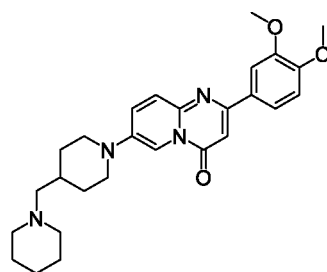
3



5

7

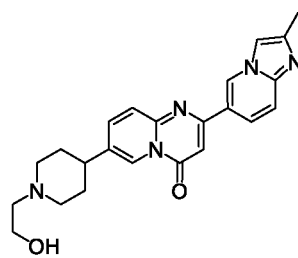
4



5

7

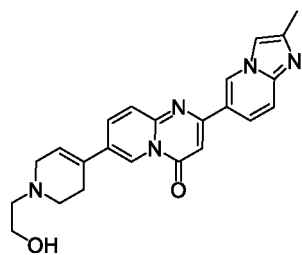
5



5

7

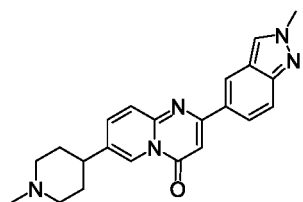
6



5

7

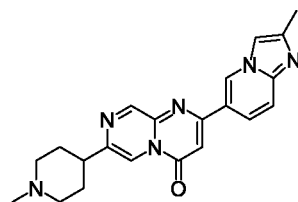
7



5

7

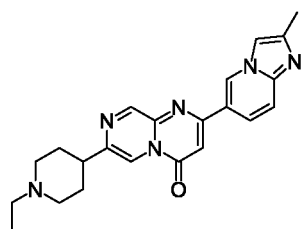
8



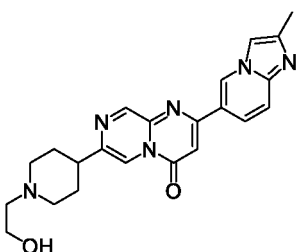
5

7

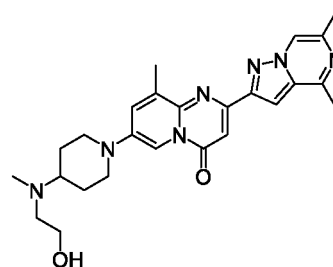
9



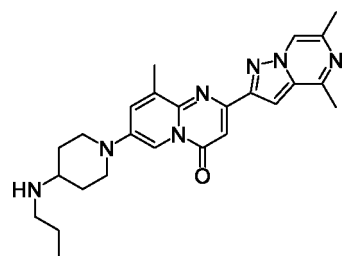
5 8



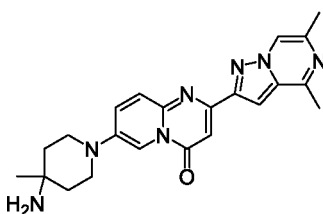
0 5 8



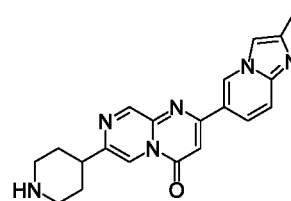
1 5 8 2



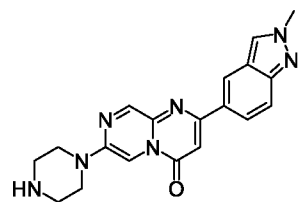
5 8



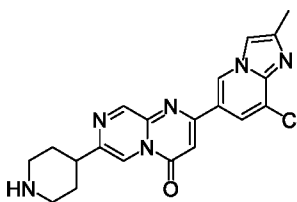
3 5 8



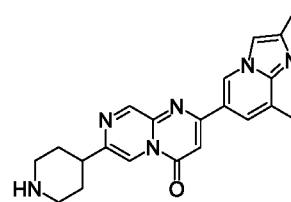
4 5 8 5



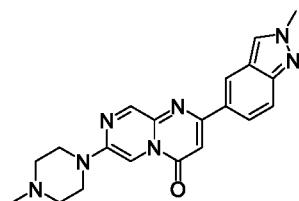
5 8



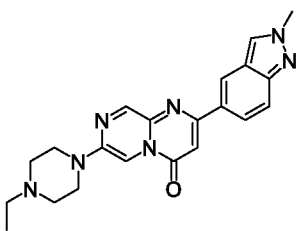
6 5 8



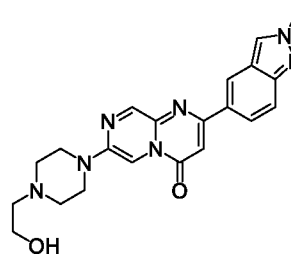
7 5 8 8



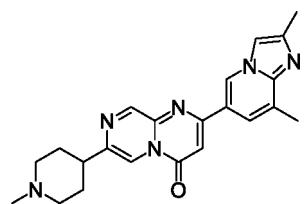
5 8



9 5 9

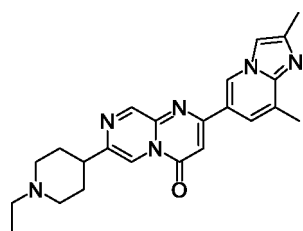


0 5 9 1



5

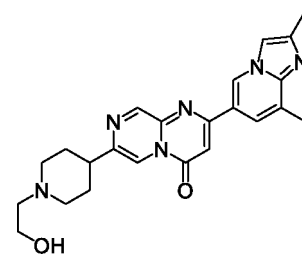
9



2

5

9

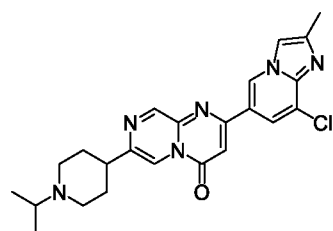


3

5

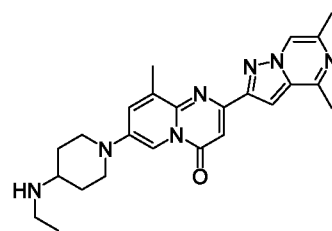
9

4



5

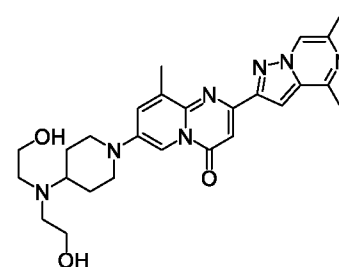
9



5

5

9

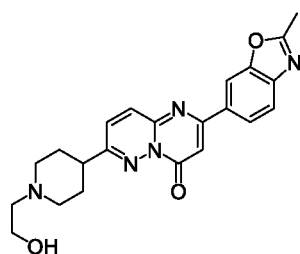


6

5

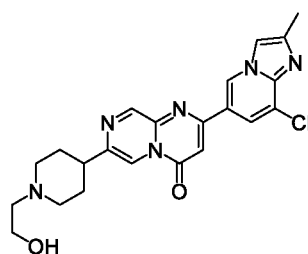
9

7



5

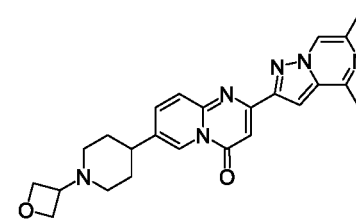
9



8

5

9

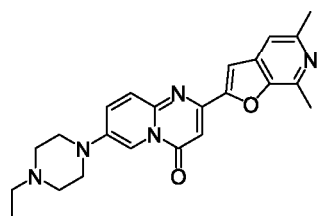


9

6

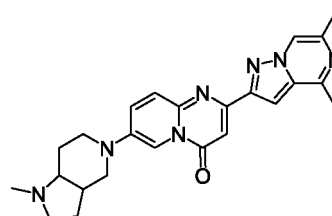
0

0



6

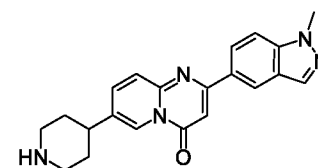
0



1

6

0

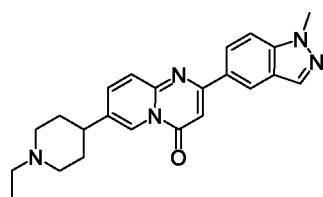


2

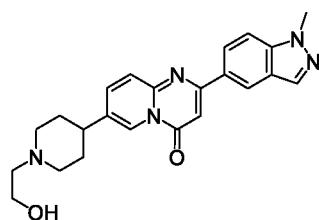
6

0

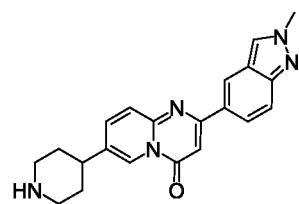
3



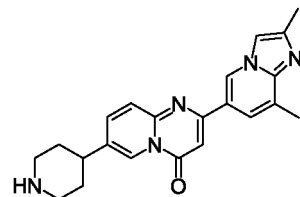
6 0



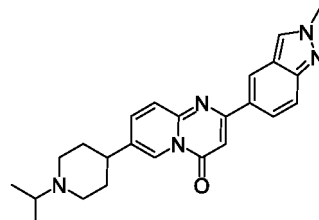
4 6 0



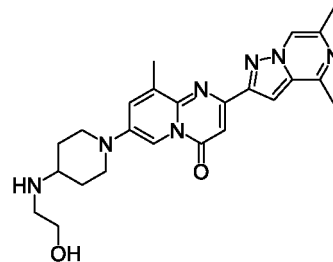
5 6 0 6



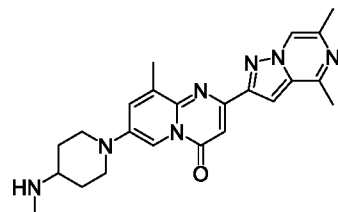
6 0



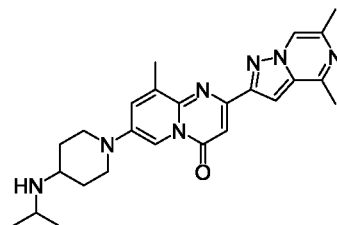
7 6 0



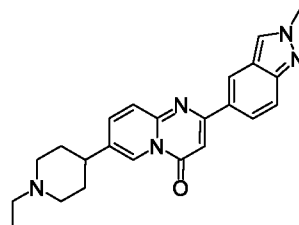
8 6 0 9



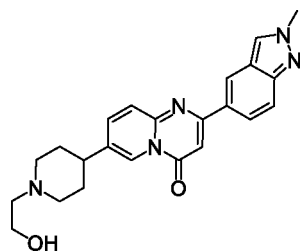
6 1



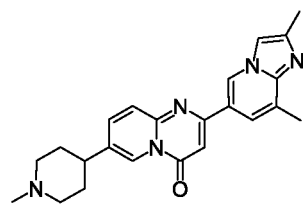
0 6 1



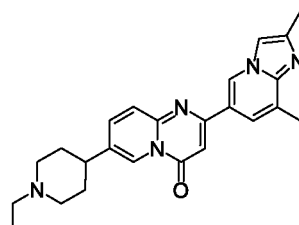
1 6 1 2



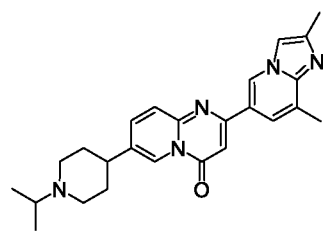
6 1



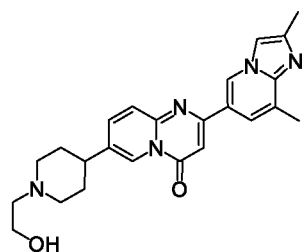
3 6 1



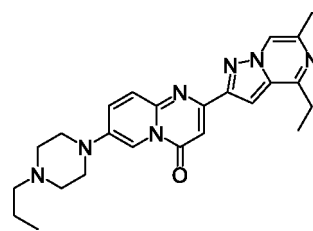
4 6 1 5



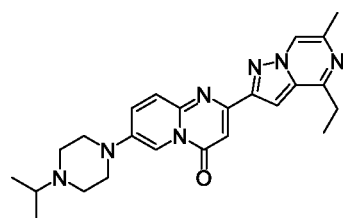
6 1



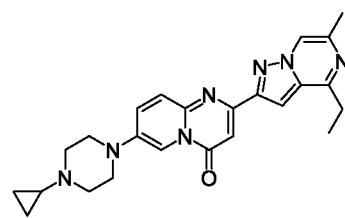
6 1



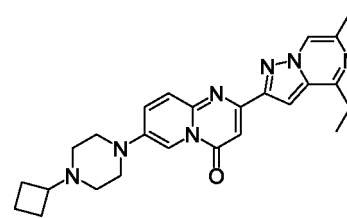
7 6 1 8



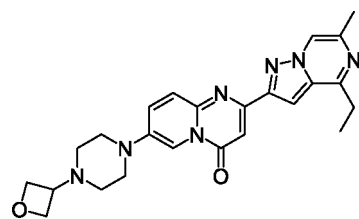
6 1



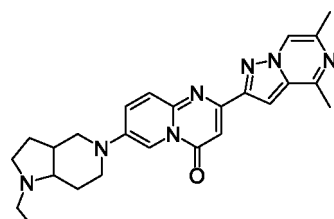
9 6 2



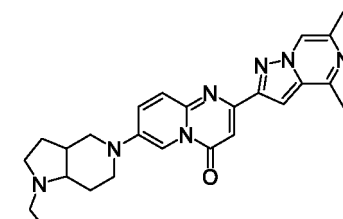
0 6 2 1



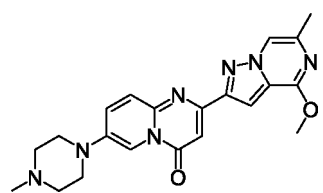
6 2



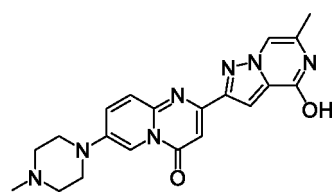
2 6 2



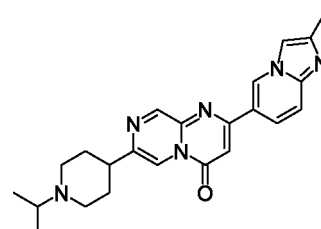
3 6 2 4



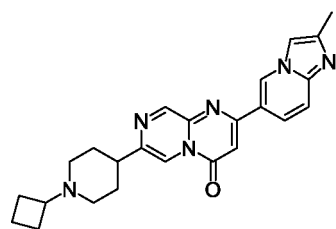
6 2



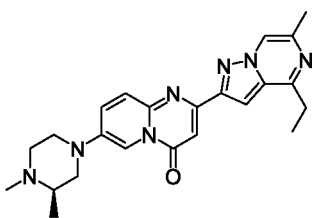
5 6 2



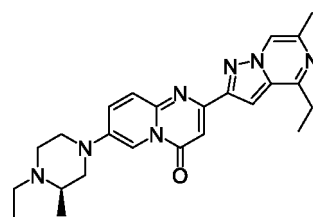
6 6 2 7



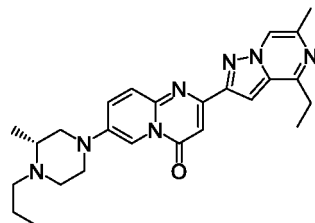
6 2



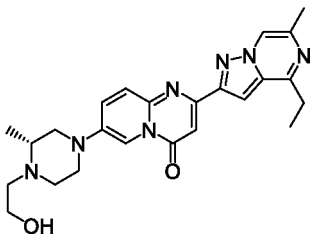
8 6 2



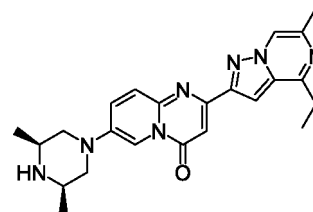
9 6 3 0



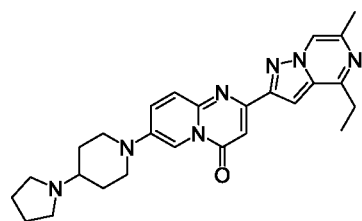
6 3



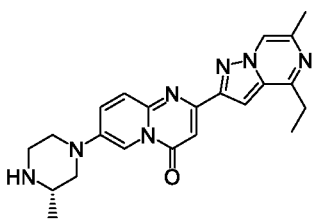
1 6 3



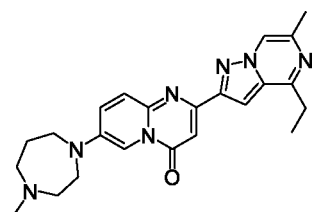
2 6 3 3



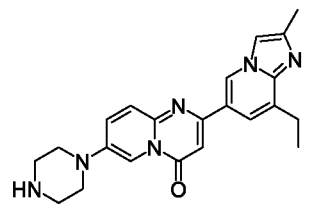
6 3



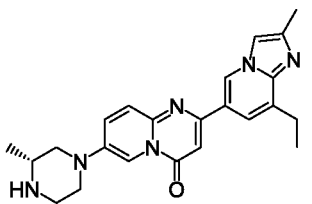
4 6 3



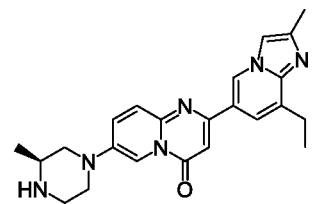
5 6 3 6



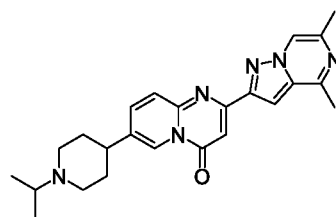
6 3



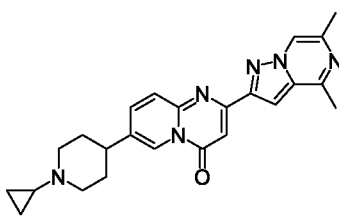
7 6 3



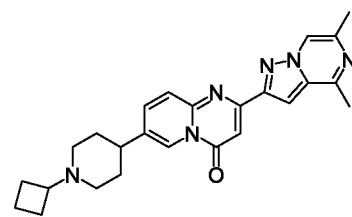
8 6 3 9



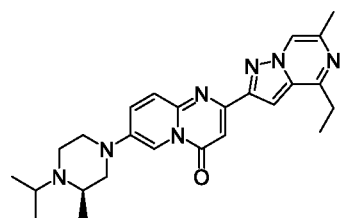
6 4



0 6 4



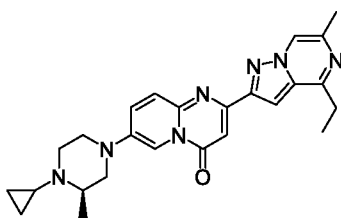
1 6 4 2



6

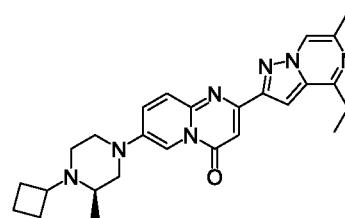
4

3



6

4

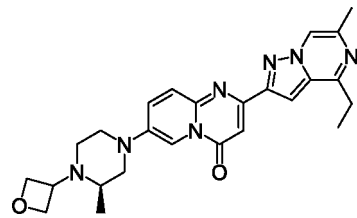


4

6

4

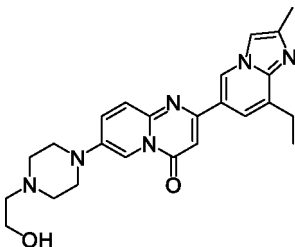
5



6

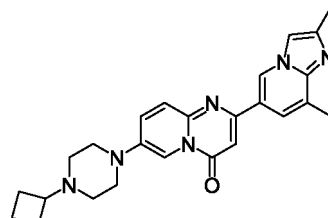
4

6



6

4

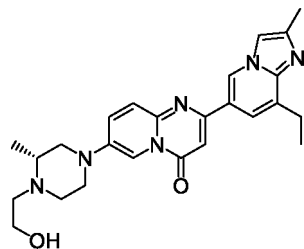


7

6

4

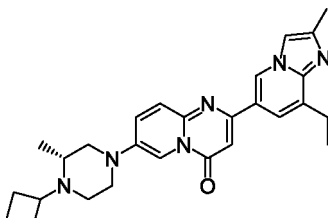
8



6

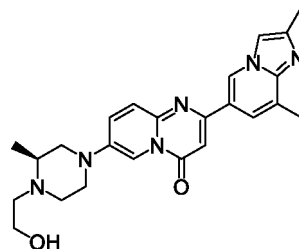
4

9



6

5

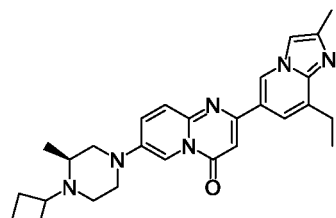


0

6

5

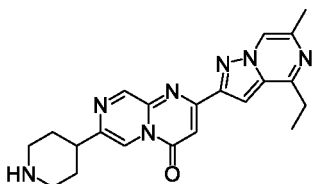
1



6

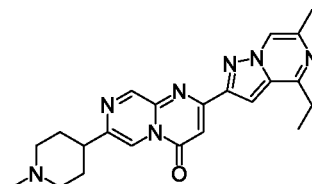
5

2



6

5

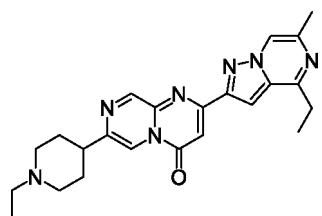


3

6

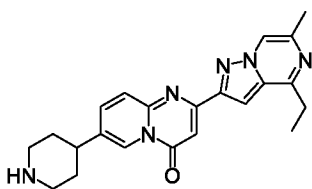
5

4



6

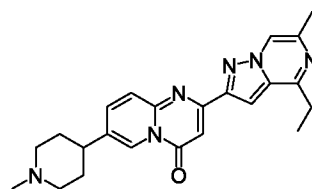
5



5

6

5

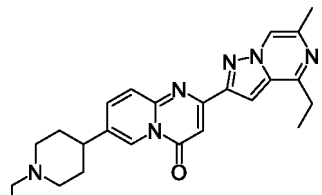


6

6

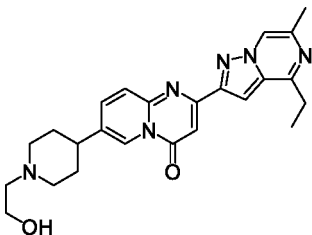
5

7



6

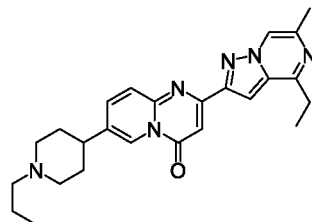
5



8

6

5

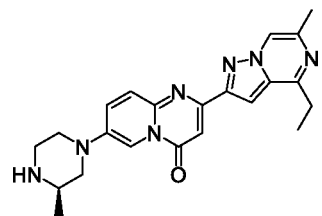


9

6

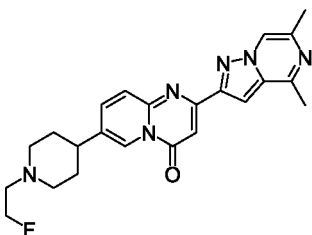
6

0



6

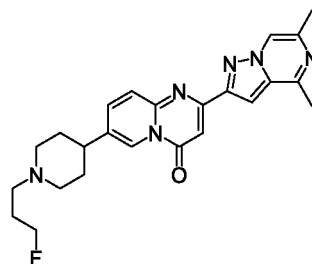
6



1

6

6

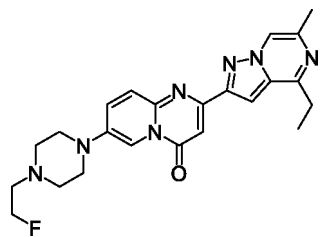


2

6

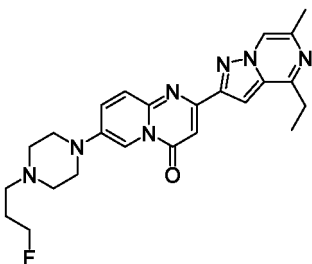
6

3



6

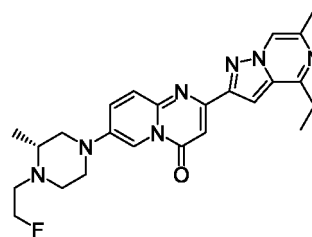
6



4

6

6

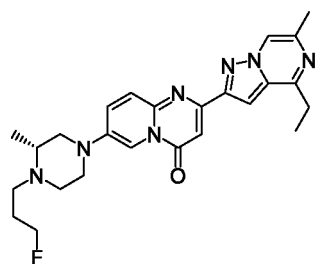


5

6

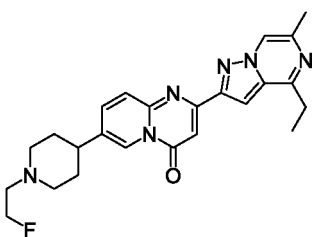
6

6



6

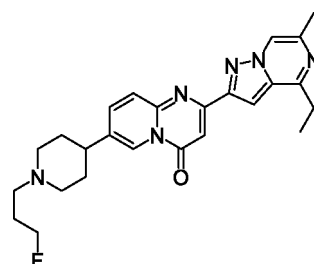
6



7

6

6

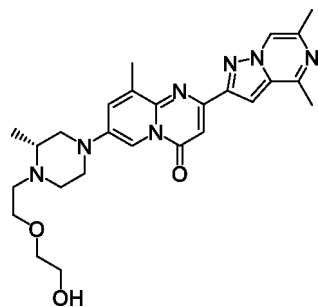


8

6

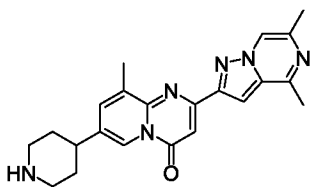
6

9



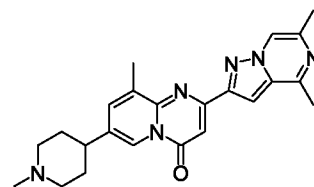
6

7



6

7

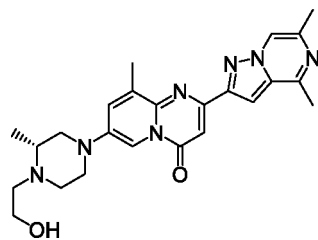


1

6

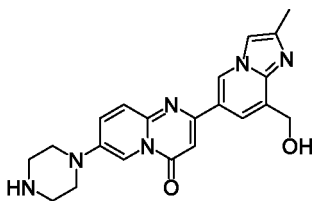
7

2



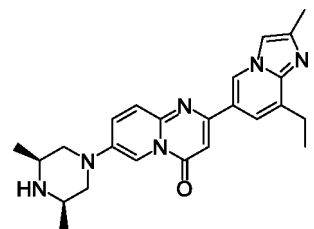
6

7



6

7

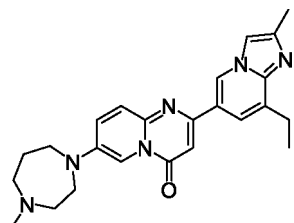


4

6

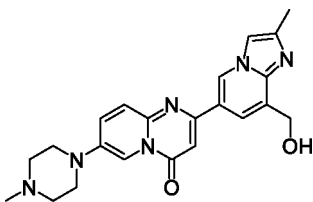
7

5



6

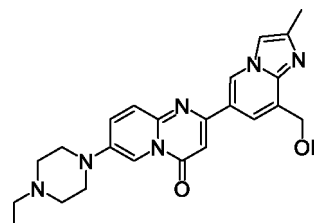
7



6

6

7

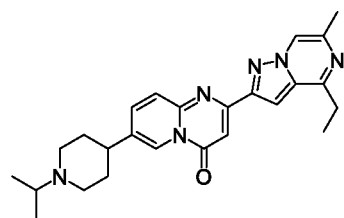


7

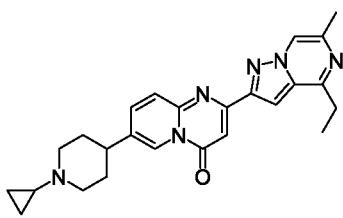
6

7

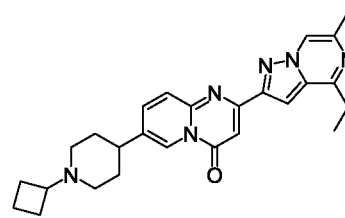
8



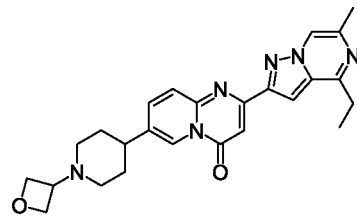
6 7 9



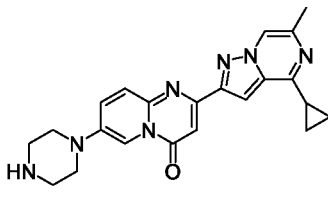
6 8



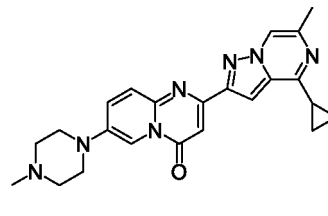
0 6 8 1



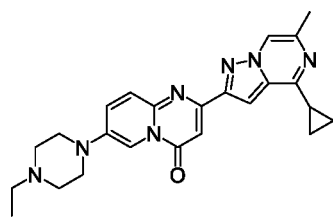
6 8 2



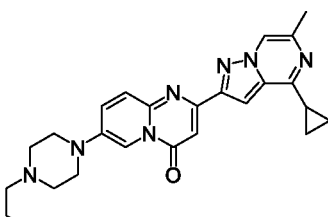
6 8



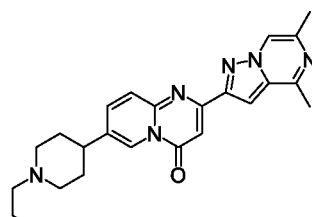
3 6 8 4



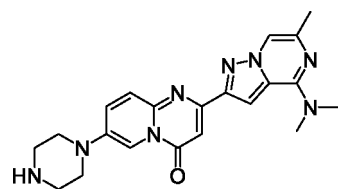
6 8 5



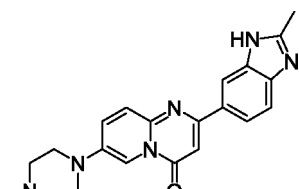
6 8



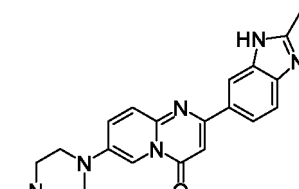
6 6 8 7



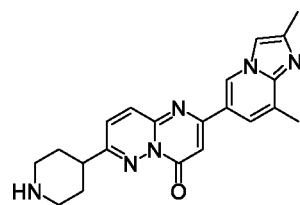
6 8 8



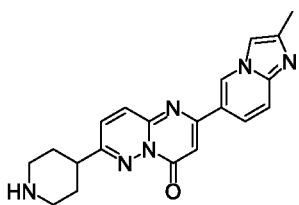
6 8



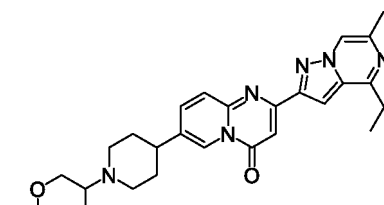
9 6 9 0



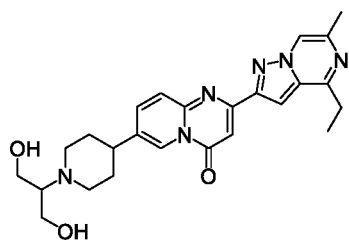
6 9 1



6 9

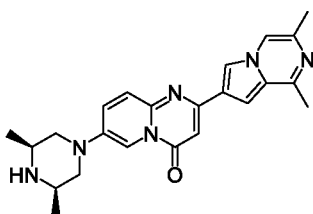


2 6 9 3



6

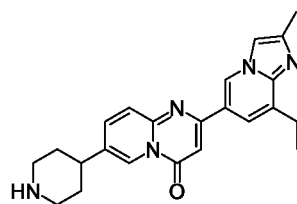
9



4

6

9

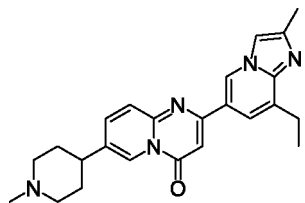


5

6

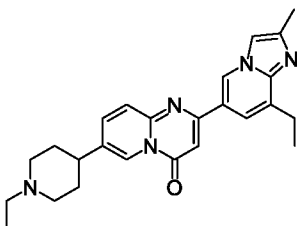
9

6



6

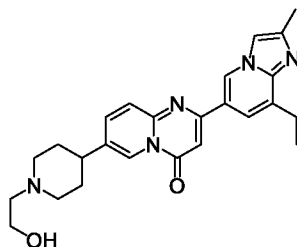
9



7

6

9

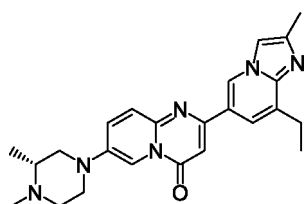


8

6

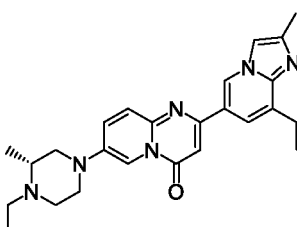
9

9



7

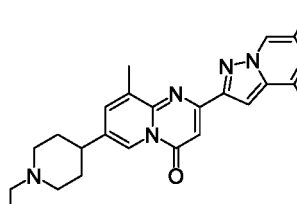
0



0

7

0

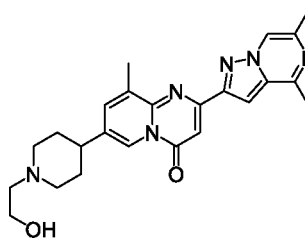


1

7

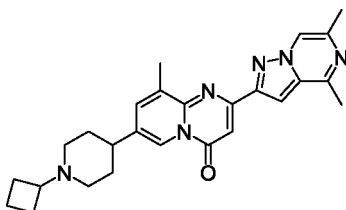
0

2



7

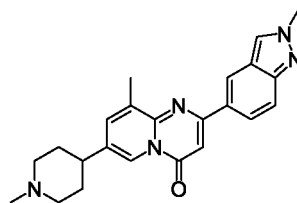
0



3

7

0

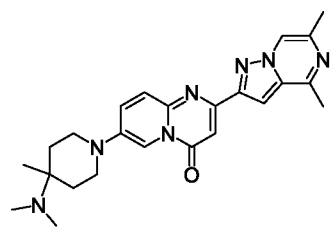


4

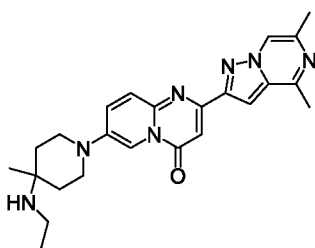
7

0

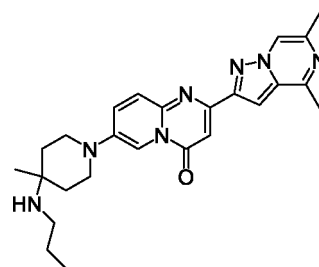
5



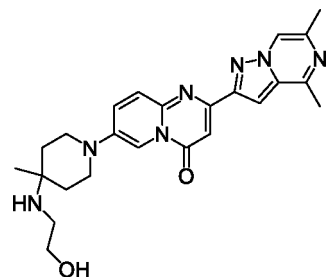
7 0



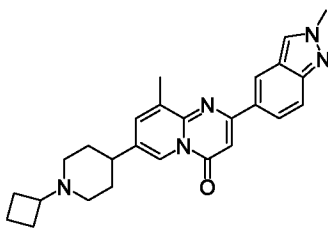
6 7 0



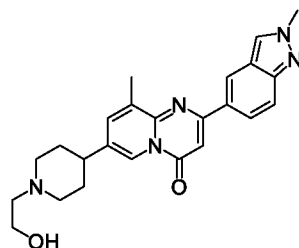
7 7 0 8



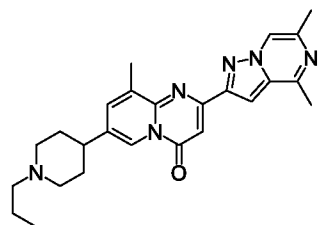
7 0



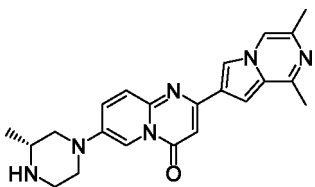
7 1 9



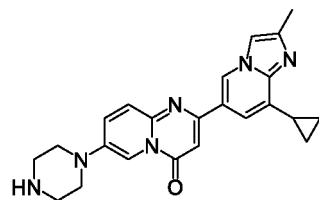
0 7 1 1



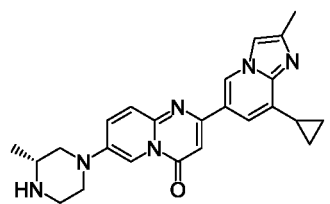
7 1



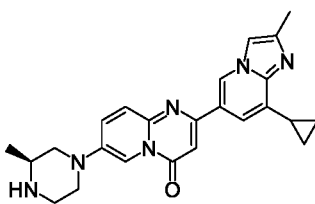
7 1 2



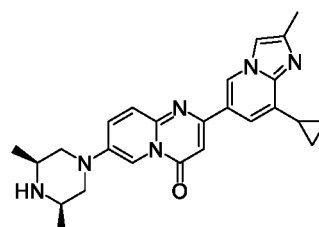
3 7 1 4



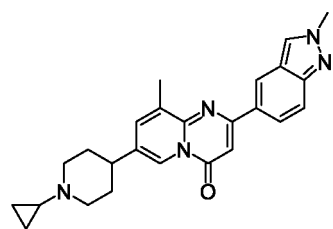
7 1



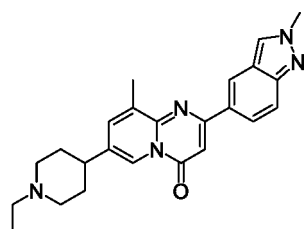
5 7 1



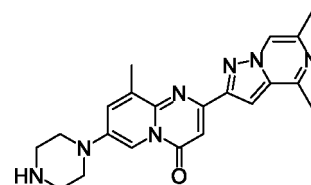
6 7 1 7



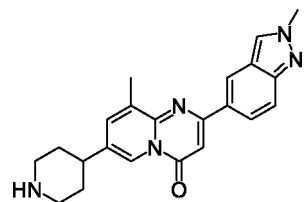
7 1



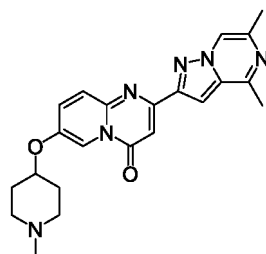
8 7 1



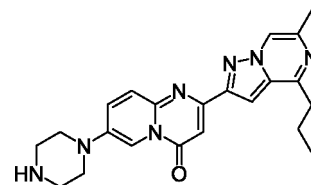
9 7 2 0



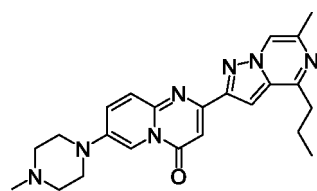
7 2



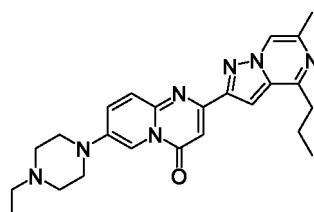
1 7 2



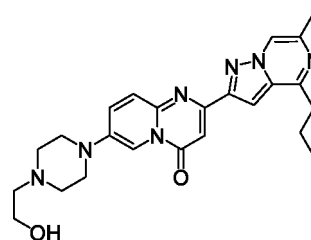
7 2 3



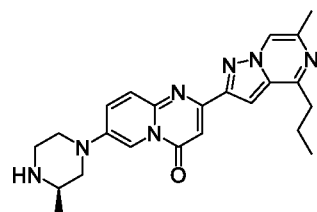
7 2



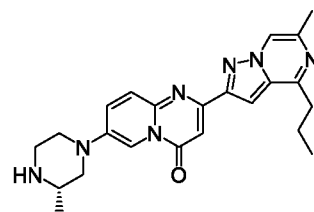
4 7 2



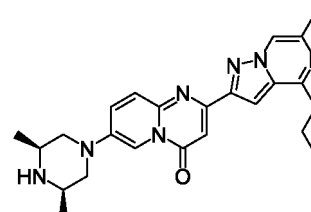
5 7 2 6



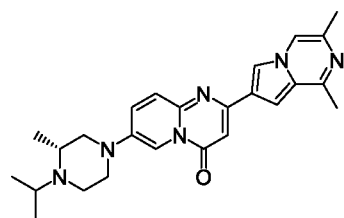
7 2



7 7 2



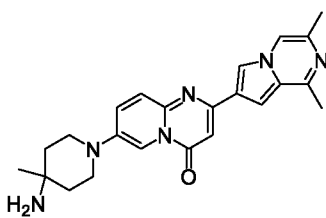
8 7 2 9



7

3

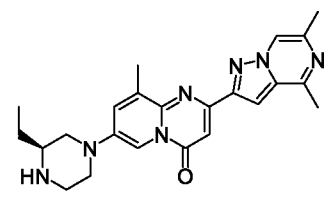
0



7

3

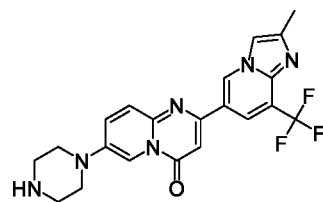
1



7

3

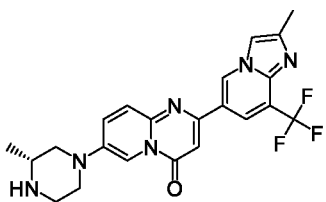
2



7

3

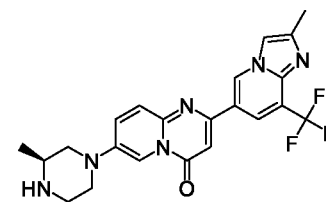
3



7

3

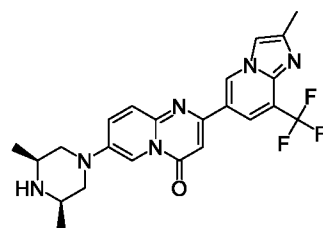
4



7

3

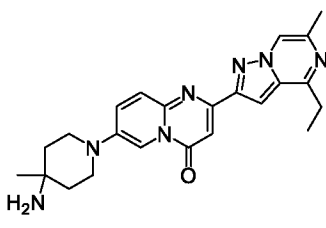
5



7

3

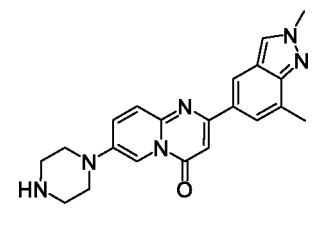
6



7

3

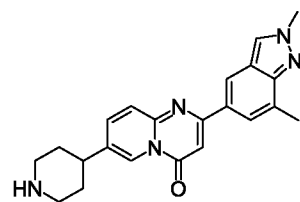
7



7

7

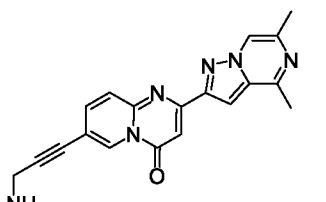
8



7

3

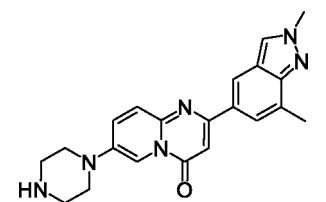
9



7

4

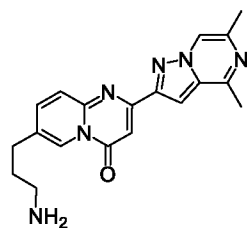
0



7

4

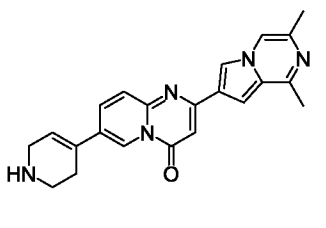
1



7

4

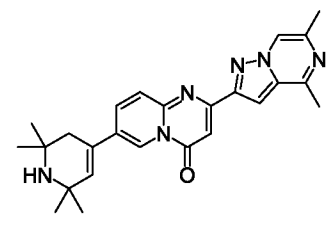
2



7

4

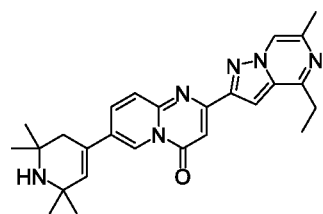
3



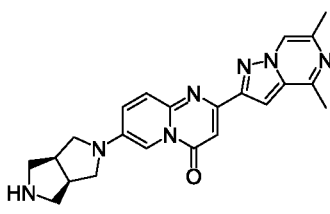
7

4

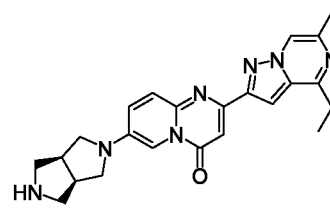
4



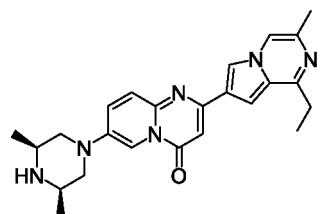
7 4



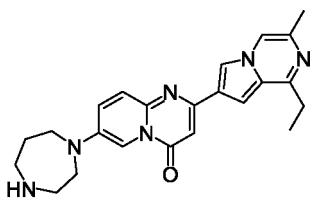
5 7 4



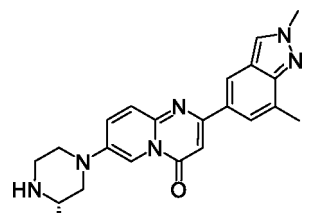
6 7 4 7



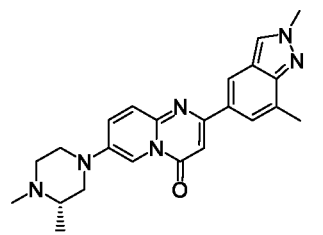
7 4



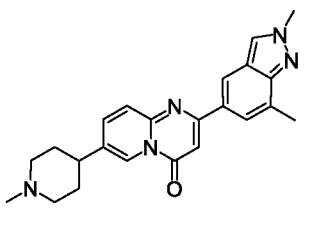
8 7 4



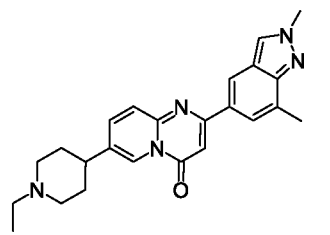
9 7 5 0



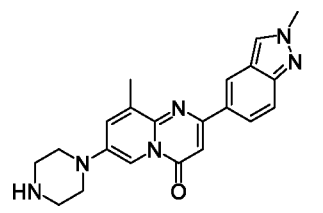
7 5



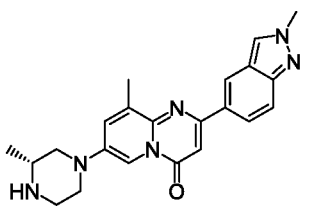
1 7 5



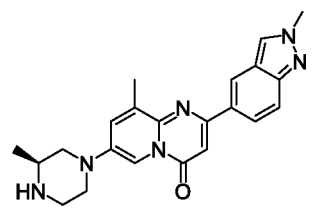
2 7 5 3



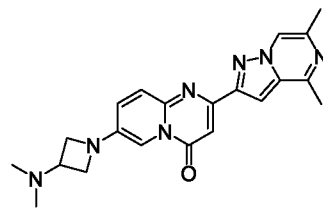
7 5



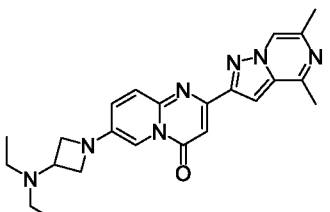
4 7 5



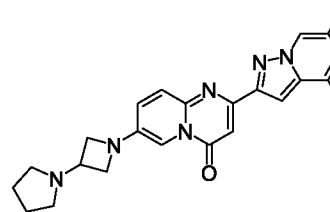
5 7 5 6



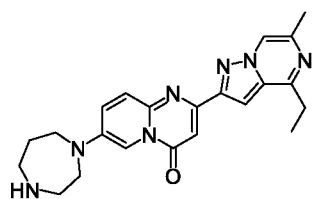
7 5



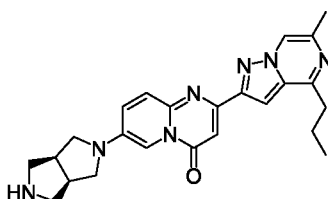
7 7 5



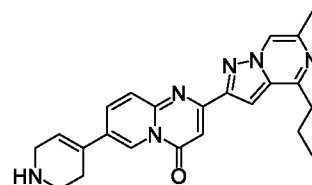
8 7 5 9



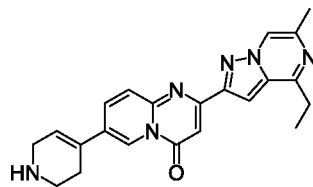
7 6



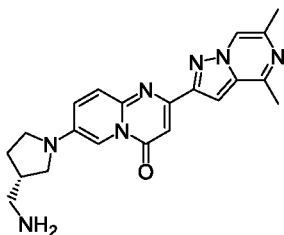
0 7 6



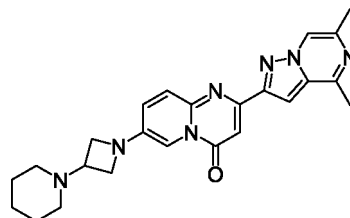
1 7 6 2



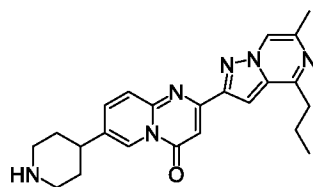
7 6



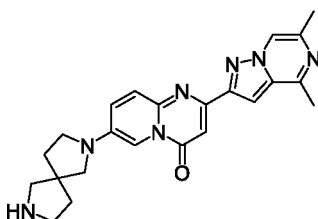
3 7 6



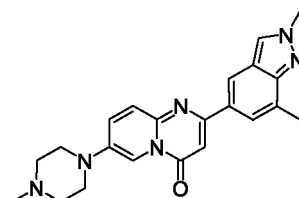
4 7 6 5



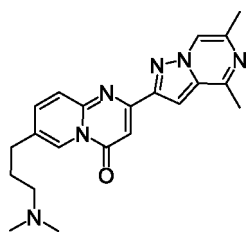
7 6



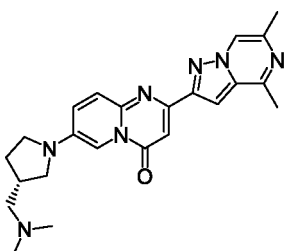
6 7 6



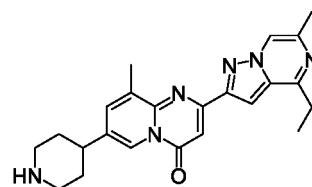
7 7 6 8



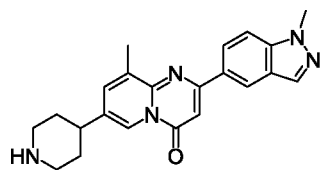
7 6



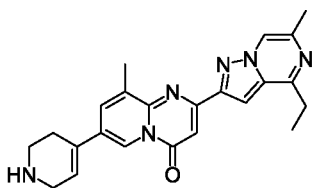
9 7 7



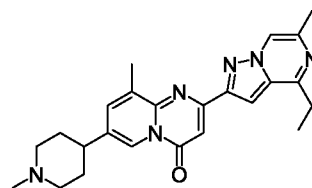
0 7 7 1



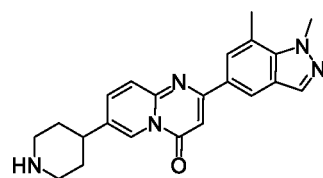
7 7



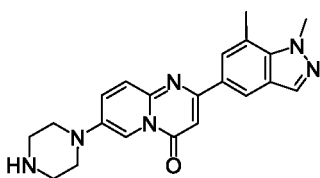
2 7 7



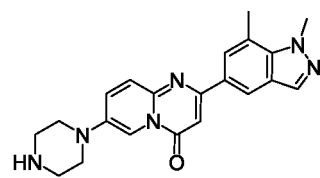
3 7 7 4



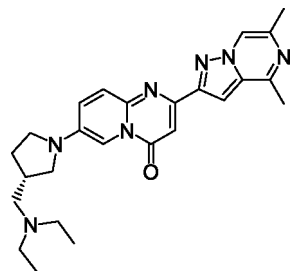
7 7



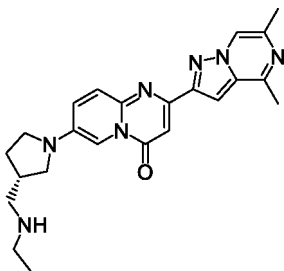
5 7 7



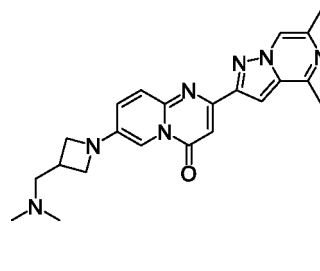
6 7 7 7



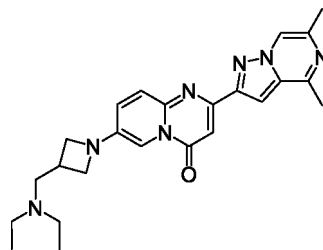
7 7



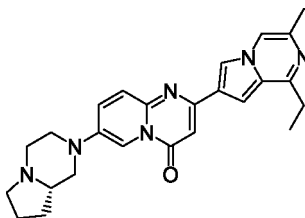
8 7 7



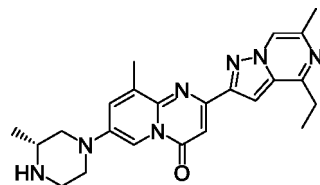
9 7 8 0



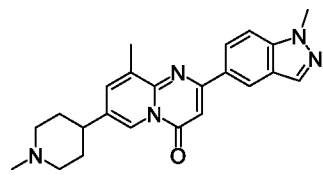
7 8



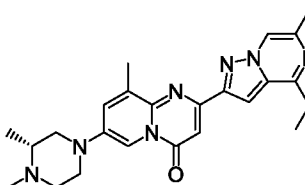
1 7 8



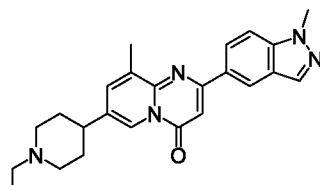
2 7 8 3



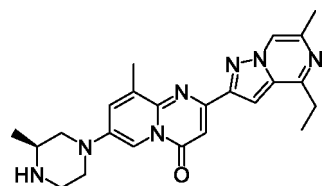
7 8



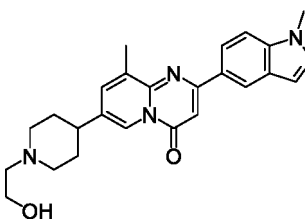
4 7 8



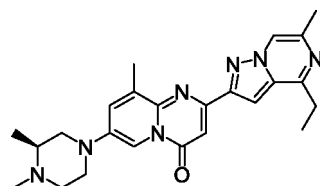
5 7 8 6



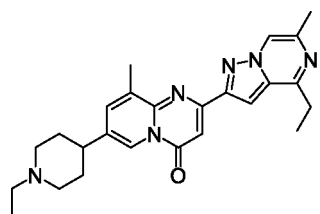
7 8



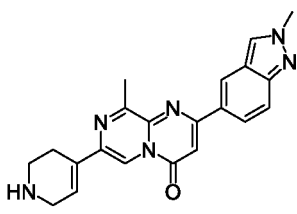
7 7 8



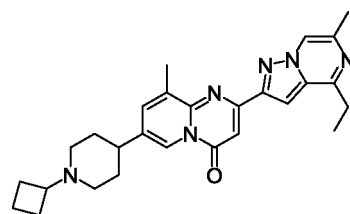
8 7 8 9



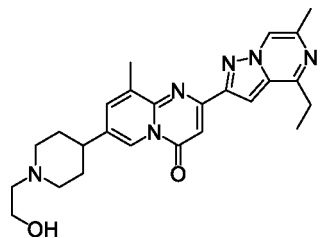
7 9



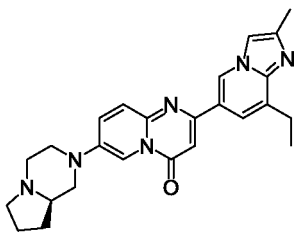
0 7 9



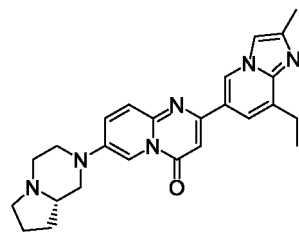
1 7 9 2



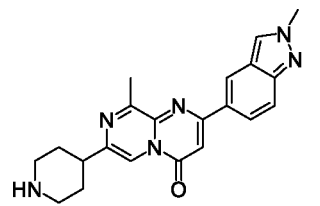
7 9



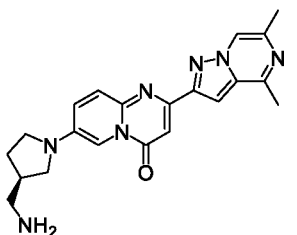
3 7 9



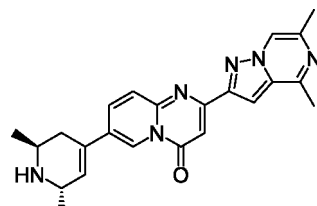
4 7 9 5



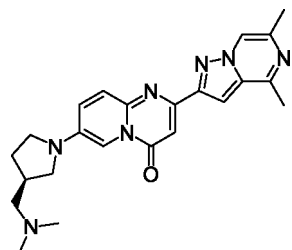
7 9



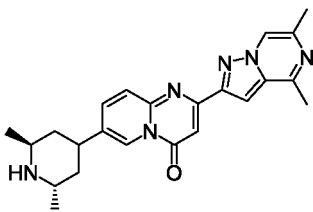
6 7 9



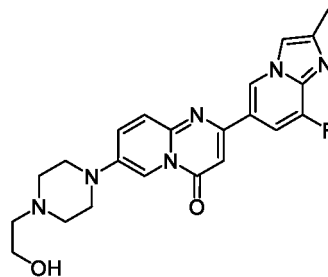
7 7 9 8



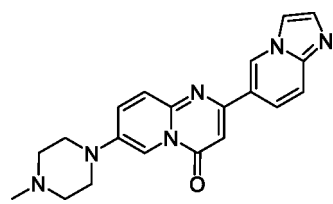
799



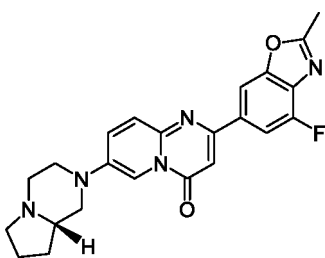
800



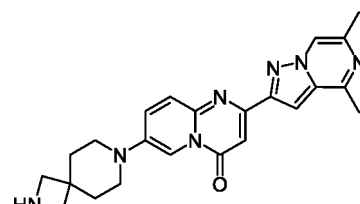
801



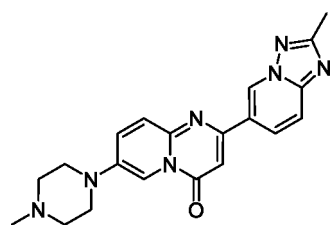
802



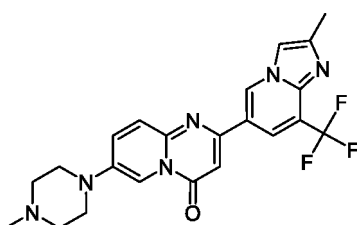
803



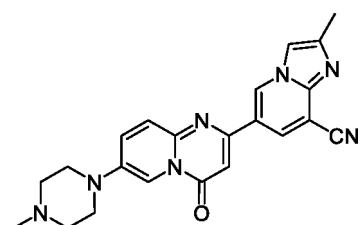
804



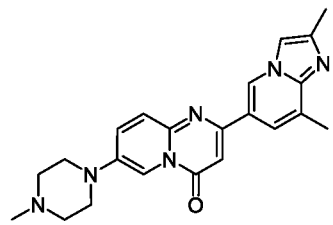
805



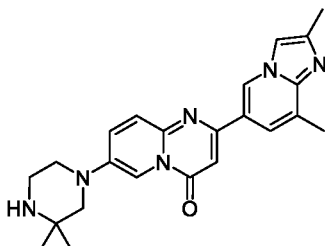
806



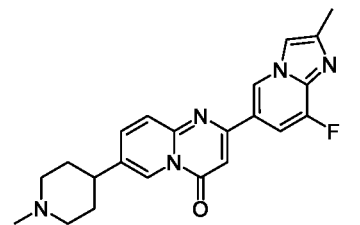
807



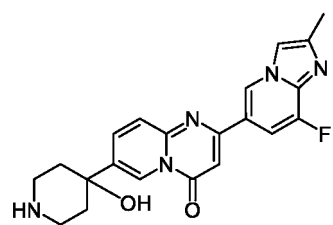
808



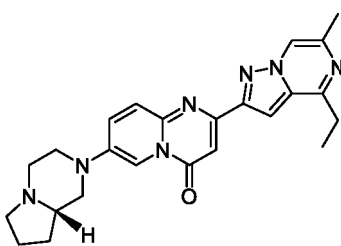
809



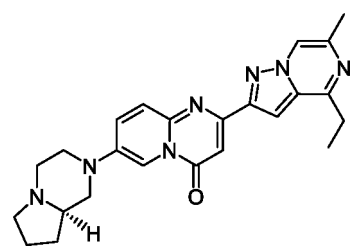
810



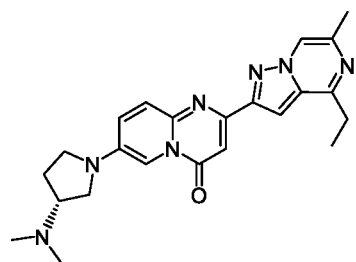
811



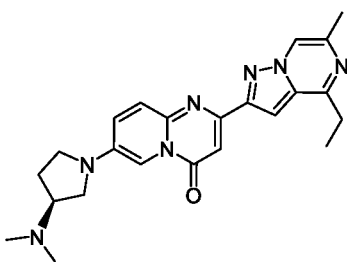
812



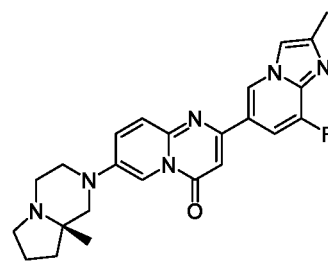
813



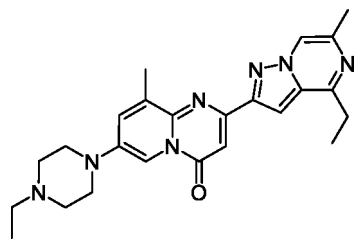
814



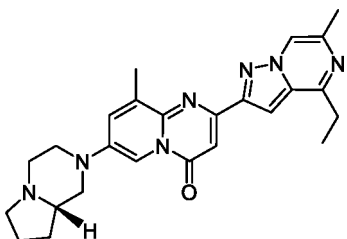
815



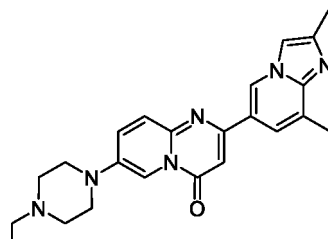
816



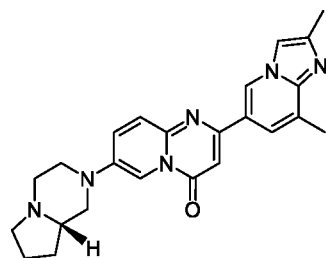
817



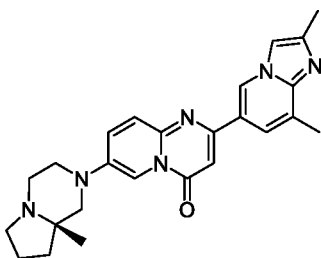
818



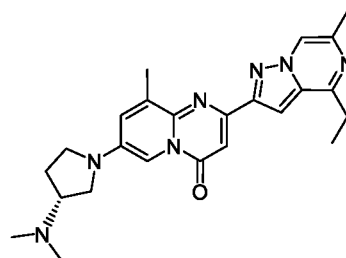
819



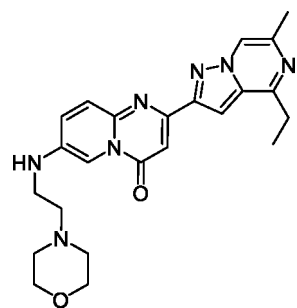
820



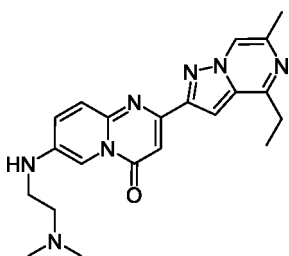
821



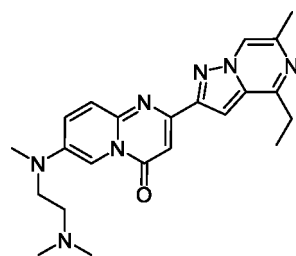
822



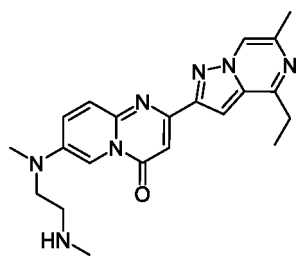
823



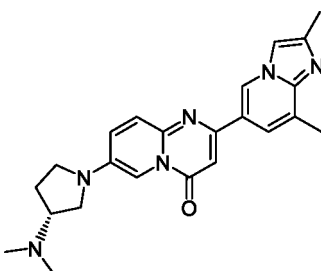
824



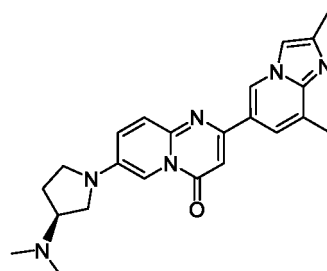
825



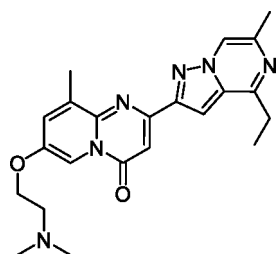
826



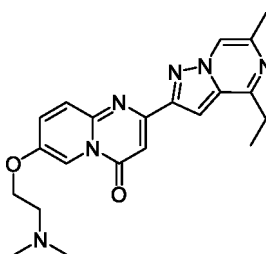
827



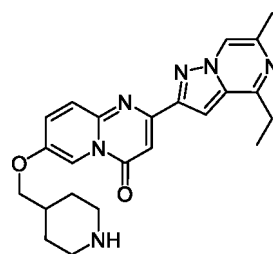
828



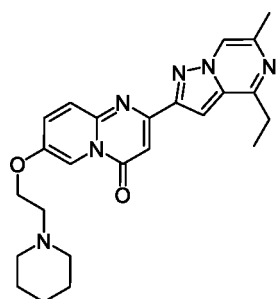
829



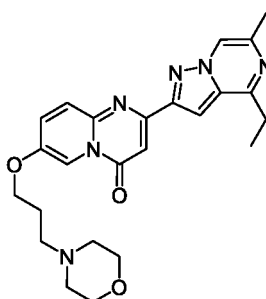
830



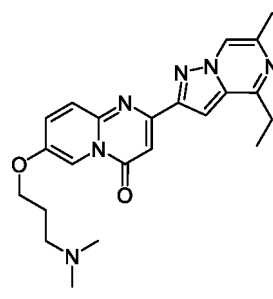
831



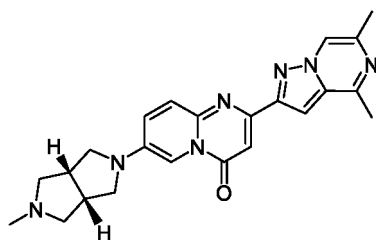
832



833



834



835

ou uma forma sua.

TERMINOLOGIA

[00381] Os termos químicos utilizados aqui acima e por toda a descrição, a não ser que especificadamente definidos de outra forma, devem ser entendidos por um técnico no assunto para possuir os significados indicados a seguir.

[00382] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil" geralmente refere-se a radicais de hidrocarbonetos saturados possuindo de um a oito átomos de carbono em uma configuração de cadeia linear ou ramificada, incluindo, mas não limitado a, metil, etil, n-propil (também referido como propil ou propanil), isopropil, n-butil (também referido como butil ou butanil), isobutil, sec-butil, terc-butil, n-pentil (também referido como pentil ou pentanil), n-hexil (também referido como hexil ou hexanil), n-heptil (também referido como heptil ou heptanil), n-octil e semelhantes. Em algumas concretizações, C₁₋₈alquil inclui, mas não é limitado a, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquil e semelhantes. Um radical C₁₋₈alquil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00383] Tal como aqui utilizado, o termo "C₂₋₈alquênil" geralmente refere-se a radicais de hidrocarbonetos parcialmente insaturados possuindo de dois a oito átomos de carbono em uma configuração de cadeia linear ou ramificada e uma ou mais duplas ligações carbono-carbono nela, incluindo, mas não limitado a, etenil (também referido como vinil), alil, propenil e semelhantes. Em algumas concretizações, C₂₋₈alquênil inclui, mas não é limitado a, C₂₋₆alquênil, C₂₋₄alquênil e semelhantes. Um radical C₂₋₈alquênil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitida por valências disponíveis.

[00384] Tal como aqui utilizado, o termo "C₂₋₈alquinil" geralmente refere-se a radicais de hidrocarbonetos parcialmente insaturados possuindo de dois a oito átomos de carbono em uma configuração de cadeia linear ou ramificada e uma ou mais ligações tripla

carbono-carbono nela, incluindo, mas não limitado a, etinil, propinil, butinil e semelhantes. Em algumas concretizações, C₂₋₈alquinil inclui, mas não é limitado a, C₂₋₆alquinil, C₂₋₄alquinil e semelhantes. Um radical C₂₋₈alquinil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00385] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi" geralmente refere-se a radicais de hidrocarbonetos saturados possuindo de dois a oito átomos de carbono em uma configuração de cadeia linear ou ramificada da fórmula: -O-C₁₋₈alquil, incluindo, mas não limitado a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi e semelhantes. Em algumas concretizações, C₁₋₈alcoxi inclui, mas não é limitado a, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₄alcoxi e semelhantes. Um radical C₁₋₈alcoxi é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00386] Tal como aqui utilizado, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil" geralmente refere-se a radicais de hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos ou policíclicos saturados ou parcialmente insaturados, incluindo, mas não limitado a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclohexenil, cicloheptil, ciclooctil, 1H-indanil, indenil, tetrahydro-naftalenil e semelhantes. Em algumas concretizações, C₃₋₁₄cicloalquil inclui, mas não é limitado a, C₃₋₈cicloalquil, C₅₋₈cicloalquil, C₃₋₁₀cicloalquil e semelhantes. Um radical C₃₋₁₄cicloalquil é opcionalmente substituído com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00387] Tal como aqui utilizado, o termo "aril" geralmente refere-se a radicais de estrutura de anel de átomo de carbono monocíclica, bicíclica ou policíclica, incluindo, mas não limitado a, fenil, naftil, antracênil, fluorenil, azulênil, fenantrenil e semelhantes. Um radical aril é opcionalmente

substituído com espécies substituinte como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00388] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril" geralmente refere-se a radicais de estrutura de anel de átomo de carbono monocíclica, bicíclica ou policíclica nos quais um ou mais membros do anel de átomo de carbono foi substituído, onde for permitido por estabilidade estrutural, com um ou mais heteroátomos, tais como um átomo de O, S ou N, incluindo, mas não limitado a, furanil (também referido como furil), tienil (também referido como tiofenil), pirrolil, 2*H*-pirrolil, 3*H*-pirrolil, pirazolil, 1*H*-pirazolil, imidazolil, 1*H*-imidazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxazolil, 1,3-tiazolil, triazolil (tal como 1*H*-1,2,3-triazolil e semelhantes), oxadiazolil (tal como 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil e semelhantes), tiadiazolil, tetrazolil (tal como 1*H*-tetrazolil, 2*H*-tetrazolil e semelhantes), piridinil (também referido como piridil), pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, indolil, 1*H*-indolil, indazolil, 1*H*-indazolil, 2*H*-indazolil, indolizininil, isoindolil, benzofuranil, benzotienil (também referido como benzotiofenil), benzoimidazolil, 1*H*-benzoimidazolil, 1,3-benzotiazolil, 1,3-benzoxazolil (também referido como 1,3-benzooxazolil), purinil, 9*H*-purinil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, 1,3-diazinil, 1,2-diazinil, 1,2-diazolil, 1,4-diazanaftalenil, acridinil, furo[3,2-*b*]piridinil, furo[3,2-*c*]piridinil, furo[2,3-*c*]piridinil, 6*H*-tieno[2,3-*b*]pirrolil, tieno[3,2-*c*]piridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinil, 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinil, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinil, pirrolo[1,2-*a*]pirazinil, pirrolo[1,2-*b*]piridazinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]pirazinil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridinil, imidazo[1,2-*a*]pirimidinil, imidazo[1,2-*c*]pirimidinil, imidazo[1,2-*b*]piridazinil, imidazo[1,2-*a*]pirazinil, imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazolil, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazolil,

[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinil e semelhantes. Um radical heteroaril é opcionalmente substituído em um membro de anel de átomo de carbono ou nitrogênio com espécies substituintes como aqui descritas onde for permitido por valências disponíveis.

[00389] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil" geralmente refere-se a radicais de estrutura de átomo de carbono cíclica, bicíclica ou policíclica saturada ou parcialmente insaturada nos quais um ou mais membros de anel de átomo de carbono foram substituídos, onde for permitido por estabilidade estrutural, com um heteroátomo, tal como um átomo de O, S ou N, incluindo, mas não limitado a, oxiranil, oxetanil, azetidil, tetrahidrofuranil, pirrolinil, pirrolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, isoxazolinil, isoxazolidinil, isotiazolinil, isotiazolidinil, oxazolinil, oxazolidinil, tiazolinil, tiazolidinil, triazolinil, triazolidinil, oxadiazolinil, oxadiazolidinil, tiadiazolinil, tiadiazolidinil, tetrazolinil, tetrazolidinil, piranil, dihidro-2*H*-piranil, tiopiranil, 1,3-dioxanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, 1,4-diazepanil, 1,3-benzodioxolil (também referido como benzo[*d*][1,3]dioxolil), 1,4-benzodioxanil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil (também referido como 2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxinil), hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il,

octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinil,
 octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 (4*aR*,7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 (4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinil,
 hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (7*R*,8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 (8*aR*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,
 hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona,
 octahidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinil, 3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
 (1*R*,5*S*)-3-azabicciclo[3.1.0]hexil, 8-azabicciclo[3.2.1]octil,
 (1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]octil, 8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
 (1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil, 9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
 (1*R*,5*S*)-9-azabicciclo[3.3.1]nonil, 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 2,5-diazabicciclo[2.2.2]octil, 3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 (1*R*,5*S*)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonil, azaspiro[3.3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3.3]heptil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3.5]nonil, 2,7-diazaspiro[4.4]nonil,
 6,9-diazaspiro[4.5]decil e semelhantes. Um radical heterociclil
 é opcionalmente substituído em um membro de anel de átomo de
 carbono ou nitrogênio com espécies substituintes como aqui
 descritas quando for permitido por valências disponíveis.

[00390] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00391] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00392] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00393] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00394] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00395] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil).

[00396] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil.

[00397] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil)₂.

[00398] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil).

[00399] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00400] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-carbonil-C₂₋₈alquenil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquenil-C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00401] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C(O)-O-C₁₋₈alquil.

[00402] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil.

[00403] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil)₂.

[00404] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquenil-NH-C₁₋₈alquil.

[00405] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquenil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00406] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00407] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00408] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00409] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00410] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil.

[00411] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00412] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil)₂.

[00413] Tal como aqui utilizado, o termo "[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N[C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂]₂.

[00414] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil).

[00415] Tal como aqui utilizado, o termo "[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)₂].

[00416] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquinil-NH-C₁₋₈alquil.

[00417] Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquinil-N(C₁₋₈alquil)₂.

[00418] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-C₁₋₈alquil.

[00419] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-carbonil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C(O)-C₁₋₈alquil.

[00420] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₈alquil-tio" refere-se a um radical da fórmula: -S-C₁₋₈alquil.

[00421] Tal como aqui utilizado, o termo "amino-C₂₋₈alquenil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquenil-NH₂.

[00422] Tal como aqui utilizado, o termo "amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH₂.

[00423] Tal como aqui utilizado, o termo "amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH₂.

[00424] Tal como aqui utilizado, o termo "amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH₂.

[00425] Tal como aqui utilizado, o termo "(amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH₂)₂.

[00426] Tal como aqui utilizado, o termo "(amino-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil-NH₂).

[00427] Tal como aqui utilizado, o termo "amino-C₂₋₈alquinil" refere-se a um radical da fórmula: -C₂₋₈alquinil-NH₂.

[00428] Tal como aqui utilizado, o termo "aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-O-C₁₋₈alquil-aril.

[00429] Tal como aqui utilizado, o termo "aril-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-aril.

[00430] Tal como aqui utilizado, o termo "aril-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-aril.

[00431] Tal como aqui utilizado, o termo "(aril-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-aril)₂.

[00432] Tal como aqui utilizado, o termo "(aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil-aril).

[00433] Tal como aqui utilizado, o termo "aryl-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-aryl.

[00434] Tal como aqui utilizado, o termo "(aryl-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-aryl)₂.

[00435] Tal como aqui utilizado, o termo "(aryl-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil-aryl).

[00436] Tal como aqui utilizado, o termo "aryl-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-aryl.

[00437] Tal como aqui utilizado, o termo "aryl-amino-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-NH-aryl.

[00438] Tal como aqui utilizado, o termo "aryl-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-O-SO₂-aryl.

[00439] Tal como aqui utilizado, o termo "benzoxi-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-O-CH₂-fenil.

[00440] Tal como aqui utilizado, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00441] Tal como aqui utilizado, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00442] Tal como aqui utilizado, o termo "C₃₋₁₄cicloalquil-oxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₃₋₁₄cicloalquil.

[00443] Tal como aqui utilizado, o termo "halo" ou "halogênio" geralmente refere-se a um radical de átomo de halogênio, incluindo flúor, cloro, bromo e iodo.

[00444] Tal como aqui utilizado, o termo "halo-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-halo, sendo que C₁₋₈alquil é parcialmente ou completamente substituído com um ou mais átomos de halogênio onde for permitido por valências disponíveis.

[00445] Tal como aqui utilizado, o termo "halo-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-halo, sendo que C₁₋₈alquil é parcialmente ou completamente substituído com um ou mais átomos de halogênio onde for permitido por valências disponíveis.

[00446] Tal como aqui utilizado, o termo "halo-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-halo.

[00447] Tal como aqui utilizado, o termo "(halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-halo).

[00448] Tal como aqui utilizado, o termo "(halo-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-halo)₂.

[00449] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00450] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00451] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00452] Tal como aqui utilizado, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-heteroaril)₂.

[00453] Tal como aqui utilizado, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heteroaril).

[00454] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-heteroaril.

[00455] Tal como aqui utilizado, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-heteroaril)₂.

[00456] Tal como aqui utilizado, o termo "(heteroaril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heteroaril).

[00457] Tal como aqui utilizado, o termo "heteroaril-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-heteroaril.

[00458] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00459] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00460] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00461] Tal como aqui utilizado, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-heterociclil)₂.

[00462] Tal como aqui utilizado, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heterociclil).

[00463] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-heterociclil.

[00464] Tal como aqui utilizado, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-heterociclil)₂.

[00465] Tal como aqui utilizado, o termo "(heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-heterociclil).

[00466] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-heterociclil.

[00467] Tal como aqui utilizado, o termo "(heterociclil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (heterociclil).

[00468] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-heterociclil.

[00469] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-carbonil" refere-se a um radical da fórmula: -C(O)-heterociclil.

[00470] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-carbonil-oxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C(O)-heterociclil.

[00471] Tal como aqui utilizado, o termo "heterociclil-oxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-heterociclil.

[00472] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi" refere-se a um radical da fórmula: -OH.

[00473] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-O-C₁₋₈alquil-OH.

[00474] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-OH, sendo que C₁₋₈alquil é parcialmente ou completamente substituído com um ou mais radicais hidroxi onde for permitido por valências disponíveis.

[00475] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00476] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00477] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH).

[00478] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00479] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00480] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil" refere-se a um radical da fórmula: -C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH).

[00481] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00482] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00483] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi" refere-se a um radical da fórmula: -O-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH).

[00484] Tal como aqui utilizado, o termo "hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH.

[00485] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00486] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂.

[00487] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-NH-C₁₋₈alquil-OH).

[00488] Tal como aqui utilizado, o termo "[(hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil-OH)₂].

[00489] Tal como aqui utilizado, o termo "(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino" refere-se a um radical da fórmula: -NH-C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-OH).

[00490] Tal como aqui utilizado, o termo "[(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino" refere-se a um radical da fórmula: -N(C₁₋₈alquil) [C₁₋₈alquil-N(C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil-OH)].

[00491] Conforme aqui utilizado, o termo "substituente" significa as variáveis posicionais sobre os átomos de uma molécula de núcleo que estão ligados a um átomo de posição designada, substituindo um ou mais átomos de hidrogênio no átomo designado,

desde que o átomo de ligação não exceda a valência disponível ou valências comuns, de tal modo que a substituição resulte num composto estável. Por conseguinte, as combinações de substituintes e/ou variáveis são apenas permitidas se essas combinações resultarem em compostos estáveis. Também deve ser notado que qualquer átomo de carbono, bem como um heteroátomo com nível de valência que pareça ser não satisfeito como descrito ou mostrado aqui, é assumido como tendo um número suficiente de átomo(s) de hidrogênio para satisfazer as valências descritas ou mostradas.

[00492] Para os fins desta descrição, onde uma ou mais variáveis substituintes para um composto de Fórmula (I) englobam as funcionalidades incorporadas num composto de Fórmula (I), cada funcionalidade que aparece em qualquer local no interior do composto descrito pode ser selecionada de forma independente e, conforme o caso, independentemente e/ou opcionalmente substituída.

[00493] Conforme aqui usado, os termos "independentemente selecionado", ou "cada um selecionado" referem-se a variáveis funcionais em uma lista de substituintes que podem estar ligados mais do que uma vez na estrutura de uma molécula de núcleo, em que o padrão de substituição em cada ocorrência é independente do padrão em qualquer outra ocorrência. Além disso, o uso de um substituinte genérico sobre uma estrutura de núcleo para um composto aqui apresentado é entendido para incluir a substituição do substituinte genérico com espécies substituintes que estão incluídas dentro do gênero particular, por exemplo, aril pode ser substituído independentemente com fenil ou naftalenil (também referido como naftil) e semelhantes, de tal modo que o composto resultante se destina a ser incluído dentro do âmbito dos compostos aqui descritos.

[00494] Tal como aqui utilizado, o termo "cada instância de" quando utilizado em frases tais como "...aril, aril-C₁₋₈alquil,

heterociclil e heterociclil-C₁₋₈alquil, sendo que cada instância de aril e heterociclil é opcionalmente substituída com um ou dois substituintes..." destina-se a incluir substituição opcional e independente em cada um dos anéis de aril e heterociclil e nas porções de aril e heterociclil de aril-C₁₋₈alquil e heterociclil-C₁₋₈alquil.

[00495] Conforme aqui utilizado, o termo "opcionalmente substituído" significa que as variáveis substituintes especificadas, os grupos, radicais ou moléculas representam o âmbito do gênero e podem ser escolhidos de forma independente, conforme necessário para substituir um ou mais átomos de hidrogênio no átomo designado de ligação de uma molécula de núcleo.

[00496] Tal como aqui utilizado, os termos "composto estável" ou "estrutura estável" significam um composto que é suficientemente robusto para ser isolado a um grau útil de pureza a partir de uma mistura de reação e formulações do mesmo em um agente terapêutico eficaz.

[00497] Os nomes dos compostos aqui fornecidos foram obtidos utilizando o software ACD Labs Index Name fornecido por ACD Labs e/ou software ChemDraw Ultra fornecido por CambridgeSoft®. Quando o nome do composto aqui revelado conflita com a estrutura descrita, a estrutura mostrada vai suplantar o uso do nome para definir o composto pretendido. A nomenclatura para os radicais substituintes aqui definidos pode diferir ligeiramente do nome químico do qual eles são derivados; um versado na técnica irá reconhecer que a definição do radical substituinte destina-se a incluir o radical como encontrado no nome químico.

[00498] O termo "SMN," a menos que especificado de outra maneira, refere-se ao gene SMN1 humano, DNA ou RNA, e/ou o gene SMN2 humano, DNA ou RNA. Em uma concretização específica, o termo "SMN1" refere-se ao gene SMN1 humano, DNA ou RNA. Em uma outra

concretização específica, o termo "SMN2" refere-se ao gene SMN2 humano, DNA ou RNA.

[00499] As sequências de ácido nucleico para os genes SMN1 e SMN2 humanos são conhecidas na técnica. Para sequências de ácidos nucleicos de SMN1 humano, ver, por exemplo, GenBank Accession Nos. DQ894095, NM-000344, NM-022874, e BC062723. Para sequências de ácidos nucleicos de SMN2 humano, ver, por exemplo, NM-022875, NM-022876, NM-022877, NM-017411, DQ894734 (Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen), Carlsbad, Calif.), BC000908, BC070242, CR595484, CR598529, CR609539, U21914, e BC015308.

[00500] O gene SMN1 pode ser encontrado na cadeia da frente do cromossomo humano 5 a partir do nucleotídeo aproximadamente 70,220,768 ao nucleotídeo aproximadamente 70,249,769. As localizações aproximadas dos exons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de SMN1 no cromossomo humano 5 são as seguintes:

[00501] 70,241,893 a 70,242,003 éxon 6;

[00502] 70,242,004 a 70,247,767 íntron 6;

[00503] 70,247,768 a 70,247,821 éxon 7;

[00504] 70,247,822 a 70,248,265 íntron 7; e,

[00505] 70,248,266 a 70,248,839 éxon 8.

[00506] O gene SMN2 pode ser encontrado na cadeia da frente do cromossomo humano 5 a partir do nucleotídeo aproximadamente 69,345,350 ao nucleotídeo aproximadamente 69,374,349.

[00507] As localizações aproximadas dos exons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de SMN2 no cromossomo humano 5 são como se segue:

[00508] 69,366,468 a 69,366,578 éxon 6;

[00509] 69,366,579 a 69,372,347 íntron 6;

[00510] 69,372,348 a 69,372,401 éxon 7;

[00511] 69,372,402 a 69,372,845 íntron 7; e,

[00512] 69,372,846 a 69,373,419 éxon 8.

[00513] Em concretizações específicas, as sequências de nucleotídeos delineadas acima para os éxons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de SMN1 são usados nos construtos de ácidos nucleicos de minigene SMN1 aqui descritos. Em outras concretizações específicas, as sequências de nucleotídeos dos éxons 6, 7 e 8 e íntrons 6 e 7 de SMN2 nos exemplos aqui proporcionados são utilizadas nos construtos de ácido nucleico de minigene SMN2 aqui descritos.

[00514] O termo "Smn" ou "proteína Smn", a menos que especificado de outra maneira, refere-se a uma proteína humana Smn que contém os resíduos de aminoácidos codificados por éxons 1 a 7 do gene SMN1 e/ou gene SMN2. Numa concretização específica, a proteína Smn é estável e funcional *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica. Numa outra concretização específica, a proteína Smn é a proteína de comprimento completo codificada pelo gene SMN1 e/ou o gene SMN2 humano. Numa outra concretização específica, a proteína Smn tem a sequência de aminoácidos encontrada no número de acesso GenBank NP_000335, AAC50473.1, AAA66242.1, ou NP_059107.

[00515] Conforme aqui utilizado, o termo "aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2," e termos análogos, a menos que especificado de outra maneira, refere-se à inclusão da sequência completa, intacta e não-truncada do éxon 7 de SMN2 em RNAm maduro que é transcrito a partir do gene SMN2 (ou seja, resultando na produção do RNAm de SMN2 de comprimento completo) *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica, de tal modo que o aumento dos níveis de proteína Smn são produzidos a partir do gene SMN2 *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por

métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que o aumento da expressão da proteína Smn estável e funcional é produzido a partir do gene SMN2 *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que a expressão da proteína de fusão codificada pelo minigene é aumentada *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que a expressão da proteína Smn produzida a partir do gene SMN2 em um indivíduo (por exemplo, um modelo animal para a SMA ou um indivíduo humano ou um paciente SMA) em necessidade é aumentada.

[00516] Conforme aqui utilizado, o termo "aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1," e termos análogos, a menos que especificado de outra maneira, refere-se à inclusão da sequência completa, intacta, não-truncada do éxon 7 de SMN1 em RNAm maduro que é transcrito a partir do gene SMN1 (ou seja, resultando na produção do RNAm de SMN1 de comprimento completo) *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica, de tal modo que o aumento dos níveis de proteína Smn são produzidos a partir do gene SMN1 *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que o aumento da expressão da proteína Smn estável e funcional é produzido a partir do gene SMN1 *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que a expressão da proteína de fusão codificada pelo minigene é aumentada *in vitro* e/ou *in vivo*, tal como avaliado por métodos conhecidos dos versados na técnica; ou, que a expressão da proteína Smn produzida a partir do gene SMN1 em um indivíduo (por exemplo, um modelo animal para a SMA ou um indivíduo humano) em necessidade é aumentada.

[00517] Conforme aqui utilizado, o termo "alteração substancial", no contexto da quantidade de RNAm significa que a quantidade de RNAm não muda em uma quantidade estatisticamente significativa, por exemplo, um valor p inferior a um valor selecionado a partir

de 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001, 0,0005, 0,0001, 0,00005 ou 0,00001.

[00518] Como usado aqui, os termos "indivíduo" e "paciente" são usados indistintamente para se referir a um animal ou qualquer organismo vivo que tem a sensação e o poder do movimento voluntário, e que requer para sua existência oxigênio e alimentos orgânicos. Exemplos não restritivos incluem membros da espécie humana, eqüinos, suínos, bovinos, rattus, murinos, caninos e felinos. Em algumas concretizações, o indivíduo é um mamífero ou um animal vertebrado de sangue quente. Em certas concretizações, o indivíduo é um animal não-humano. Em concretizações específicas, o indivíduo é um ser humano. Numa concretização específica, o indivíduo é um paciente humano SMA.

[00519] Conforme aqui utilizado, o termo "humano idoso" refere-se a um ser humano de 65 anos ou mais velho.

[00520] Conforme aqui utilizado, o termo "adulto humano" refere-se a um ser humano que tem 18 anos ou mais de idade.

[00521] Conforme aqui utilizado, o termo "criança humana" refere-se a um ser humano que tem de 1 ano a 18 anos de idade.

[00522] Conforme aqui utilizado, o termo "bebê humano" refere-se a um recém-nascido com até 1 ano de idade.

[00523] Conforme aqui utilizado, o termo "criancinha humana" refere-se a um ser humano que tem de 1 a 3 anos de idade.

FORMAS DOS COMPOSTOS

[00524] Tal como aqui utilizado, o termos "um composto de Fórmula (Ia)," "um composto de Fórmula (Ia1)," "um composto de Fórmula (Ia2)," "um composto de Fórmula (Ia3)," "um composto de Fórmula (Ia4)," "um composto de Fórmula (II)," "um composto de Fórmula (IIa)," "um composto de Fórmula (IIa1)," "um composto de Fórmula (IIa2)," "um composto de Fórmula (IIa3)," "um composto de Fórmula

(IIa4), "um composto de Fórmula (III), "um composto de Fórmula (IIIa), "um composto de Fórmula (IIIa1), "um composto de Fórmula (IIIa2), "um composto de Fórmula (IIIa3), "um composto de Fórmula (IIIa4), "um composto de Fórmula (IV), "um composto de Fórmula (IVa), "um composto de Fórmula (IVa1), "um composto de Fórmula (IVa2), "um composto de Fórmula (V), "um composto de Fórmula (Va), "um composto de Fórmula (Va1), "um composto de Fórmula (Va2), "um composto de Fórmula (VI), "um composto de Fórmula (VIa), "um composto de Fórmula (VIa1), "um composto de Fórmula (VIa2), "um composto de Fórmula (VIa3), "um composto de Fórmula (VIa4), "um composto de Fórmula (VII), "um composto de Fórmula (VIIa), "um composto de Fórmula (VIIa1), "um composto de Fórmula (VIIa2), "um composto de Fórmula (VIII), "um composto de Fórmula (VIIIa), "um composto de Fórmula (VIIIa1), "um composto de Fórmula (VIIIa2), "um composto de Fórmula (IX), "um composto de Fórmula (IXa), "um composto de Fórmula (IXa1), "um composto de Fórmula (IXa2), "um composto de Fórmula (IXa3), "um composto de Fórmula (IXa4), "um composto de Fórmula (X), "um composto de Fórmula (Xa), "um composto de Fórmula (Xa1), "um composto de Fórmula (Xa2), "um composto de Fórmula (XI), "um composto de Fórmula (XIa), "um composto de Fórmula (XIa1), "um composto de Fórmula (XIa2), "um composto de Fórmula (XII), "um composto de Fórmula (XIIa), "um composto de Fórmula (XIIa1), "um composto de Fórmula (XIIa2), "um composto de Fórmula (XIIa3), "um composto de Fórmula (XIIa4), "um composto de Fórmula (XIII), "um composto de Fórmula (XIIIa), "um composto de Fórmula (XIIIa1), "um composto de Fórmula (XIIIa2), "um composto de Fórmula (XIV), "um composto de Fórmula (XIVa), "um composto de Fórmula (XIVa1), " e "um composto de Fórmula (XIVa2), " referem-se cada a subgêneros do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00525] Em vez de repetir concretizações para os vários subgêneros do composto de Fórmula (I), em certas concretizações, o termo "um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua" é usado

para inclusivamente se referir a um composto de Fórmula (Ia) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Ia1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Ia2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Ia3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Ia4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (II) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIa4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (III) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIa3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IIIa4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IV) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IVa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IVa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IVa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (V) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Va) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Va1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Va2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VI) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIa4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (VIIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IX) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (IXa4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (X) ou uma forma sua, um

composto de Fórmula (Xa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Xa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (Xa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XI) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIa3) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIa4) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIII) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIIa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIIa1) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIIIa2) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIV) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIVa) ou uma forma sua, um composto de Fórmula (XIVa1) ou uma forma sua ou um composto de Fórmula (XIVa2) ou uma forma sua, seja separadamente ou em conjunto.

[00526] Assim, concretizações e referências a "um composto de Fórmula (I)" são destinadas a serem inclusivas de compostos de Fórmula (Ia), Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3), Fórmula (Ia4), Fórmula (II), Fórmula (IIa), Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3), Fórmula (IIa4), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3), Fórmula (IIIa4), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (IVa1), Fórmula (IVa2), Fórmula (V), Fórmula (Va), Fórmula (Va1), Fórmula (Va2), Fórmula (VI), Fórmula (VIa), Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VIa3), Fórmula (VIa4), Fórmula (VII), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIa1), Fórmula (VIIa2), Fórmula (VIII), Fórmula (VIIIa), Fórmula (VIIIa1), Fórmula (VIIIa2), Fórmula (IX), Fórmula (IXa), Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3), Fórmula (IXa4), Fórmula (X), Fórmula (Xa), Fórmula (Xa1), Fórmula (Xa2), Fórmula (XI), Fórmula (XIa), Fórmula (XIa1), Fórmula (XIa2), Fórmula (XII), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIa1), Fórmula (XIIa2), Fórmula (XIIa3), Fórmula (XIIa4), Fórmula

(XIII), Fórmula (XIIIa), Fórmula (XIIIa1), Fórmula (XIIIa2), Fórmula (XIV), Fórmula (XIVa), Fórmula (XIVa1) e Fórmula (XIVa2).

[00527] Conforme aqui utilizado, o termo "forma" significa um composto de Fórmula (I) selecionado a partir de um ácido livre, base livre, sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero, ou tautômero do mesmo.

[00528] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é uma selecionada a partir de um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

[00529] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é uma selecionada a partir de um ácido livre, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

[00530] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é uma selecionada de uma base livre, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

[00531] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um ácido livre, base livre ou um sal do mesmo.

[00532] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um isotópologo do mesmo.

[00533] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um estereoisômero, racemato, enantiômero ou diastereômero do mesmo.

[00534] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é um tautômero do mesmo.

[00535] Em certas concretizações aqui descritas, a forma do composto de Fórmula (I) é uma forma farmacêuticamente aceitável.

[00536] Em certas concretizações aqui descritas, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é isolado para utilização.

[00537] Conforme aqui utilizado, o termo "isolado" significa o estado físico de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua depois de ter sido isolado e/ou purificado a partir de um processo de síntese (por exemplo, a partir de uma mistura de reação) ou fonte natural ou combinação dos mesmos de acordo com um processo ou processos de isolamento ou de purificação aqui descritos ou que são conhecidos do versado na técnica (por exemplo, cromatografia, recristalização e semelhantes) em uma pureza suficiente para ser caracterizável por técnicas analíticas padrões aqui descritas ou bem conhecidas ao versado na técnica.

[00538] Conforme aqui utilizado, o termo "protegido" significa que um grupo funcional num composto de Fórmula (I) está em uma forma modificada para evitar reações colaterais indesejáveis no local protegido quando o composto é submetido a uma reação. Os grupos protetores adequados serão reconhecidos pelos versados na técnica, bem como por referência a livros de texto padrão tais como, por exemplo, TW Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Syntesis* (1991), Wiley, Nova Iorque.

[00539] Os pró-fármacos de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua também são aqui contemplados.

[00540] Conforme aqui utilizado, o termo "pró-fármaco" significa que um grupo funcional num composto de Fórmula (I) está em uma forma (por exemplo, atuando como um precursor de droga ativa ou inativa) que é transformada *in vivo* para produzir um composto ativo ou mais ativo de Fórmula (I) ou uma forma sua. A transformação pode ocorrer por vários mecanismos (por exemplo, por processos químicos metabólicos e/ou não metabólicos), tais como, por exemplo, por hidrólise e/ou metabolismo no sangue,

fígado e/ou em outros órgãos e tecidos. Uma discussão do uso de pró-fármacos é proporcionada por VJ. Stella, et. al, "Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards", American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007.

[00541] Em um exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua contém um grupo funcional ácido carboxílico, uma pró-droga pode compreender um éster formado pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo ácido com um grupo funcional, tal como alquil e semelhantes. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua contém um grupo funcional álcool, uma pró-droga pode ser formada pela substituição do átomo de hidrogênio do grupo álcool com um grupo funcional tal como um grupo alquil ou carbonil substituído e semelhantes. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua contém um grupo funcional amina, uma pró-droga pode ser formada pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio de amina com um grupo funcional tal como alquil ou carbonil substituído. Em outro exemplo, quando um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua contém um substituinte de hidrogênio, uma pró-droga pode ser formada pela substituição de um ou mais átomos de hidrogênio com um substituinte alquil.

[00542] As pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula (I) ou uma forma destes incluem aqueles compostos substituídos com um ou mais dos seguintes grupos: ésteres de ácido carboxílico, ésteres de sulfonato, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfonato, ésteres mono, di ou trifosfatos ou substituintes alquil quando apropriado. Tal como aqui descrito, é entendido por uma pessoa versada na técnica que um ou mais de tais substituintes podem ser utilizados para proporcionar um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para o uso como uma pró-droga.

[00543] Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais, os quais se destinam a ser incluídos no âmbito desta descrição. A referência a um composto de Fórmula (I) aqui é entendida para incluir a referência a seus sais, a menos que indicado de outra forma. O termo "sal(is)", tal como aqui utilizado, designa os sais formados com ácidos inorgânicos e/ou ácidos orgânicos, bem como sais básicos formados com bases inorgânicas e/ou orgânicas. Além disso, quando um composto de Fórmula (I) contém um grupo básico, tal como, mas não se limitando a, uma piridina ou imidazol, e uma unidade ácida, tal como, mas não limitada a, um ácido carboxílico, zwitterions ("sais internos") podem ser formados e estão incluídos no termo "sal(is)" tal como aqui utilizado.

[00544] O termo "sal(is) farmacologicamente aceitável", tal como aqui utilizado, significa aqueles sais dos compostos aqui descritos que são seguros e eficazes (isto é, não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) para uso em mamíferos e que possuem atividade biológica, embora outros sais também sejam úteis. Os sais dos compostos de Fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, por reação de um composto de Fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, ou estequiométrica, num meio tal como um em que o sal precipita ou num meio aquoso seguido de liofilização.

[00545] Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem um ou mais sais de grupos ácidos ou básicos presentes nos compostos aqui descritos. As concretizações de sais de adição de ácido incluem, mas não estão limitados a, um acetato, diacetato, fosfato ácido, ascorbato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, bitartarato, borato, butirato, cloreto, citrato, canforato, canforsulfonato, etanossulfonato, formato, fumarato, gentisinato, gluconato, glucoronato, glutamato, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, tricloridrato, iodidrato, isonicotinato, lactato, maleato, metanossulfonato, naftalenossulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, propionato, sacarato, salicilato,

succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato (também conhecido como tosilato), trifluoroacetato, sal do ácido trifluoroacético e outros semelhantes. Uma ou mais concretizações de sais de adição de ácidos incluem cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, tricloridrato, acetato, diacetato, trifluoroacetato, sal do ácido trifluoroacético e outros semelhantes. Mais concretizações particulares incluem um cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, trifluoroacetato, sal do ácido trifluoroacético e outros semelhantes.

[00546] Além disso, os ácidos que são geralmente considerados apropriados para a formação de sais farmacologicamente úteis a partir de compostos farmacêuticos básicos são discutidos, por exemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson et al, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; e em *The Orange Book* (ver, o site para *Food & Drug Administration*, Washington, DC). Estas divulgações são aqui incorporadas por referência.

[00547] Os sais básicos adequados incluem, mas não estão limitados a, alumínio, amônio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e sais de dietanolamina. Certos compostos aqui descritos também podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tais como, mas não limitadas a, dicitclo-hexilaminas, terc-butil aminas e semelhantes, e com diversos aminoácidos, tais como, mas não limitados a, arginina, lisina e semelhantes. Grupos básicos contendo nitrogênio podem ser quaternizados com agentes tais como halogenetos de alquil inferiores (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de metila, etila e butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, e dibutila), halogenetos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de

decila, laurila e estearila), haletos de aralquila (por exemplo, brometos de benzila e fenetila), e outros.

[00548] Todos estes sais ácidos e sais básicos destinam-se a ser sais farmacologicamente aceitáveis dentro do âmbito da presente descrição e todos esses sais de ácidos e de bases são considerados equivalentes às formas livres dos compostos correspondentes para os fins aqui descritos.

[00549] Os compostos de Fórmula I e as suas formas podem ainda existir na forma tautomérica. Todas estas formas tautoméricas estão aqui contempladas como parte da presente descrição.

[00550] Os compostos de Fórmula (I) podem conter centros assimétricos ou quirais e, por conseguinte, podem existir em diferentes formas estereoisoméricas. A presente descrição destina-se a incluir todas as formas estereoisoméricas dos compostos de Fórmula (I), bem como as suas misturas, incluindo misturas racêmicas.

[00551] Os compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem incluir um ou mais centros quirais e, como tal, podem existir como misturas racêmicas (R/S) ou como enantiômeros e diastereômeros substancialmente puros. Os compostos podem também existir como enantiômeros (R) ou (S) substancialmente puros (quando um centro quiral se encontra presente). Em uma concretização, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos são isômeros (S) e podem existir como composições de enantiômeros puros que compreendem substancialmente apenas o isômero (S). Em outra concretização, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos são isômeros (R) e podem existir como composições de enantiômeros puros que compreendem substancialmente apenas o isômero (R). Como um versado na técnica irá reconhecer, quando mais de um centro quiral estiver presente, os compostos de Fórmula (I) aqui descritos também podem incluir porções descritas como (R, R), (R, S), (S, R) ou (S, S) isômero, conforme definido pelas Recomendações de Nomenclatura da IUPAC.

[00552] Conforme aqui utilizado, o termo "substancialmente puro" refere-se a compostos que consistem substancialmente em um único isômero numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95%, em uma quantidade maior do que ou igual a 98%, em uma quantidade maior do que ou igual a 99%, ou numa quantidade igual a 100% do único isômero.

[00553] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I) é um enantiômero substancialmente puro (S) presente numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95%, em quantidade igual ou superior a 98%, em quantidade igual ou superior a 99%, ou em uma quantidade igual a 100%.

[00554] Em um aspecto, um composto de Fórmula (I) é um enantiômero substancialmente puro (R) presente numa quantidade maior ou igual a 90%, em uma quantidade maior do que ou igual a 92%, em uma quantidade maior do que ou igual a 95%, em quantidade igual ou superior a 98%, em quantidade igual ou superior a 99%, ou em uma quantidade igual a 100%.

[00555] Conforme aqui utilizado, um "racemato" é qualquer mistura de formas isométricas que não são "enantiomericamente puras", incluindo misturas, tais como, sem limitação, em uma proporção de cerca de 50/50, cerca de 60/40, cerca de 70/30, cerca de 80/20, cerca de 85/15 ou cerca de 90/10.

[00556] Além disso, a presente descrição abrange todos os isômeros geométricos e posicionais. Por exemplo, se um composto de Fórmula (I) incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto os isômeros cis e trans, bem como misturas, estão abrangidos no âmbito da presente descrição.

[00557] As misturas diastereoméricas podem ser separadas nos seus diastereômeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas por métodos bem conhecidos dos versados na técnica, tais

como, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiômeros podem ser separados através da utilização de coluna de HPLC quiral ou por outros métodos cromatográficos conhecidos dos versados na técnica.

[00558] Os enantiômeros podem também ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, auxiliar quiral tal como um álcool quiral ou cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando) os diastereômeros individuais para os enantiômeros puros correspondentes. Além disso, alguns dos compostos de Fórmula (I) podem ser atropisômeros (por exemplo, biarilos substituídos) e são considerados como parte da presente descrição.

[00559] Todas as formas de estereoisômeros (por exemplo, isômeros geométricos, isômeros ópticos, isômeros de posição e semelhantes) dos presentes compostos (incluindo os seus sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos e pró-fármacos transformados dos mesmos) transformadas que podem existir devido a carbonos assimétricos em vários substituintes, incluindo as formas enantioméricas (que podem existir mesmo na ausência de carbonos assimétricos), formas rotaméricas, atropisômeros, formas diastereoméricas e formas regioisoméricas estão contempladas no âmbito da presente descrição. Por exemplo, se um composto de Fórmula (I) incorpora uma ligação dupla ou um anel fundido, tanto o isômeros cis e trans, bem como suas misturas, estão abrangidos no âmbito da presente descrição. Além disso, por exemplo, todas as formas tautoméricas de ceto-enol e imina-enamina dos compostos são incluídas na presente descrição. Os estereoisômeros individuais dos compostos de Fórmula (I) aqui descritos podem, por exemplo, ser substancialmente livres de outros isômeros, ou podem estar presentes numa mistura racêmica, tal como descrito *supra*.

[00560] O uso dos termos "sal", "pró-fármaco" e "pró-droga transformada" destinam-se a aplicar-se igualmente aos sais, pró-fármacos e pró-fármacos transformados de todos os isotopólogos, estereoisômeros, racematos ou tautômeros contemplados dos compostos.

[00561] O termo "isotopólogo" refere-se a compostos isotopicamente enriquecidos que são idênticos aos aqui citados, com exceção do fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos descritos na presente invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor e cloro, tais como H^2 , H^3 , C^{13} , C^{14} , N^{15} , O^{18} , O^{17} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , Cl^{35} e Cl^{36} , respectivamente, cada um dos quais está também dentro do âmbito desta descrição.

[00562] Certos compostos isotopicamente enriquecidos aqui descritos (por exemplo, aqueles marcados com H^3 e C^{14}) são úteis em ensaios de distribuição de tecido de substrato e/ou composto. Isótopos tritiados (isto é, H^3) e carbono-14 (isto é, C^{14}) são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como o deutério (isto é, "enriquecido com deutério") pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumento na meia-vida *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzidos) e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Compostos isotopicamente enriquecidos de Fórmula (I) podem geralmente ser preparados utilizando procedimentos conhecidos por pessoas versadas na técnica ao substituir um reagente isotopicamente enriquecido apropriado por um reagente não isotopicamente enriquecido.

[00563] Quando os compostos são enriquecidos com deutério, a proporção de deutério-para-hidrogênio nos átomos deuterados da molécula excede substancialmente a proporção de ocorrência natural de deutério-para-hidrogênio.

[00564] Uma concretização aqui descrita pode incluir uma forma isotopóloga do composto de Fórmula (I), em que o isotopólogo é substituído em um ou mais membros de átomos do composto de Fórmula (I) com um ou mais átomos de deutério em vez de um ou mais átomos de hidrogênio.

[00565] Uma concretização aqui descrita pode incluir um composto de Fórmula (I) e as suas formas, em que um átomo de carbono pode ter de 1 a 3 átomos de hidrogênio, opcionalmente substituído com deutério.

[00566] Um ou mais compostos aqui descritos podem existir em formas não solvatadas bem como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e semelhantes, e a descrição aqui feita pretende abranger ambas as formas solvatadas e não solvatadas.

[00567] Conforme aqui utilizado, o termo "solvato" significa uma associação física de um composto aqui descrito com uma ou mais moléculas de solvente. Esta associação física envolve diferentes graus de ligação iônica e covalente, incluindo ligações de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo quando uma ou mais moléculas de solvente são incorporadas na rede cristalina do sólido cristalino. Tal como aqui utilizado, "solvato" inclui tanto em fase de solução e solvatos isoláveis. Exemplos não limitativos de solvatos adequados incluem etanolatos, metanolatos, e semelhantes.

[00568] Um ou mais compostos aqui descritos podem ser opcionalmente convertidos em um solvato. A preparação de solvatos é geralmente conhecida. Um processo típico, não limitativo, envolve a dissolução de um composto de uma quantidade desejada do

solvente desejado (orgânico ou água ou suas misturas) a uma temperatura superior à ambiente, e arrefecimento da solução a uma velocidade suficiente para formar cristais que depois são isolados por métodos padrão. Técnicas analíticas tais como, por exemplo, espectroscopia de infravermelho, mostram a presença do solvente (ou água) nos cristais como um solvato (ou hidrato).

[00569] Conforme aqui utilizado, o termo "hidrato" significa um solvato em que a molécula de solvente é a água.

[00570] As formas polimórfica cristalina e amorfas dos compostos de Fórmula (I), e dos sais, solvatos, ésteres e pró-fármacos dos compostos de Fórmula (I), adicionalmente destinam-se a ser incluídas no âmbito dos compostos aqui descritos.

USOS DOS COMPOSTOS

[00571] Os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumentam a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 são aqui descritos. Tais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua têm mostrado aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 usando os ensaios aqui descritos (ver seção de exemplo biológico, *infra*). Por conseguinte, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua têm utilidade como potenciadores para a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2.

[00572] Os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua para aumentar a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 são aqui descritos. Tais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua podem aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 utilizando, por exemplo, um ensaio de minigene SMN1. Por conseguinte, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua podem ter utilidade como potenciadores para a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1.

[00573] Em um aspecto, proporcionam-se aqui métodos para a modulação da inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNA transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, proporcionam-se aqui métodos para a modulação da inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNA transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que modula a expressão de um minigene SMN2 aqui descrito ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra concretização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, *infra*. A célula humana pode ser contatada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa concretização específica, a célula humana é de ou está em um ser humano. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA, sendo que SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa outra concretização, a célula humana é uma célula humana de um paciente humano SMA. Em certas concretizações, a célula humana é de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00574] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

Numa outra concretização, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a expressão de um minigene SMN2 descrito aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra concretização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, *infra*. A célula humana pode ser contatada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa concretização específica, a célula humana é de ou está em um ser humano. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA, sendo que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa outra concretização, a célula humana é uma célula humana de um paciente humano SMA. Em certas concretizações, a célula humana é de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00575] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNA transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNA transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de

Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra concretização específica, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNA transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que modula a expressão de um minigene SMN1 descrito na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. A célula humana pode ser contatada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa concretização específica, a célula humana é de ou está em um ser humano. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00576] Em concretizações específicas, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 e SMN2 em RNA transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. A célula humana pode ser contatada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa concretização específica, a célula humana é de ou está em um ser humano. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00577] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para a modulação da inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNA transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um

método para a modulação da inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNA transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que modula a expressão de um minigene SMN2 descrito aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra concretização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, *infra*. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00578] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a expressão de um minigene SMN2 descrito aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra concretização, o minigene é o minigene descrito no Exemplo Biológico 1, *infra*. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00579] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNA transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNA transcrito a partir do gene SMN1, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que modula a expressão de um minigene SMN1 descrito aqui ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização, o minigene é um minigene descrito nos Exemplos de Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00580] Em concretizações específicas, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 e SMN2 em RNA transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00581] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de Fórmula (I) que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo contatar uma célula humana com um composto de

Fórmula (I) que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2. A célula humana pode ser contatada com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, *in vitro* e/ou *in vivo*, por exemplo, em um animal não-humano ou num ser humano. Numa concretização específica, a célula humana é de ou está em um ser humano. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, a célula humana é de ou está em um paciente humano SMA, sendo que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa outra concretização, a célula humana é uma célula humana de um paciente humano SMA. Em certas concretizações, a célula humana é de uma linha celular, tal como GM03813, GM00232, GM09677, e/ou GM23240 (disponíveis no Instituto Coriell). Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00582] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 em, por exemplo, um ensaio baseado em células ou livre de células, tal como descrito nos Exemplos biológicos, *infra*. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a quantidade de proteína Smn, compreendendo a administração a um modelo animal não humano para a SMA de um composto de Fórmula (I) que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 em, por exemplo, um ensaio baseado em células ou livre de células.

[00583] Numa concretização, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene descrito aqui ou na Publicação Internacional No. descrito WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização específica, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene descrito nos Exemplos da Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Numa outra concretização específica, o composto de Fórmula (I) aumenta a expressão de um minigene descrito no Exemplo Biológico 1, *infra*. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00584] Numa concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Numa outra concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, aumentando assim a expressão de proteína Smn num indivíduo humano em necessidade. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00585] Numa concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2. Numa outra concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2, aumentando

assim a expressão da proteína Smn num indivíduo humano em necessidade. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00586] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrada ao indivíduo humano em uma composição farmacêutica compreendendo um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA, em que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00587] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma

quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 num ensaio descrito na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2011/0086833. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrada ao indivíduo humano em uma composição farmacêutica compreendendo um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00588] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um método para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN1 e SMN2 em RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 num ensaio(s) descrito na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Publicação do Pedido de Patente dos EUA No. 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos dessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrada ao indivíduo humano em uma composição farmacêutica compreendendo um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA, em que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos,

resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00589] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para aumentar a expressão de proteína Smn num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a expressão de proteína Smn num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para aumentar a expressão de proteína Smn num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo humano de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2. Em concretizações específicas, a quantidade eficaz do composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrada ao indivíduo humano em uma composição farmacêutica compreendendo um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os exemplos biológicos, *infra*), ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou Pedido de Patente US No. de publicação 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos desses publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00590] Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA. Numa outra concretização específica, o indivíduo humano é um paciente humano SMA, em que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção na cópia do gene

teleomérico SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00591] Em uma outra concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a preparação de um medicamento que aumenta a expressão de proteína Smn num indivíduo humano em necessidade. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Numa outra concretização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, o Exemplos Biológicos, *infra*) ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou pedido de patente US No. de publicação 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00592] Em outro aspecto, proporcionam-se aqui métodos para tratar a atrofia muscular espinhal (SMA), compreendendo a administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um transportador, excipiente

ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00593] Em uma outra concretização, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2, e um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, compreendendo a administração ao indivíduo de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que aumenta a inclusão de éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2, e um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Numa outra concretização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, o Exemplos Biológicos, *infra*) ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do pedido de patente dos EUA No. 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por

referência na sua totalidade. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00594] Em uma outra concretização, é aqui proporcionada a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua para a fabricação de um medicamento para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade. Numa concretização particular, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*). Numa outra concretização, o composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 como determinado num ensaio aqui descrito (ver, por exemplo, os Exemplos Biológicos, *infra*) ou na Publicação Internacional N° WO2009/151546 ou publicação do pedido de patente dos EUA No. 2011/0086833 (ver, por exemplo, os Exemplos nessas publicações), cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Numa concretização específica, o composto é um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00595] Em uma concretização de um método ou uso aqui fornecido, os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua são usados em combinação com um ou mais agentes adicionais. Um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua pode ser administrado a um indivíduo, ou contatado com uma célula antes, concorrentemente com, ou após a administração a um indivíduo, ou contatar a célula com um agente(s) adicional. Um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um agente(s) adicional pode ser administrado a um indivíduo, ou contatado com uma célula em uma única composição ou em composições diferentes. Em concretizações específicas, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua é usado em combinação com a substituição do gene de SMN1 (usando, por exemplo, vetores de entrega virais). Em outras concretizações específicas, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua é usado em combinação com a substituição de células usando células estaminais

diferenciadas SMN1^{+/+} e/ou SMN2^{+/+}. Em outras concretizações específicas, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua é usado em combinação com a substituição de células usando células estaminais diferenciadas SMN1^{+/+}. Em outras concretizações específicas, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua são usados em combinação com a substituição de células usando células estaminais diferenciadas SMN2^{+/+}. Numa outra concretização específica, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua são usados em combinação com aclarubicina. Numa outra concretização específica, um composto(s) de Fórmula (I) ou uma forma sua são usados em combinação com um ativador de transcrição, tais como inibidor de histona-desacetilase ("HDAC") (por exemplo, butiratos, ácido valpróico, e hidroxioureia), e estabilizadores de RNAm (por exemplo, inibidor de *decapping* de RNAm RG3039 da Repligen).

[00596] Numa concretização, é aqui proporcionada a utilização de compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua em combinação com a terapia de suporte, incluindo cuidados respiratórios, nutricionais ou de reabilitação.

[00597] Em certas concretizações, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (sozinho ou em combinação com um agente adicional) tem um efeito terapêutico e/ou um efeito benéfico. Numa concretização específica, o tratamento de SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (sozinho ou em combinação com um agente adicional) resulta em um, dois ou mais dos seguintes efeitos: (i) reduz ou melhora a gravidade da SMA; (ii) atrasa o início da SMA; (iii) inibe a progressão da SMA; (iv) reduz a hospitalização de um indivíduo; (v) reduz o tempo de internação de um indivíduo; (vi) aumenta a sobrevivência de um indivíduo; (vii) melhora a qualidade de vida de um indivíduo; (viii) reduz o número de sintomas associados com a SMA; (ix) reduz ou melhora a gravidade de um sintoma(s) associado com a SMA; (x) reduz a duração de um sintoma relacionado com a SMA; (xi) impede a recorrência de um sintoma

associado com SMA; (xii) inibe o desenvolvimento ou aparecimento de um sintoma da SMA; e/ou (xiii) inibe a progressão de um sintoma relacionado com a SMA.

[00598] Os sintomas da SMA incluem fraqueza muscular, tônus muscular, choro fraco, tosse fraca, fraqueza ou uma tendência para cair, dificuldade de sucção e deglutição, dificuldade respiratória, acúmulo de secreções nos pulmões ou garganta, punhos cerrados com mão suada, cintilação/vibração da língua, cabeça frequentemente inclinada para um lado, mesmo quando deitado, pernas que tendem a ser mais fracas do que os braços, pernas frequentemente assumindo uma posição de "pernas de rã", dificuldade de alimentação, maior suscetibilidade a infecções do trato respiratório, problemas intestinais/urinários, peso inferior ao normal, incapacidade de sentar-se sem apoio, incapacidade de caminhar, incapacidade de rastejar, e hipotonia, arreflexia e múltiplas contraturas congênitas (artrogripose) associadas com perda de células do corno anterior.

[00599] Numa concretização específica, o tratamento de SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta em um, dois ou mais dos seguintes efeitos: (i) uma redução na perda da força muscular; (ii) um aumento na força muscular; (iii) uma redução na atrofia muscular; (iv) uma redução na perda de função motora; (v) aumento de neurônios motores; (vi) a redução da perda de neurônios motores; (vii) a proteção de neurônios motores deficientes de SMN da degeneração; (ix) um aumento na função motora; (x) um aumento da função pulmonar; e/ou (XI) uma redução na perda de função pulmonar.

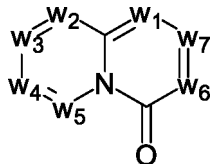
[00600] Em uma outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano ou uma criancinha humana para sentar-se. Numa outra

concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de se levantar sem ajuda. Numa outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de andar sem ajuda. Numa outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de correr sem ajuda. Numa outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de respirar sem ajuda. Numa outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de se virar durante o sono sem ajuda. Numa outra concretização, o tratamento da SMA com um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua (por si só ou em combinação com um agente adicional) resulta na capacidade funcional ou ajuda a manter a capacidade funcional de um bebê humano, uma criancinha humana, uma criança humana ou um adulto humano de engolir sem ajuda.

[00601] Em certas concretizações, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou

SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e as sondas de SMN, tais como o SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot*, para determinar se um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir de um gene SMN1 e/ou SMN2. Em algumas concretizações, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e sondas de SMN, tais como o SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo, *Northern blot* ou *Southern blot*, ou um farmacêutico ou kit de ensaio como descrito *infra*, para monitorar as respostas dos pacientes a um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua.

[00602] Em uma concretização, um composto de Fórmula (I):



(I)

ou uma forma sua é usado como aqui descrito, sendo que:

w_1 e w_5 são independentemente C- R_a ou N;

w_2 é C- R_b ou N;

w_3 , w_4 e w_7 são independentemente C- R_1 , C- R_2 , C- R_a ou N;

w_6 é C- R_1 , C- R_2 , C- R_c ou N;

sendo que um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C- R_1 e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C- R_2 , desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; e,

sendo que qualquer um, dois ou três de w_1 , w_2 , w_3 , w_4 , w_5 , w_6 e w_7 podem opcionalmente ser N;

R₁ é C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino, (amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino, (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino, [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino, amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi, amino-C₂₋₈alquenil, C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquenil,

(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquenil, amino-C₂₋₈alquinil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₂₋₈alquinil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₂₋₈alquinil, halo-C₁₋₈alquil-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (halo-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino, hidroxil-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alcoxi,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alcoxi,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 [(hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil)
 amino, heterociclil, heterociclil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alcoxi, heterociclil-amino,
 (heterociclil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 heterociclil-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (heterociclil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino-C₁₋₈alquil,
 heterociclil-oxi, heterociclil-carbonil,
 heterociclil-carbonil-oxi, C₃₋₁₄cicloalquil,
 aril-C₁₋₈alquil-amino, (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (aril-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,

aril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
 (aril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil, heteroaril,
 heteroaril-C₁₋₈alquil, heteroaril-C₁₋₈alcoxi,
 heteroaril-amino, heteroaril-C₁₋₈alquil-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino,
 heteroaril-C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil ou
 (heteroaril-C₁₋₈alquil)(C₁₋₈alquil)amino-C₁₋₈alquil;

sendo que, cada instância de heterociclil,
 C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente
 substituída com um, dois ou três substituintes R₃ e
 opcionalmente, com um substituinte adicional R₄; ou,

sendo que, cada instância de heterociclil,
 C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heteroaril é opcionalmente
 substituída com um, dois, três ou quatro substituintes
 R₃;

R₂ é aril, aril-amino, aril-amino-carbonil,
 heterociclil, heteroaril ou heteroaril-amino;

sendo que, cada instância de aril, heterociclil e
 heteroaril é opcionalmente substituída com um, dois ou
 três substituintes R₆ e opcionalmente, com um
 substituinte adicional R₇;

R_a é, em cada instância, independentemente selecionado
 a partir de hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;

R_b é hidrogênio, halogênio, C₁₋₈alquil ou C₁₋₈alcoxi;

R₃ é, em cada instância, independentemente selecionado
 a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil,
 halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi,

halo-C₁₋₈alcoxi, C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino, C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil, amino-C₁₋₈alquil-amino,
 C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino,
 (C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 [(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
 (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
 C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino,
 hidroxil-C₁₋₈alquil, hidroxil-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
 hidroxil-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxil-C₁₋₈alquil)₂-amino ou
 (hidroxil-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino;

R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil,
 C₃₋₁₄cicloalquil-amino, aril-C₁₋₈alquil,
 aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil, aril-sulfoniloxil-C₁₋₈alquil,
 heterociclil ou heterociclil-C₁₋₈alquil; sendo que, cada
 instância de C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heterociclil é
 opcionalmente substituída com um, dois ou três
 substituintes R₅;

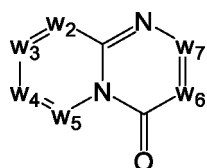
R₅ é, em cada instância, independentemente selecionado
 a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro,
 C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,
 amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou
 C₁₋₈alquil-tio;

R₆ é, em cada instância, independentemente selecionado
 a partir de halogênio, hidroxil, ciano, nitro,
 C₁₋₈alquil, C₂₋₈alquênil, halo-C₁₋₈alquil,

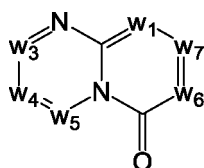
hidroxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,
 C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino,
 (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; e,

R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril,
 heterociclil ou heteroaril.

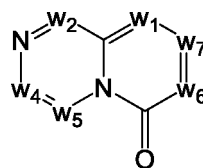
[00603] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso de um composto selecionado a partir de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) ou Fórmula (XIV):



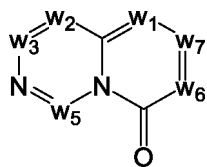
(II),



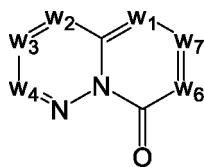
(III),



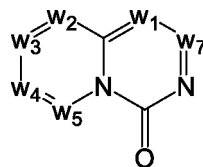
(IV),



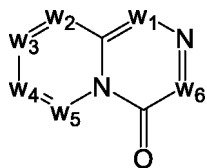
(V),



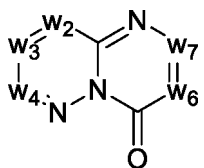
(VI),



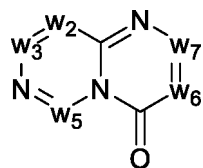
(VII),



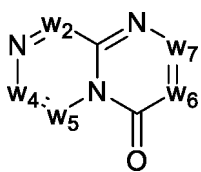
(VIII),



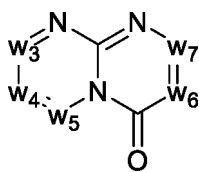
(IX),



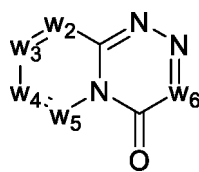
(X),



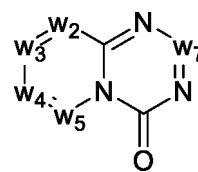
(XI),



(XII),



(XIII) ou



(XIV)

ou uma forma sua.

[00604] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00605] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00606] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00607] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00608] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (II), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00609] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (II), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00610] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (II), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00611] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (II), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00612] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (III), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00613] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (III), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_1 , w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00614] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (III), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00615] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (III), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00616] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IV), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00617] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IV), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 e w_5 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00618] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (V), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00619] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (V), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00620] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (VI), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00621] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VI), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00622] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VI), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 e w_3 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00623] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VI), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 e w_3 são independentemente C-R_a ou N, w_2 é C-R_b ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00624] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VII), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_1 , w_3 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00625] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VII), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_1 , w_3 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00626] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VIII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_1 , w_4 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00627] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VIII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_1 , w_4 e w_5 são C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00628] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IX), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00629] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IX), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N e w_2 é C-R_b ou N.

[00630] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IX), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N, w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00631] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IX), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N, w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00632] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (X), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00633] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (X), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00634] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XI), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N, w_5 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00635] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XI), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N, w_5 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00636] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂ e w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00637] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁ e w_4 , w_5 e w_7 são independentemente C-R_a ou N.

[00638] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XII), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00639] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XII), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

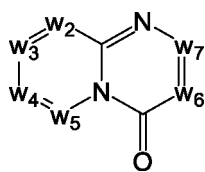
[00640] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIII), w_3 é C-R₁, w_6 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

[00641] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XIII), w_3 é C-R₂, w_6 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_4 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

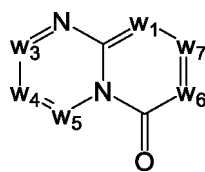
[00642] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIV), w_4 é C-R₁, w_7 é C-R₂, w_2 é C-R_b ou N e w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

[00643] Em uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XIV), w_4 é C-R₂, w_7 é C-R₁, w_2 é C-R_b ou N e w_3 e w_5 são independentemente C-R_a ou N.

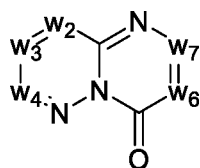
[00644] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto selecionado a partir de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) ou Fórmula (XII):



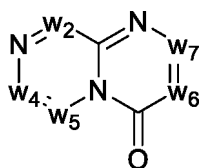
(II),



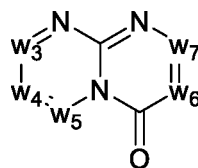
(III),



(IX),



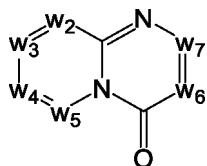
(XI), ou



(XII)

ou uma forma sua.

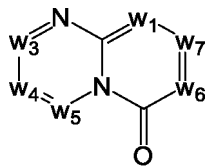
[00645] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (II):



(II)

[00646] ou uma forma sua.

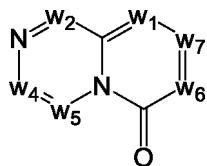
[00647] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (III):



(III)

[00648] ou uma forma sua.

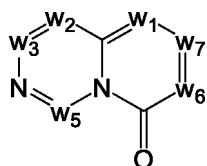
[00649] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (IV):



(IV)

ou uma forma sua.

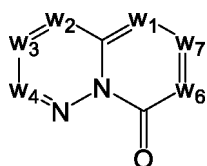
[00650] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (V):



(V)

ou uma forma sua.

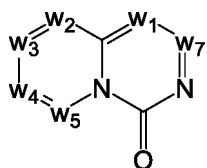
[00651] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (VI):



(VI)

ou uma forma sua.

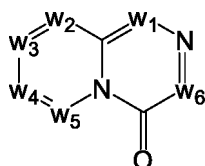
[00652] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (VII):



(VII)

ou uma forma sua.

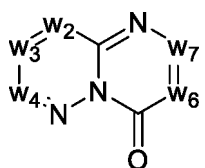
[00653] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (VIII):



(VIII)

ou uma forma sua.

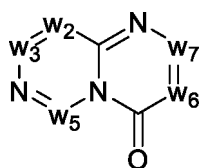
[00654] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (IX):



(IX)

ou uma forma sua.

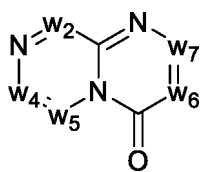
[00655] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (X):



(X)

ou uma forma sua.

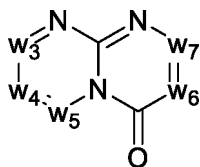
[00656] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (XI):



(XI)

ou uma forma sua.

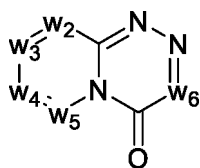
[00657] Uma outra concretização do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (XII):



(XII)

ou uma forma sua.

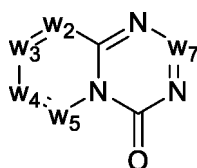
[00658] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (XIII):



(XIII)

ou uma forma sua.

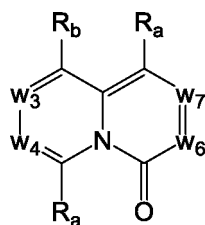
[00659] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (XIV):



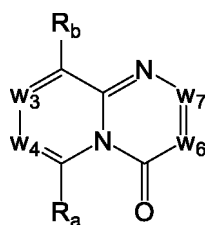
(XIV)

ou uma forma sua.

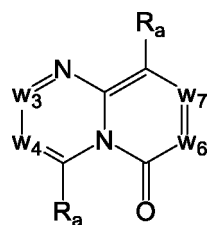
[00660] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII), Fórmula (IX), Fórmula (X), Fórmula (XI), Fórmula (XII), Fórmula (XIII) ou Fórmula (XIV) é o uso de um composto selecionado a partir de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (VIa), Fórmula (VIIa), Fórmula (VIIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (Xa), Fórmula (XIa), Fórmula (XIIa), Fórmula (XIIIa) ou Fórmula (XIVa), respectivamente:



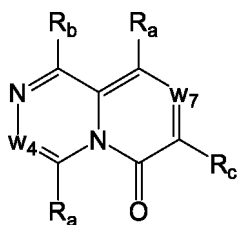
(Ia),



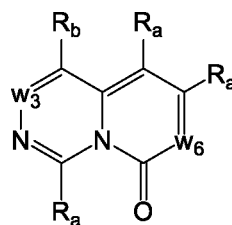
(IIa),



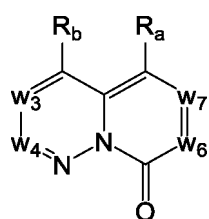
(IIIa),



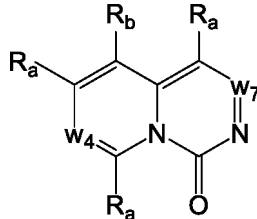
(IVa),



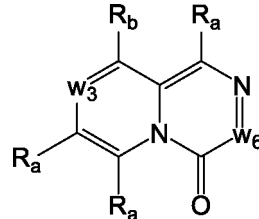
(Va),



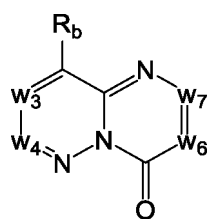
(VIa)



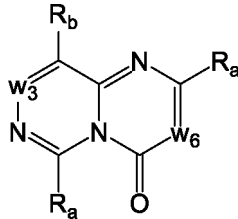
(VIIa),



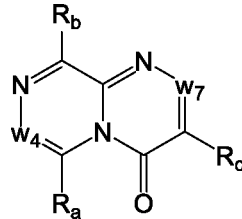
(VIIIa),



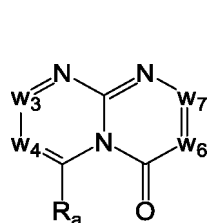
(IXa),



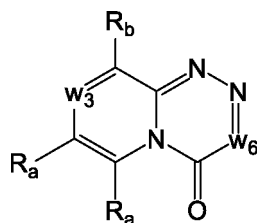
(Xa),



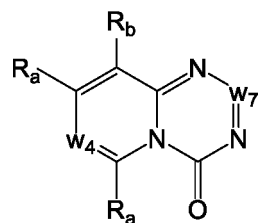
(XIa),



(XIIa),



(XIIIa), ou



(XIVa)

ou uma forma sua.

[00661] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00662] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00663] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00664] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IVa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00665] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (Va), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00666] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00667] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00668] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIIa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00669] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

[00670] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (Xa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00671] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

[00672] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa), um de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₁ e um outro de w_3 , w_4 , w_6 e w_7 é C-R₂, desde que,

quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁ e w_4 e w_7 são independentemente C-R_a ou N; ou,

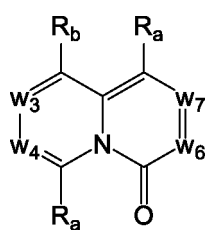
quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N; ou,

quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁ e w_3 é C-R_a ou N e w_6 é C-R_c ou N.

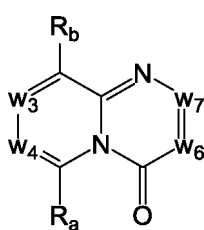
[00673] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIIa), um de w_3 e w_6 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_3 é C-R₁, então w_6 é C-R₂; ou, quando w_3 é C-R₂, então w_6 é C-R₁.

[00674] Em uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIVa), um de w_4 e w_7 é C-R₁ e o outro é C-R₂, desde que, quando w_4 é C-R₁, então w_7 é C-R₂; ou, quando w_4 é C-R₂, então w_7 é C-R₁.

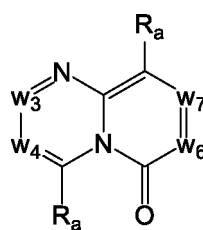
[00675] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IX), Fórmula (XI) ou Fórmula (XII) é o uso do composto selecionado a partir de Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (IIIa), Fórmula (IXa), Fórmula (XIa) ou Fórmula (XIIa), respectivamente:



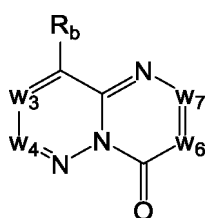
(Ia),



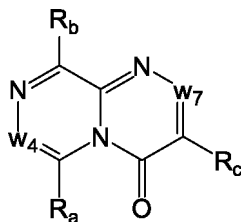
(IIa),



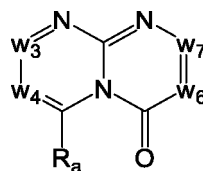
(IIIa),



(IXa),



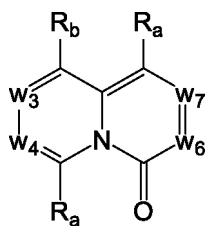
(XIa), ou



(XIIa)

ou uma forma sua.

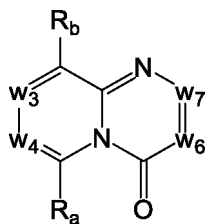
[00676] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (I) é o uso do composto de Fórmula (Ia):



(Ia)

ou uma forma sua.

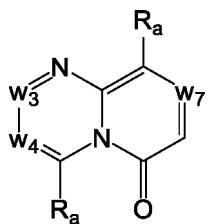
[00677] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (II) é o uso do composto de Fórmula (IIa):



(IIa)

ou uma forma sua.

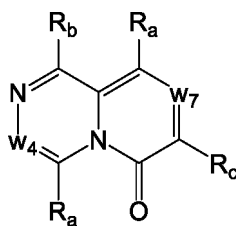
[00678] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (III) é o uso do composto de Fórmula (IIIa):



(IIIa)

ou uma forma sua.

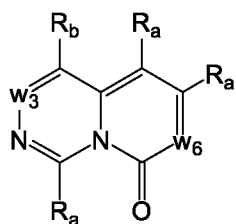
[00679] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IV) é o uso do composto de Fórmula (IVa):



(IVa)

ou uma forma sua.

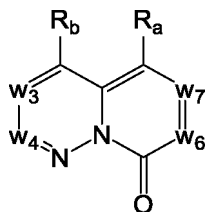
[00680] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (V) é o uso do composto de Fórmula (Va):



(Va)

ou uma forma sua.

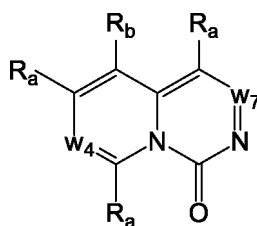
[00681] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VI) é o uso do composto de Fórmula (VIa):



(VIa)

ou uma forma sua.

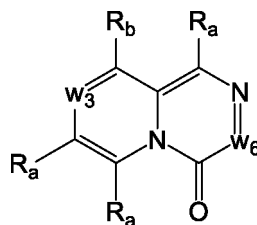
[00682] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VII) é o uso do composto de Fórmula (VIIa):



(VIIa)

ou uma forma sua.

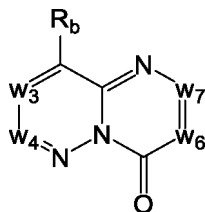
[00683] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (VIII) é o uso do composto de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

ou uma forma sua.

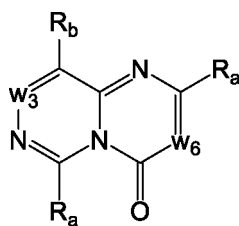
[00684] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (IX) é o uso do composto de Fórmula (IXa):



(IXa)

ou uma forma sua.

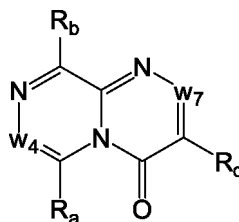
[00685] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (X) é o uso do composto de Fórmula (Xa):



(Xa)

ou uma forma sua.

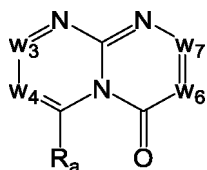
[00686] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XI) é o uso do composto de Fórmula (XIa):



(XIa)

ou uma forma sua.

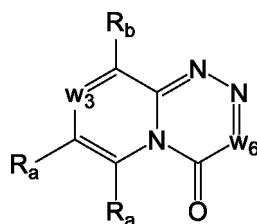
[00687] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XII) é o uso do composto de Fórmula (XIIa):



(XIIa)

ou uma forma sua.

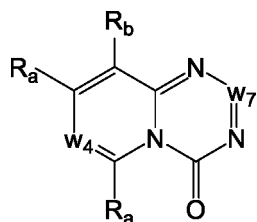
[00688] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XIII) é o uso do composto de Fórmula (XIIIa):



(XIIIa)

ou uma forma sua.

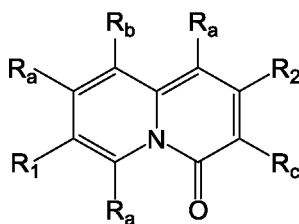
[00689] Uma outra concretização do uso do composto de Fórmula (XIV) é o uso do composto de Fórmula (XIVa):



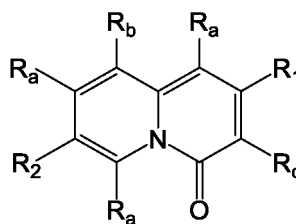
(XIVa)

ou uma forma sua.

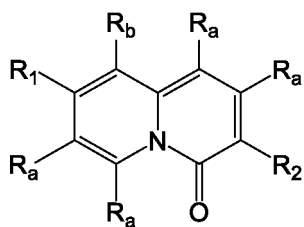
[00690] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia) é o uso de um composto de Fórmula (Ia1), Fórmula (Ia2), Fórmula (Ia3) ou Fórmula (Ia4):



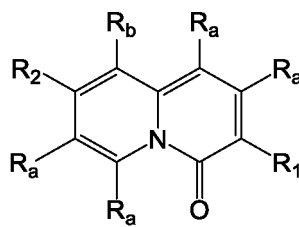
(Ia1),



(Ia2),



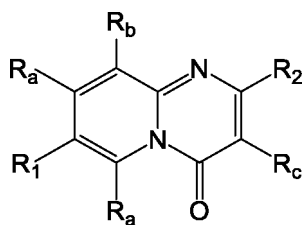
(Ia3) ou



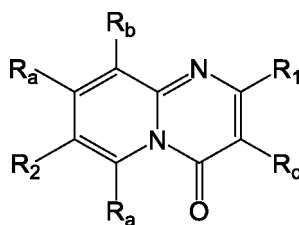
(Ia4)

ou uma forma sua.

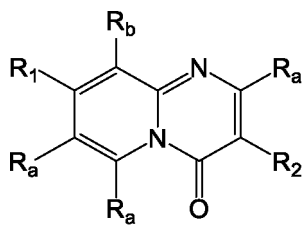
[00691] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIa1), Fórmula (IIa2), Fórmula (IIa3) ou Fórmula (IIa4):



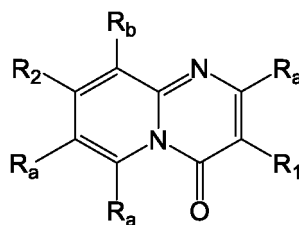
(IIa1),



(IIa2),



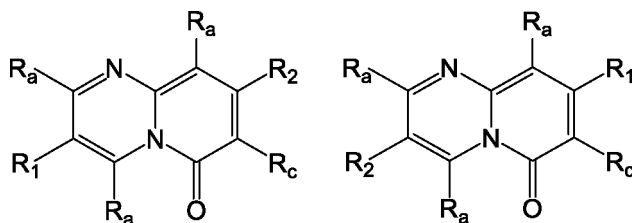
(IIa3) ou



(IIa4)

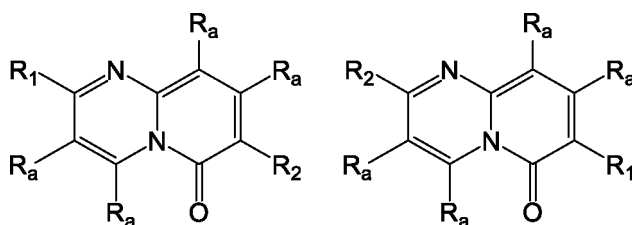
ou uma forma sua.

[00692] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso de um composto de Fórmula (IIIa1), Fórmula (IIIa2), Fórmula (IIIa3) ou Fórmula (IIIa4):



(IIIa1),

(IIIa2),

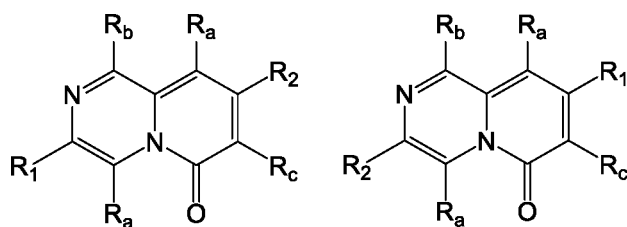


(IIIa3) ou

(IIIa4)

ou uma forma sua.

[00693] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso de um composto de Fórmula (IVa1) ou Fórmula (IVa2):

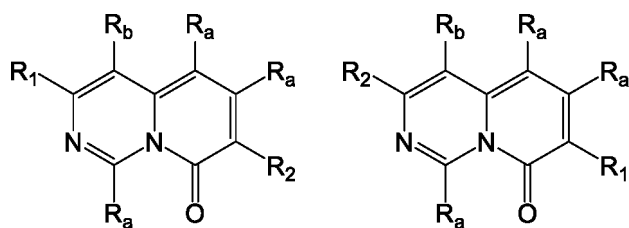


(IVa1) ou

(IVa2)

ou uma forma sua.

[00694] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso de um composto de Fórmula (Va1) ou Fórmula (Va2):

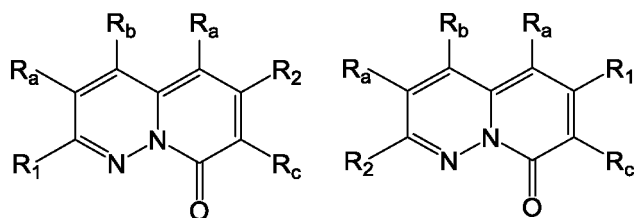


(Va1) ou

(Va2)

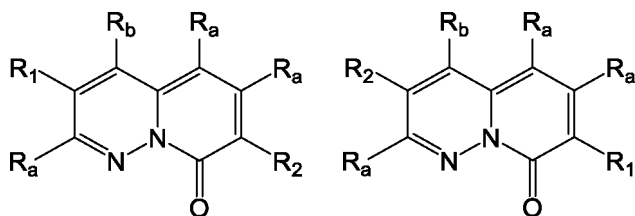
ou uma forma sua.

[00695] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIa1), Fórmula (VIa2), Fórmula (VIa3) ou Fórmula (VIa2):



(VIa1),

(VIa2),

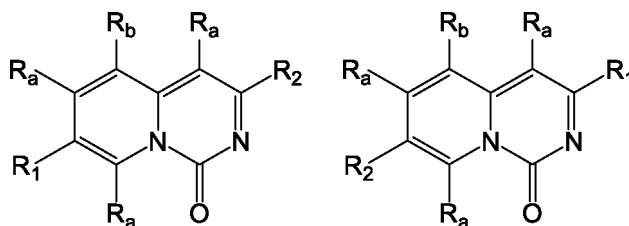


(VIa3) ou

(VIa4)

ou uma forma sua.

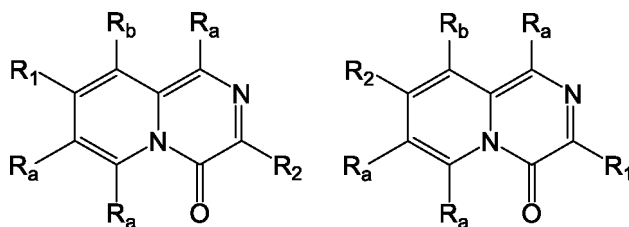
[00696] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIa1) ou Fórmula (VIIa2):



(VIIa1) ou (VIIa2)

ou uma forma sua.

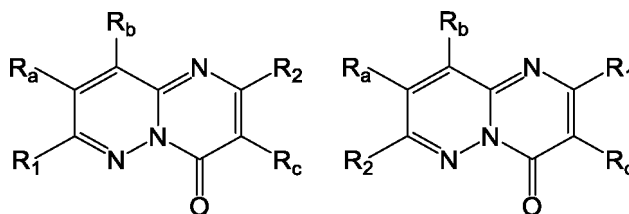
[00697] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso de um composto de Fórmula (VIIIa1) ou Fórmula (VIIIa2):



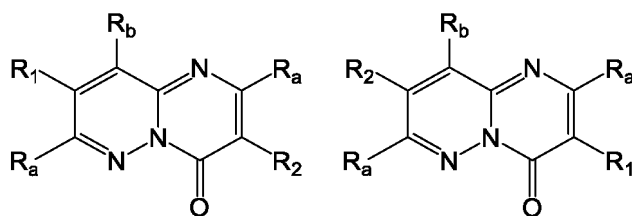
(VIIIa1) ou (VIIIa2)

ou uma forma sua.

[00698] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso de um composto de Fórmula (IXa1), Fórmula (IXa2), Fórmula (IXa3) ou Fórmula (IXa4):



(IXa1), (IXa2),

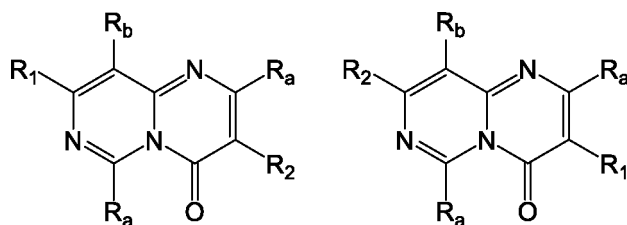


(IXa3) ou

(IXa4)

ou uma forma sua.

[00699] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso de um composto de Fórmula (Xa1) ou Fórmula (Xa2):

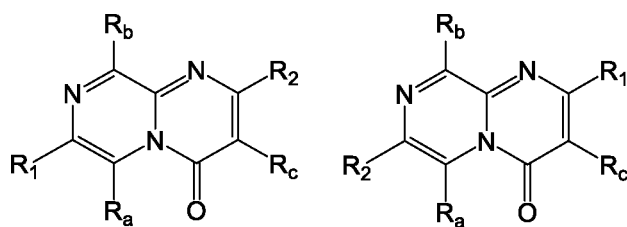


(Xa1) ou

(Xa2)

ou uma forma sua.

[00700] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIa1) ou Fórmula (XIa2):

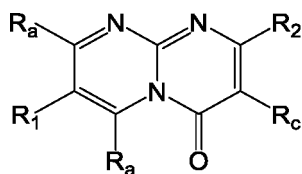


(XIa1) ou

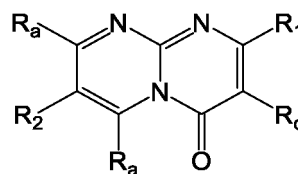
(XIa2)

ou uma forma sua.

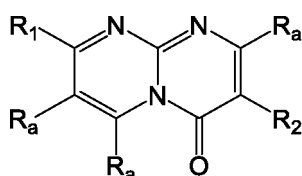
[00701] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIIa1), Fórmula (XIIa2), Fórmula (XIIa3) ou Fórmula (XIIa4):



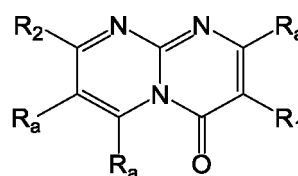
(XIIa1),



(XIIa2),



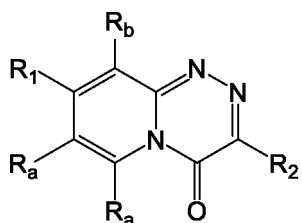
(XIIa3) ou



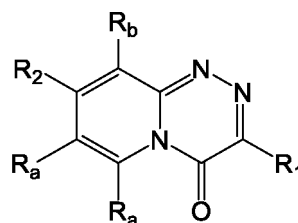
(XIIa4)

ou uma forma sua.

[00702] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIIa) é o uso de um composto de Fórmula (XIIIa1) ou Fórmula (XIIIa2):



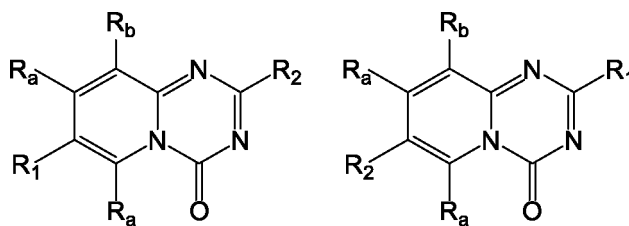
(XIIIa1) ou



(XIIIa2)

ou uma forma sua.

[00703] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIVa) é o uso de um composto de Fórmula (XIVa1) ou Fórmula (XIVa2):

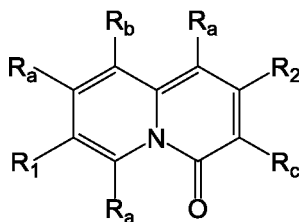


(XIVa1) ou

(XIVa2)

ou uma forma sua.

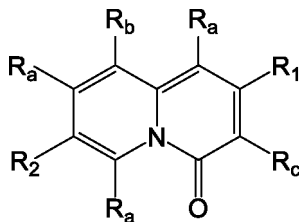
[00704] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia) é o uso do composto de Fórmula (Ia1):



(Ia1)

ou uma forma sua.

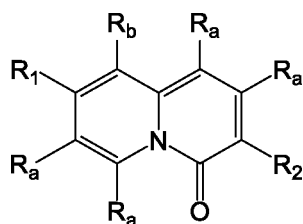
[00705] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia) é o uso do composto de Fórmula (Ia2):



(Ia2)

ou uma forma sua.

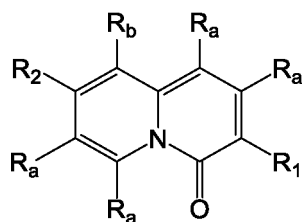
[00706] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia) é o uso do composto de Fórmula (Ia3):



(Ia3)

[00707] ou uma forma sua.

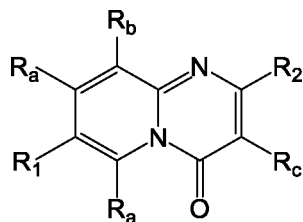
[00708] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Ia) é o uso do composto de Fórmula (Ia4):



(Ia4)

ou uma forma sua.

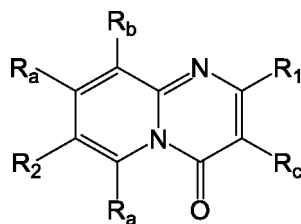
[00709] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso do composto de Fórmula (IIa1):



(IIa1)

ou uma forma sua.

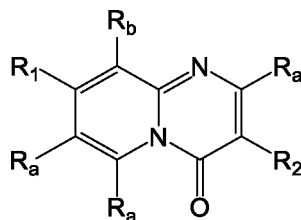
[00710] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso do composto de Fórmula (IIa2):



(IIa2)

ou uma forma sua.

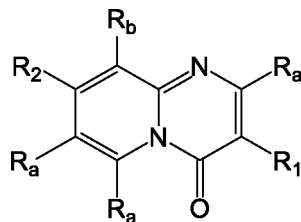
[00711] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso do composto de Fórmula (IIa3):



(IIa3)

ou uma forma sua.

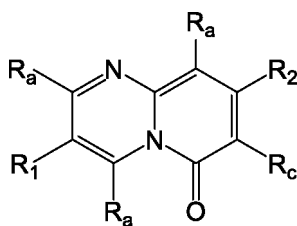
[00712] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIa) é o uso do composto de Fórmula (IIa4):



(IIa4)

ou uma forma sua.

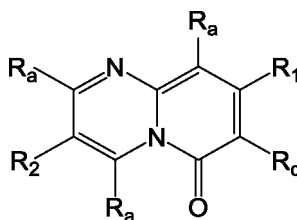
[00713] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso do composto de Fórmula (IIIa1):



(IIIa1)

ou uma forma sua.

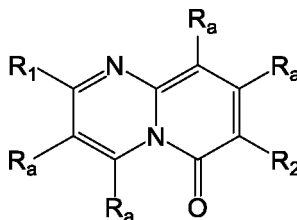
[00714] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso do composto de Fórmula (IIIa2):



(IIIa2)

ou uma forma sua.

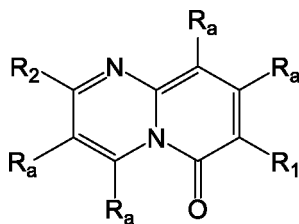
[00715] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso do composto de Fórmula (IIIa3):



(IIIa3)

ou uma forma sua.

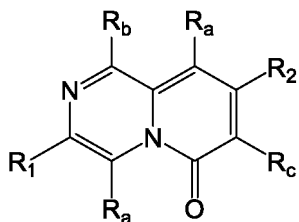
[00716] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IIIa) é o uso do composto de Fórmula (IIIa4):



(IIIa4)

[00717] ou uma forma sua.

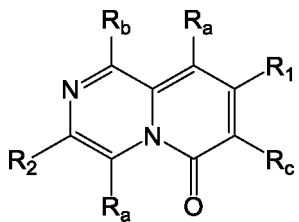
[00718] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso do composto de Fórmula (IVa1):



(IVa1)

ou uma forma sua.

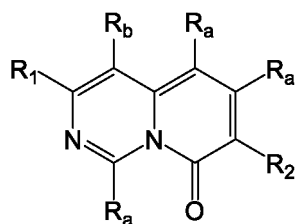
[00719] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IVa) é o uso do composto de Fórmula (IVa2):



(IVa2)

ou uma forma sua.

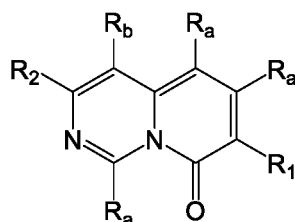
[00720] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso do composto de Fórmula (Va1):



(Va1)

ou uma forma sua.

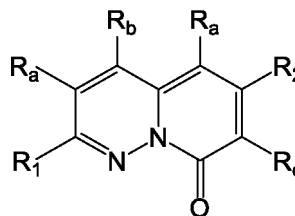
[00721] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Va) é o uso do composto de Fórmula (Va2):



(Va2)

[00722] ou uma forma sua.

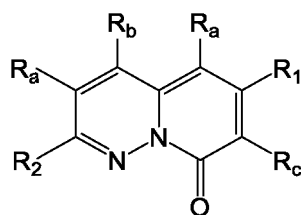
[00723] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso do composto de Fórmula (VIa1):



(VIa1)

ou uma forma sua.

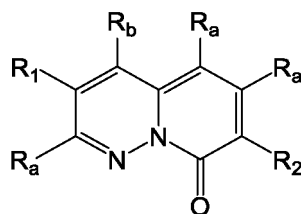
[00724] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso do composto de Fórmula (VIa2):



(VIa2)

ou uma forma sua.

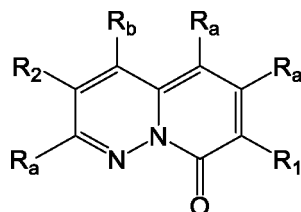
[00725] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso do composto de Fórmula (VIa3):



(VIa3)

ou uma forma sua.

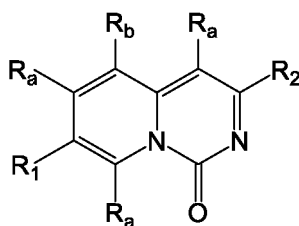
[00726] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIa) é o uso do composto de Fórmula (VIa4):



(VIa4)

ou uma forma sua.

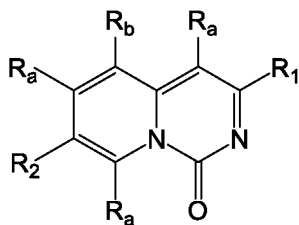
[00727] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso do composto de Fórmula (VIIa1):



(VIIa1)

ou uma forma sua.

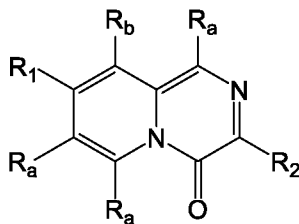
[00728] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIa) é o uso do composto de Fórmula (VIIa2):



(VIIa2)

ou uma forma sua.

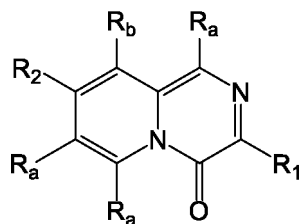
[00729] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso do composto de Fórmula (VIIIa1):



(VIIIa1)

ou uma forma sua.

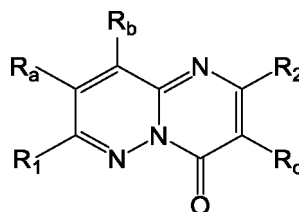
[00730] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (VIIIa) é o uso do composto de Fórmula (VIIIa2):



(VIIIa2)

ou uma forma sua.

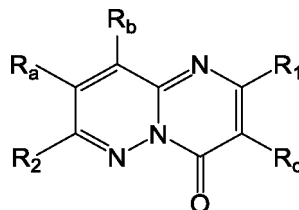
[00731] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso do composto de Fórmula (IXa1):



(IXa1)

ou uma forma sua.

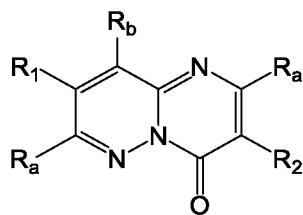
[00732] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso do composto de Fórmula (IXa2):



(IXa2)

ou uma forma sua.

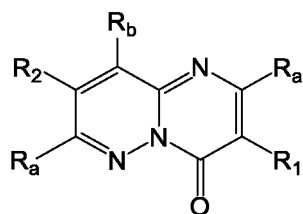
[00733] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso do composto de Fórmula (IXa3):



(IXa3)

ou uma forma sua.

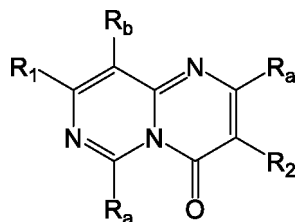
[00734] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (IXa) é o uso do composto de Fórmula (IXa4):



(IXa4)

ou uma forma sua.

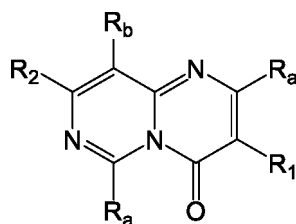
[00735] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso do composto de Fórmula (Xa1):



(Xa1)

ou uma forma sua.

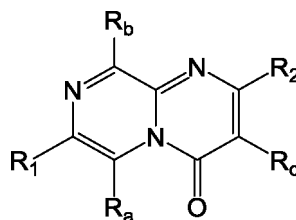
[00736] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (Xa) é o uso do composto de Fórmula (Xa2):



(Xa2)

ou uma forma sua.

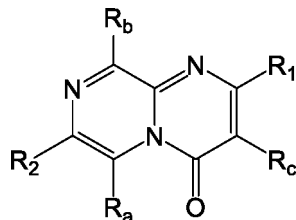
[00737] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso do composto de Fórmula (XIa1):



(XIa1)

ou uma forma sua.

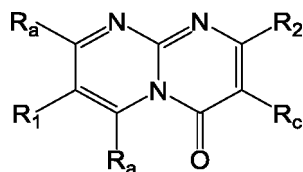
[00738] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIa) é o uso do composto de Fórmula (XIa2):



(XIa2)

ou uma forma sua.

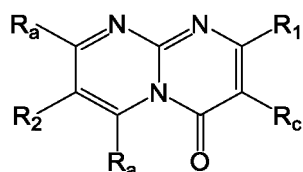
[00739] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIa1):



(XIIa1)

ou uma forma sua.

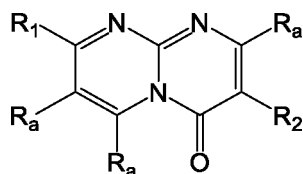
[00740] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIa2):



(XIIa2)

ou uma forma sua.

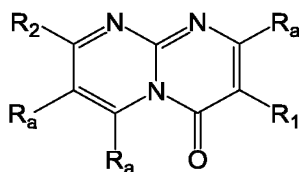
[00741] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIa3):



(XIIa3)

ou uma forma sua.

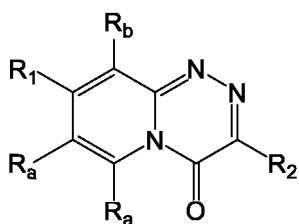
[00742] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIa4):



(XIIa4)

ou uma forma sua.

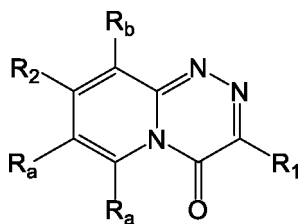
[00743] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIIa1):



(XIIIa1)

ou uma forma sua.

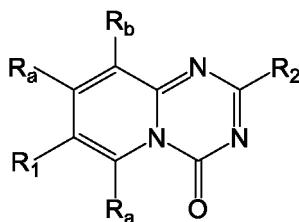
[00744] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIIIa) é o uso do composto de Fórmula (XIIIa2):



(XIIIa2)

ou uma forma sua.

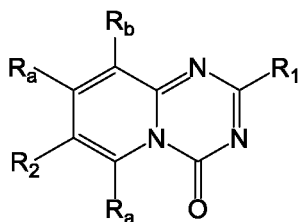
[00745] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIVa) é o uso do composto de Fórmula (XIVa1):



(XIVa1)

ou uma forma sua.

[00746] Uma concretização do uso do composto de Fórmula (XIVa) é o uso do composto de Fórmula (XIVa2):



(XIVa2)

ou uma forma sua.

POPULAÇÃO DE PACIENTES

[00747] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo que sofre de SMA. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrado a um indivíduo com predisposição para, ou suscetível a SMA. Numa concretização específica, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo humano que tem a SMA, em que a SMA é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando em uma perda de função do gene SMN1. Em certas concretizações, o indivíduo humano é genotipado antes da

administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, para determinar se o indivíduo tem uma mutação de inativação ou deleção na cópia telomérica do gene SMN1 em ambos os cromossomos, o que resulta em uma perda de função do gene SMN1. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou a composição farmacêutica é administrada a um indivíduo com SMA do Tipo 0. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente com SMA do Tipo 1. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente com SMA Tipo 2. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo com SMA Tipo 3. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo com SMA Tipo 4. Em certas concretizações, o indivíduo humano é um paciente SMA.

[00748] Em certas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo que irá ou pode se beneficiar da maior inclusão de éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2. Em concretizações específicas, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um indivíduo que seja ou possa se beneficiar de um aumento da expressão da proteína Smn.

[00749] Em certas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um ser humano que tem uma idade no intervalo de entre cerca de 0 meses a cerca de 6 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 12 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 18 meses de idade, a partir de cerca de 18 a cerca de 36 meses de idade, a partir de cerca de 1 a cerca de 5 anos de idade, a partir de cerca de 5 a cerca de 10 anos de idade, a partir de

cerca de 10 a cerca de 15 anos de idade, a partir de cerca de 15 a cerca de 20 anos de idade, a partir de cerca de 20 a cerca de 25 anos de idade, a partir de cerca de 25 a cerca de 30 anos de idade, a partir de cerca de 30 a cerca de 35 anos de idade, a partir de cerca de 35 a cerca de 40 anos de idade, a partir de cerca de 40 a cerca de 45 anos de idade, a partir de cerca de 45 a cerca de 50 anos de idade, a partir de cerca de 50 a cerca de 55 anos de idade, a partir de cerca de 55 a cerca de 60 anos de idade, a partir de cerca de 60 a cerca de 65 anos de idade, a partir de cerca de 65 a cerca de 70 anos de idade, desde cerca de 70 a cerca de 75 anos de idade, a partir de cerca de 75 a cerca de 80 anos de idade, a partir de cerca de 80 a cerca de 85 anos de idade, a partir de cerca de 85 a cerca de 90 anos de idade, a partir de cerca de 90 a cerca de 95 anos de idade ou de cerca de 95 a cerca de 100 anos de idade.

[00750] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um bebê humano. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a uma criança humana. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a uma criança humana. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um ser humano adulto. Em ainda outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um ser humano idoso.

[00751] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de

desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA.

[00752] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua, é administrada a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras concretizações, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente SMA para impedir o avanço de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou uma composição farmacêutica sua é administrada a um paciente SMA para tratar ou melhorar a SMA.

[00753] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo que sofre de SMA. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é administrado a um indivíduo com predisposição para, ou suscetível a SMA. Numa concretização específica, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo humano que tem a SMA, sendo que é a SMA causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando em uma perda de função do gene SMN1. Em certas concretizações, o indivíduo humano é genotipado antes da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do

mesmo, para determinar se o indivíduo tem uma mutação de inativação ou deleção na cópia telomérica do gene SMN1 em ambos os cromossomos, o que resulta em uma perda de função do gene SMN1. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo com SMA do tipo 0. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um paciente com SMA do tipo 1. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um paciente com SMA do tipo 2. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo com SMA do tipo 3. Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo com SMA do Tipo 4. Em certas concretizações, o indivíduo humano é um paciente SMA.

[00754] Em certas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo que irá ou pode se beneficiar da maior inclusão de éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2. Em concretizações específicas, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um indivíduo que irá ou pode se beneficiar de um aumento da expressão da proteína Smn.

[00755] Em certas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano que tem uma idade no intervalo de entre cerca de 0 meses a cerca de 6 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 12 meses de idade, a partir de cerca de 6 a cerca de 18 meses de idade, a partir de cerca de 18 a cerca de 36 meses de idade, a partir de cerca de 1 a cerca de 5 anos de idade, a partir de cerca de 5 a cerca de 10 anos de idade, a partir de cerca de 10 a cerca de 15 anos de idade, a partir de cerca de 15 a cerca de 20 anos de idade, a partir de cerca de 20 a cerca de 25 anos de

idade, a partir de cerca de 25 a cerca de 30 anos de idade, a partir de cerca de 30 a cerca de 35 anos de idade, a partir de cerca de 35 a cerca de 40 anos de idade, a partir de cerca de 40 a cerca de 45 anos de idade, a partir de cerca de 45 a cerca de 50 anos de idade, a partir de cerca de 50 a cerca de 55 anos de idade, a partir de cerca de 55 a cerca de 60 anos de idade, a partir de cerca de 60 a cerca de 65 anos de idade, a partir de cerca de 65 a cerca de 70 anos de idade, a partir de cerca de 70 a cerca de 75 anos de idade, a partir de cerca de 75 a cerca de 80 anos de idade, a partir de cerca de 80 a cerca de 85 anos de idade, a partir de cerca de 85 a cerca de 90 anos de idade, a partir de cerca de 90 a cerca de 95 anos de idade ou a partir de cerca de 95 a cerca de 100 anos de idade.

[00756] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um bebê humano. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a uma criancinha humana. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo é administrado a uma criança humana. Em outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano adulto. Em ainda outras concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um ser humano idoso.

[00757] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo é administrado a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrada a um

paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA. Em outras concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo, é administrada a um paciente para prevenir o aparecimento de SMA num paciente em risco de desenvolvimento de SMA.

[00758] Em algumas concretizações, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo, é administrada a um paciente SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrada a um paciente SMA para tratar ou melhorar a SMA. Em outras concretizações, uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou um medicamento do mesmo, é administrada a um paciente SMA para impedir o avanço da SMA. Em outras concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou de um medicamento do mesmo, é administrada a um paciente de SMA para tratar ou melhorar a SMA.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

[00759] Quando administrado a um paciente, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua é de preferência administrado como um componente de uma composição que compreende opcionalmente um transportador, excipiente ou diluente farmacologicamente aceitável. A composição pode ser administrada por via oral, ou por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção bolus, por absorção através de revestimentos mucocutâneas ou epiteliais (por exemplo, mucosa oral, retal e da mucosa intestinal) e podem ser administrados em conjunto com outro agente biologicamente ativo. A administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de entrega são conhecidos, por exemplo, encapsulamento em lipossomos, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, e podem ser utilizados para administrar o composto.

[00760] Os métodos de administração incluem, mas não estão limitados a aplicação parentérica, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou topicamente, particularmente orelhas, nariz, olhos, ou pele. O modo de administração é deixado ao critério do praticante. Na maioria dos casos, a administração vai resultar na liberação de um composto para a corrente sanguínea. Numa concretização específica, um composto é administrado por via oral.

DOSAGEM E FORMAS DE DOSAGEM

[00761] A quantidade de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua que será eficaz no tratamento da SMA depende, por exemplo, da via de administração, o tipo de SMA, a saúde geral do indivíduo, a etnia, idade, peso e sexo do indivíduo, dieta, tempo e da gravidade da SMA, e deve ser decidida de acordo com a avaliação do médico e as circunstâncias de cada paciente ou indivíduo.

[00762] Em concretizações específicas, uma "quantidade eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz", no contexto da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, ou a composição do medicamento ou da mesma refere-se a uma quantidade de um composto de Fórmula (I) que tem um efeito terapêutico e/ou um efeito benéfico. Em certas concretizações específicas, uma "quantidade eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz", no contexto da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, composição ou medicamento do mesmo resulta em um, dois ou mais dos seguintes efeitos: (i) reduz ou melhora a gravidade de SMA; (ii) atrasa o início da SMA; (iii) inibe a progressão da SMA; (iv) reduz a hospitalização de um indivíduo; (v) reduz o tempo de internação de um indivíduo; (vi) aumenta a sobrevivência de um indivíduo; (vii) melhora a qualidade de vida de um indivíduo; (viii) reduz o

número de sintomas associados com a SMA; (ix) reduz ou melhora a gravidade de um sintoma(s) associado com a SMA; (x) reduz a duração de um sintoma relacionado com a SMA; (xi) impede a recorrência de um sintoma associado com SMA; (xii) inibe o desenvolvimento ou aparecimento de um sintoma da SMA; e/ou (xiii) inibe a progressão de um sintoma relacionado com a SMA. Em certas concretizações, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, é uma quantidade eficaz para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm SMN2 que é transcrito a partir do gene SMN2 e aumenta os níveis de proteínas Smn produzidas a partir do gene SMN2 e produzindo, assim, um efeito benéfico desejado, num indivíduo em necessidade. Em alguns casos, o efeito desejado pode ser determinado por meio da análise ou quantificação de: (1) a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2; ou (2) os níveis de proteína Smn produzidos a partir do gene SMN2. Exemplos de quantidades eficazes de um composto de Fórmula (I) não limitantes ou uma forma sua são aqui descritos.

[00763] Por exemplo, a quantidade eficaz pode ser a quantidade necessária para tratar a SMA num indivíduo humano em necessidade, ou a quantidade necessária para aumentar a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 num indivíduo humano em necessidade, ou a quantidade requerida para aumentar os níveis de proteína Smn produzidos a partir do gene SMN2 num indivíduo humano em necessidade. Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente SMA.

[00764] Em geral, a quantidade eficaz vai estar numa faixa de desde cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 500 mg/kg/dia para um paciente ou indivíduo que tem um peso no intervalo de entre cerca de 1 kg até cerca de 200 kg. O indivíduo adulto típico deverá ter um peso médio de um intervalo de entre cerca de 70 e cerca de 100 kg.

[00765] No âmbito da presente descrição, a "quantidade eficaz" de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, para o uso na fabricação de um medicamento, na preparação de um kit farmacêutico ou em um método para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade, pretende-se incluir uma quantidade numa gama de cerca de 0,001 mg a cerca de 35.000 mg. Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente SMA.

[00766] As composições aqui descritas são formuladas para a administração ao indivíduo por qualquer via de administração de fármacos conhecida na técnica. Exemplos não limitativos incluem as vias de administração oral, ocular, retal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa (bolus e infusão), intracerebral, transdérmica, e pulmonar.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00767] Concretizações aqui descritas incluem o uso de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua de uma composição farmacêutica. Numa concretização específica, é aqui descrita a utilização de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua em uma composição farmacêutica para o tratamento de SMA num indivíduo humano em necessidade que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, em mistura com um excipiente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização específica, o indivíduo humano é um paciente SMA.

[00768] Um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua pode estar opcionalmente na forma de uma composição que compreende o composto ou uma forma sua, e um veículo, excipiente ou diluente opcional. Outras concretizações aqui proporcionadas incluem composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um veículo, excipiente, ou diluente farmacêuticamente aceitável. Numa concretização específica, as composições farmacêuticas são

apropriadas para a administração veterinária e/ou humana. As composições farmacêuticas aqui fornecidas podem estar em qualquer forma que permita que a composição seja administrada a um indivíduo.

[00769] Numa concretização específica e neste contexto, o termo "transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável" significa um transportador, excipiente ou diluente aprovado por uma agência reguladora do governo federal ou de um governo estadual ou inscrito na Farmacopeia dos EUA ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para utilização em animais, e mais particularmente em seres humanos. O termo "transportador" refere-se a um diluente, adjuvante (por exemplo, adjuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente ou veículo com o qual um agente terapêutico é administrado. Tais veículos farmacêuticos podem ser líquidos estéreis, tais como água e óleos, incluindo os de origem petrolífera, animal, vegetal ou de origem sintética, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e semelhantes. A água é um transportador específico para as composições farmacêuticas administradas por via intravenosa. As soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e de glicerol também podem ser empregadas como veículos líquidos, particularmente para soluções injetáveis.

[00770] Composições e formas de dosagem típicas compreendem um ou mais excipientes. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos versados na técnica da farmácia, e exemplos não limitativos de excipientes adequados incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite magro seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e semelhantes. Se um excipiente particular é adequado para incorporação numa composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de fatores bem conhecidos na arte, incluindo, mas não limitado a, a forma na qual a forma de dosagem será administrada a um paciente e os ingredientes ativos

específicos na forma de dosagem. Além disso, proporcionam-se aqui as composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. As composições e formas de dosagem unitárias podem assumir a forma de soluções ou xaropes (opcionalmente com um agente aromatizante), suspensões (opcionalmente com um agente aromatizante), emulsões, comprimidos (por exemplo, comprimidos mastigáveis), pílulas, cápsulas, grânulos, pó (opcionalmente para reconstituição), ou fórmulações de sabor mascarado ou de liberação sustentada e afins.

[00771] As composições farmacêuticas aqui proporcionadas que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas como formas de dosagem discretas, tais como, mas não se limitam a, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, grânulos, pó e líquidos. Tais formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes ativos e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos dos versados na técnica.

[00772] Os exemplos de excipientes que podem ser utilizados em formas de dosagem oral aqui proporcionadas incluem, mas não estão limitados a, ligantes, preenchedores, desintegrantes e lubrificantes.

BIOMARCADORES

[00773] Em certas concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou gene SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 é utilizada como um biomarcador para a SMA. Em certas concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou gene SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 é utilizado como um biomarcador para a SMA. Em outras concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 é utilizada como um biomarcador para um paciente SMA ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Em outras

concretizações, a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 é utilizada como um biomarcador para um paciente SMA ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Em algumas concretizações, uma mudança na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e uma mudança correspondente na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 é um biomarcador para um paciente a ser tratado com um composto, tal como aqui divulgado. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00774] Numa concretização específica, um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e uma diminuição correspondente na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 após a administração de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) indica que o composto pode ser eficaz para tratar a SMA. Numa outra concretização específica, uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN2 e um aumento correspondente na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN2 depois da administração de um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) aqui divulgado) indica que o composto não é eficaz para tratar a SMA. De acordo com estas concretizações, um iniciador(es) SMN e/ou uma sonda de SMN descritos abaixo podem ser utilizados em ensaios, tais como PCR (por exemplo, qPCR) e RT-PCR (por exemplo, RT-qPCR ou RT-PCR terminal) para avaliar e/ou quantificar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou gene SMN2 e inclui ou não o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2.

[00775] Numa concretização, são aqui fornecidos iniciadores de SMN e/ou sondas de SMN (por exemplo, um iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11

ou 13; e/ou um iniciador inverso com a sequência de nucleotídeos de SEQ ID NO. 9 ou 12; e/ou uma sonda de SMN tal como SEQ ID NO. 3 ou 10) para a amplificação de ácidos nucleicos que codificam, ou codificados por SMN1 e/ou SMN2 humano. Estes iniciadores podem ser utilizados como iniciadores em, por exemplo, RT-PCR (tal como RT-PCR, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR, tal como aqui descrito ou como conhecido por um versado na técnica), PCR (tal como qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, e como sondas em ensaios de hibridização, tal como ensaio de *Northern blot* e/ou *Southern blot*. Tal como utilizado nos Exemplos Biológicos aqui descritos, RT-PCR terminal é uma reação em cadeia de transcrição reversa da polimerase que é realizada por um certo número de ciclos de amplificação (ou até que os materiais de partida estejam esgotados), seguindo por uma quantificação de cada um dos produtos de DNA usando, por exemplo, gel de separação eletroforética, coloração com um corante fluorescente, quantificação de fluorescência e semelhantes.

[00776] A SEQ ID NO. 1 hibridiza ao DNA ou RNA compreendendo nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 22 a 40 do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, a SEQ ID NO. 2 hibridiza ao DNA ou RNA que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 4 a 26 da sequência de codificação da luciferase do vagalume; a SEQ ID NO. 7 hibridiza a sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia senso de DNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 32 a 54 do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e nucleotídeos 1 a 4 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2, a SEQ ID NO. 8 hibridiza a sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia senso de DNA) que compreende nucleotídeos correspondentes, em ordem, aos nucleotídeos 87 a 111 do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e nucleotídeos 1 a 3 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2, a SEQ ID NO. 9 hibridiza às sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia anti-senso de DNA ou de RNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 39 a 62 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2, a SEQ ID NO. 11 hibridiza às sequências de ácidos nucleicos

(por exemplo, a cadeia senso de DNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 43 a 63 do éxon 6 de SMN1 e/ou SMN2, a SEQ ID NO. 12 hibridiza com as sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia anti-senso de DNA ou de RNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 51 a 73 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2, e a SEQ ID NO. 13 hibridiza à sequência de ácido nucleico (por exemplo, a cadeia senso de DNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 22 a 46 do éxon 6 de SMN1 e/ou SMN2.

[00777] Por conseguinte, um oligonucleotídeo correspondente a SEQ ID NO. 9, 11, 12 e/ou 13 pode ser utilizado numa reação de amplificação para amplificar ácidos nucleicos que codificam ou codificados por SMN1 e/ou SMN2 humano que não têm o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 humano e ácido nucleico que codifica ou codificado por SMN1 e/ou SMN2 humano e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 humano. Em contraste, um oligonucleotídeo que corresponde a SEQ ID NO. 8 em conjunto com um iniciador de sentido reverso a jusante (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) pode ser utilizado para amplificar ácidos nucleicos que codificam ou codificados por SMN1 e/ou SMN2 humano que não têm o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 humano e um oligonucleotídeo correspondente a SEQ ID NO. 1 e 7, em conjunto com um iniciador de sentido reverso a jusante (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) pode ser utilizado para amplificar ácidos nucleicos que codificam ou codificados por SMN1 e/ou SMN2 humano e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2.

[00778] A SEQ ID NO. 3 hibridiza a sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia senso de DNA), que compreende nucleotídeos correspondentes, em ordem, aos nucleotídeos 50 a 54 do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 humano e nucleotídeos 1 a 21 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2 humano, e a SEQ ID NO. 10 hibridiza às sequências de ácidos nucleicos (por exemplo, a cadeia senso de DNA) que compreende nucleotídeos correspondentes aos nucleotídeos 7 a 36 do éxon 8 de SMN1 e/ou SMN2 humano. A SEQ ID NO. 3 é útil como uma sonda para detectar RNAm que é transcrito a partir do

minigene e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 aqui descritos ou descritos na Publicação Internacional No. WO 2009/151546 ou Pedido de Patente dos EUA com No. de publicação 2011/0086833 (cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade) e para detectar RNAm que é transcrito a partir de SMN1 e/ou SMN2 humano e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Além disso, a SEQ ID NO. 10 é útil como uma sonda para detectar RNAm que é transcrito a partir do minigene e inclui ou não o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e para detectar RNAm que é transcrito a partir de SMN1 e/ou SMN2 humano aqui descrito ou tal como descrito na Publicação Internacional N° WO 2009/151546 ou pedido de patente dos EUA com No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[00779] Numa concretização específica, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 2, 9 ou 12, e/ou sondas de SMN, tais como o SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, quando aplicável, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para determinar se um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir de um gene SMN1 e/ou SMN2.

[00780] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO. 9 ou 12, e/ou sondas de SMN tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, quando aplicável, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra

do paciente. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00781] Numa outra concretização, um iniciador e/ou sonda descritos abaixo nos Exemplos biológicos (por exemplo, iniciadores de SMN, tais como SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13 e/ou SEQ ID NO 9. ou 12, e/ou sondas de SMN tais como SEQ ID NO. 3 ou 10) são utilizados em um ensaio, tal como RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, quando aplicável, *Northern blot* ou *Southern blot* (por exemplo, um ensaio tal como descrito abaixo nos Exemplos Biológicos), para monitorar a resposta de um paciente a um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00782] Uma amostra (por exemplo, uma amostra de sangue, amostra de PBMC, ou amostra de tecido, tal como pele ou uma amostra de tecido muscular) de um paciente pode ser obtida utilizando técnicas conhecidas para os versados na técnica e os iniciadores e/ou sondas descritos nos Exemplos Biológicos abaixo podem ser utilizados em ensaios (por exemplo, RT-PCR, RT-qPCR, RT-PCR terminal, PCR, qPCR, amplificação por rolamento de círculo e, quando aplicável, *Northern blot* ou *Southern blot*) para determinar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e/ou SMN2 (por exemplo, a quantidade de RNAm que inclui o éxon 7 de SMN2 transcrito a partir do gene SMN2). Uma amostra proveniente de um paciente refere-se a uma amostra que é processada e/ou manipulada depois de ter sido obtida a partir do paciente utilizando técnicas conhecidas por um versado na técnica. Por exemplo, uma amostra de um paciente pode ser processada para, por exemplo, extrair RNA, utilizando técnicas conhecidas dos versados na técnica. Uma amostra de um paciente pode ser processada para, por exemplo, extrair RNA e o RNA é transcrito inverso para produzir cDNA. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00783] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00784] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com componentes aplicáveis para, por exemplo, uma RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto,

tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00785] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos e não inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 podem ser diferenciadas umas das outras por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm SMN1 e SMN2 e que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e de RNAm SMN1 e SMN2 que não inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2.

[00786] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00787] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou

SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com uma sonda de SMN descrita abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, uma RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por rolamento de círculo e, conforme o caso, *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00788] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com uma sonda de SMN descrita abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por rolamento de círculo e, conforme o caso, *Nothern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2.

[00789] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos e não inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 podem ser diferenciadas umas das outras por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm SMN1 e SMN2 e

que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e de RNAm SMN1 e SMN2 que não inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00790] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com uma sonda de SMN descrita abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, uma RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), amplificação por rolamento de círculo, ou *Northern blot* ou *Southern blot*; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00791] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12)

e/ou uma sonda de SMN aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00792] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2, compreendendo: (a) contactar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, conforme o caso; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00793] A quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir dos genes SMN1 e SMN2 humanos e que não incluem o éxon 7 de SMN1 e SMN2 podem ser diferenciadas umas das outras por, por exemplo, o tamanho do fragmento de DNA ou de RNA gerado a partir de RNAm SMN1 e SMN2 e que inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2 e de RNAm SMN1 e SMN2 que não

inclui o éxon 7 de SMN1 e SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00794] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a detecção da quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, compreendendo: (a) contatar uma amostra do paciente (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN aqui descrita (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, um RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2. Em certas concretizações, a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Numa concretização específica, o paciente é um paciente SMA.

[00795] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente a SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO.

9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito.

[00796] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de

sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9, ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito.

[00797] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um

composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias,

14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00798] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em

certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00799] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de ou derivada de um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do

paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não é sensível ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00800] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma

mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não é responsivo ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00801] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (p.ex., qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em

relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00802] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene

SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou o SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00803] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por

exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7

de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00804] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade

de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00805] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para

extrair o RNA) com uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na

amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00806] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-terminal PCR e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é

transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00807] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito

abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) ou PCR (por exemplo, qPCR), em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e

(b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que

é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00808] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para a avaliação da resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra

análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o SMN1 e/ou paciente é responsivo ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto, indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é avaliada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, de 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00809] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um

composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de ou derivada de um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2

horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, como a Fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00810] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente a SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, ID SEQ NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de

SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00811] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o

paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, como a Fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00812] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 11 ou 13) e/ou um iniciador de sentido reverso de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) um

aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de

um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00813] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de ou derivada de um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7

de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00814] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR

(por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15,

15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada a administração contínua de um composto ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00815] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma

mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00816] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito

abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 8, 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, por RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior indica que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após

o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00817] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contatar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou

SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias,

14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00818] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR), ou amplificação de rolamento círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene

SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e

(2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses de o composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4

dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00819] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2

na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir da paciente, antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é

monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00820] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene

SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e

(2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4

dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00821] Numa concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) contactar uma amostra do paciente SMA (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) ou uma amostra derivada de um paciente SMA (por exemplo, uma amostra de sangue ou amostra de tecido que tenha sido processada para extrair o RNA) com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, em que a amostra é de, ou derivada de, um paciente SMA que administrou um composto (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito); e (b) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1

e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente relativamente com a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente não

responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-100 ou doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00822] Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um método para monitorar a resposta de um paciente SMA a um composto, que compreende: (a) administrar um composto a um paciente SMA; (b) contatar uma amostra (por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido) obtida ou derivada a partir do paciente com um iniciador de sentido direto de SMN descrito abaixo (por exemplo, SEQ ID NO. 11 ou 13) e/ou um iniciador de SMN de sentido reverso aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 9 ou 12) e/ou uma sonda de SMN (SEQ ID NO. 10), juntamente com os componentes aplicáveis para, por exemplo, RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo; e (c) detectar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm

que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, em que (1) (i) um aumento na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) uma diminuição na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, a partir do mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente, indicam que o paciente responde ao composto e que o composto pode ser ou é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente; e (2) (i) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em uma amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou de um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anterior, e (ii) nenhuma mudança ou nenhuma mudança substancial na quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 na amostra do paciente em relação à quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 numa amostra análoga (por exemplo, o mesmo tipo de amostra de tecido) a partir do paciente antes da administração do composto ou um certo número de doses do composto, ou de uma determinada data anteriormente,

indicam que o paciente não responde ao composto e que o composto não é benéfico e/ou de valor terapêutico para o paciente. Em certas concretizações, a resposta do paciente é monitorada em 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 16 horas, 20 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 7 dias, 14 dias, 28 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais após a administração de um composto, tal como um composto de fórmula (I) ou uma forma sua como descrito aqui. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após o paciente ter recebido 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada após a administração de 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30, 30-40, 40-50, ou 50-100 doses de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito. Em algumas concretizações, a resposta do paciente é monitorada ao longo de um período de dias, semanas, meses ou anos, durante ou após a administração contínua de um composto, tal como um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito.

[00823] Em concretizações específicas, a SMA num paciente é causada por uma mutação de inativação ou deleção do gene SMN1 em ambos os cromossomos, resultando numa perda de função do gene SMN1.

KITS

[00824] Em um aspecto, são aqui fornecidos kits farmacêuticos ou de ensaio contendo um iniciador de SMN ou sonda aqui descritos, em um ou mais recipientes e instruções de uso. Numa concretização, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende, num recipiente, um ou mais iniciadores de SMN de sentido reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 e/ou 12) e/ou um ou mais iniciadores de sentido direto de SMN (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 e/ou 13)) e instruções de uso. Numa outra concretização, um kit farmacêutico

ou de ensaio compreende, em um recipiente, um iniciador de SMN de sentido reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), um iniciador de sentido direto de SMN (SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13)) e instruções de uso.

[00825] Numa concretização, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende, em recipientes separados, um iniciador de SMN de sentido reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), em um recipiente, um outro iniciador de SMN de sentido direto (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13)) em outro recipiente, e instruções de uso.

[00826] Em certas concretizações, os componentes necessários aplicáveis para uma PCR (por exemplo, qPCR), RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleosídeo, etc., estão incluídos em tais kits. Em algumas concretizações, os componentes necessários para a hibridização são incluídos em tais kits. Um kit farmacêutico ou de ensaio contendo esses iniciadores podem ser utilizados em PCR, RT-PCR, para, por exemplo,: (i) determinar se um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta a inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2, (ii) controlar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 e a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, e/ou (iii) monitorar a resposta de um indivíduo a um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Em outras concretizações, o indivíduo é um indivíduo humano. Em outras concretizações, o indivíduo humano é um paciente humano. Em certas outras concretizações, o paciente humano é um paciente humano SMA.

[00827] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência

encontrada na SEQ ID NO. 1, em um recipiente, e o iniciador de sentido reverso com a sequência encontrada na SEQ ID NO. 2, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por um minigene SMN1 humano ou minigene SMN2 humano, tais como os aqui descritos ou na Publicação Internacional N° WO 2009/151546 ou pedido de patente dos EUA com No. de publicação 2011/0086833, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00828] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 7, em um recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00829] Numa outra concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 8, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificada pelo gene

SMN2 humano endógeno. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00830] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 7, num recipiente, o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 8, em um outro recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00831] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 11, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 12, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00832] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 11, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos

encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00833] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 13, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 12, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00834] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 13, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00835] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 1, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 9, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00836] Numa concretização específica, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende o iniciador de sentido direto com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 1, num recipiente, e o iniciador de sentido reverso, com a sequência de nucleotídeos encontrada na SEQ ID NO. 12, em um outro recipiente. Em certas concretizações, estes iniciadores são utilizados em análise de RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR), PCR (por exemplo, qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo para amplificar sequências de nucleotídeos codificadas por genes SMN1 e SMN2 humanos endógenos. Em outras concretizações, estes iniciadores são utilizados como sondas, por exemplo, em ensaios de hibridização, tais como *Southern blot* ou *Northern blot*.

[00837] Numa outra concretização, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende uma sonda de SMN aqui descrito (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10), em um recipiente. Em outras concretizações, a sonda é usada em, por exemplo, um ensaio de hibridização, tal como *Southern blot* ou *Northern blot*. Numa concretização específica, a sonda é usada em RT-qPCR ou qPCR. Em certas concretizações, os componentes necessários para a PCR (por exemplo, qPCR), RT-PCR (por exemplo, RT-PCR terminal e/ou RT-qPCR) ou amplificação por rolamento de círculo, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleosídeos, iniciadores, etc.,

são incluídos em tais kits. Em algumas concretizações, os componentes necessários para a hibridização são incluídos em tais kits.

[00838] Numa concretização, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende um iniciador de SMN de sentido reverso (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 ou 12), em um recipiente, um iniciador de sentido direto de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 ou 13), em um outro recipiente, e uma sonda de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 ou 10) em um outro recipiente, e instruções para utilização. Numa outra concretização, um kit farmacêutico ou de ensaio compreende um ou mais iniciadores de sentido reverso de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 2, 9 e/ou 12) em um recipiente, de um ou mais iniciadores de SMN de sentido direto (por exemplo, SEQ ID NO. 1, 7, 8, 11 e/ou 13) em um outro recipiente, e uma ou mais sondas de SMN (por exemplo, SEQ ID NO. 3 e/ou 10) em um outro recipiente, e instruções para utilização.

[00839] Em certas concretizações, os componentes necessários para o funcionamento de um PCR, RT-PCR ou amplificação por rolamento de círculo, tal como a polimerase, trifosfatos de desoxinucleosídeo, etc., estão incluídos em tais kits. Um kit farmacêutico ou de ensaio contendo tais sondas e/ou iniciadores podem ser utilizados em PCR, RT-PCR, para, por exemplo: (i) determinar se um agente terapêutico (por exemplo, um composto de fórmula (I) ou uma forma sua) aumenta inclusão do éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2 em RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2, (ii) controlar a quantidade de RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e inclui o éxon 7 e a quantidade do RNAm que é transcrito a partir do gene SMN1 e/ou SMN2 e não inclui o éxon 7 de SMN1 e/ou SMN2, e/ou (iii) monitorar a resposta de um indivíduo a um agente terapêutico (por exemplo, um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua). Em outras concretizações, o indivíduo é um indivíduo humano. Em outras concretizações, o indivíduo humano é um paciente humano. Em

certas outras concretizações, o paciente humano é um paciente humano SMA.

[00840] Em outro aspecto, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, em um recipiente, e instruções para a utilização do composto ou uma forma da mesma. Numa concretização específica, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável, e instruções para utilização. Numa outra concretização específica, é aqui proporcionado um kit farmacêutico que compreende uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, e um transportador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável, e instruções para utilização. Numa concretização, as instruções para uso explicam um, dois ou mais dos seguintes: a dose, via de administração, frequência de administração e os efeitos secundários da administração de um composto de Fórmula (I) ou uma forma sua, a um indivíduo. Em outras concretizações, o indivíduo é um indivíduo humano. Em outras concretizações, o indivíduo humano é um paciente humano. Em certas outras concretizações, o paciente humano é um paciente humano SMA.

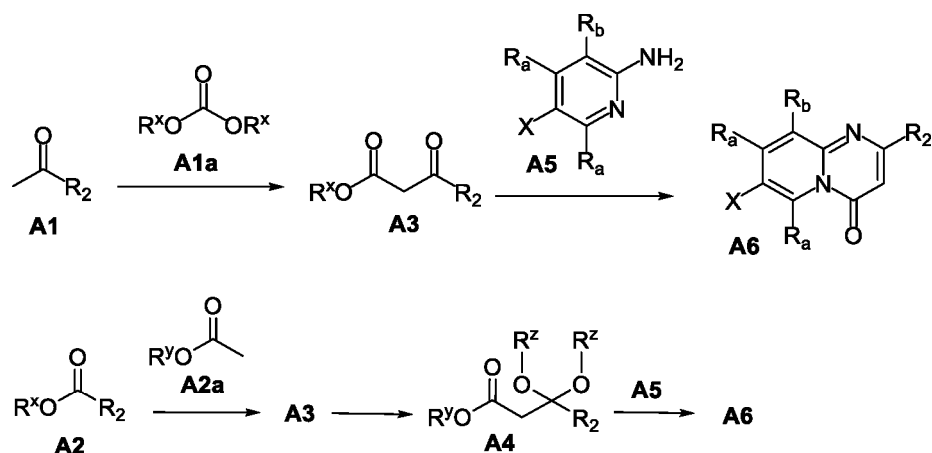
[00841] Como aqui descrito, os métodos gerais para a preparação dos compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua, como aqui descrito estão disponíveis através de metodologia sintética padrão bem conhecida. Muitos dos materiais de partida estão comercialmente disponíveis ou, quando não estão disponíveis, podem ser preparados utilizando as vias descritas a seguir, utilizando técnicas conhecidas dos versados na técnica. Os esquemas sintéticos aqui previstos compreendem etapas de reações múltiplas, cada uma das quais se destina a valer por si própria e podem ser realizadas com ou sem qualquer etapa(s) anterior ou seguinte. Em outras palavras, cada uma das etapas individuais de

reação dos esquemas de síntese aqui proporcionados isoladamente é contemplada.

MÉTODOS SINTÉTICOS GERAIS

Esquema A

[00842] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel aril, heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema A** abaixo.

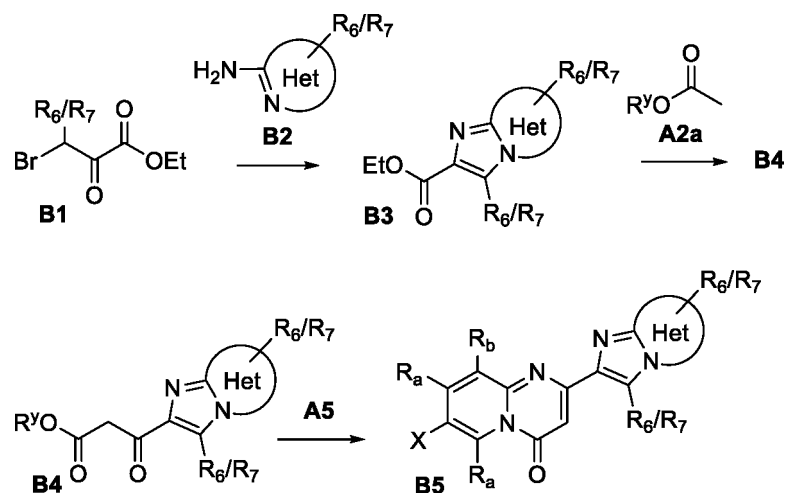


[00843] O Composto **A1** Metil cetona é feito reagir com Composto **A1a** carbonato de dialquil (onde R^x é C_{1-4} alquil e semelhantes) na presença de uma base (tal como NaH e similares) num solvente adequado (tal como THF e semelhantes) para proporcionar o Composto **A3**. Alternativamente, o Composto **A2** éster é feito reagir com Composto **A2a** éster de ácido acético (em que R^y é C_{1-4} alquil e semelhantes) na presença de uma base (tal como LDA e semelhantes) num solvente adequado (tal como THF e semelhantes) para proporcionar o Composto **A3**. O Composto **A3** é posteriormente feito reagir na presença de um álcool (tal como MeOH e semelhantes) e um catalisador ácido (tal como p-TsOH e afins) para proporcionar o Composto **A4** acetal (onde R^z é C_{1-4} alquil e semelhantes). Tanto o Composto **A3** ou Composto **A4** é feito reagir com o Composto **A5** (onde X representa vários grupos reativos, que podem ser utilizados para proporcionar uma pluralidade de grupos funcionais

substituintes R_1 por reação de materiais de partida adequados com o Composto **A5** ou o Composto **A6** utilizando técnicas conhecidas para um versado na técnica) na presença de um ácido (tal como PPA, p-TsOH e semelhantes) e um solvente adequado (tal como DMA e semelhantes) para se obter o Composto **A6**.

Esquema B

[00844] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema B** abaixo.

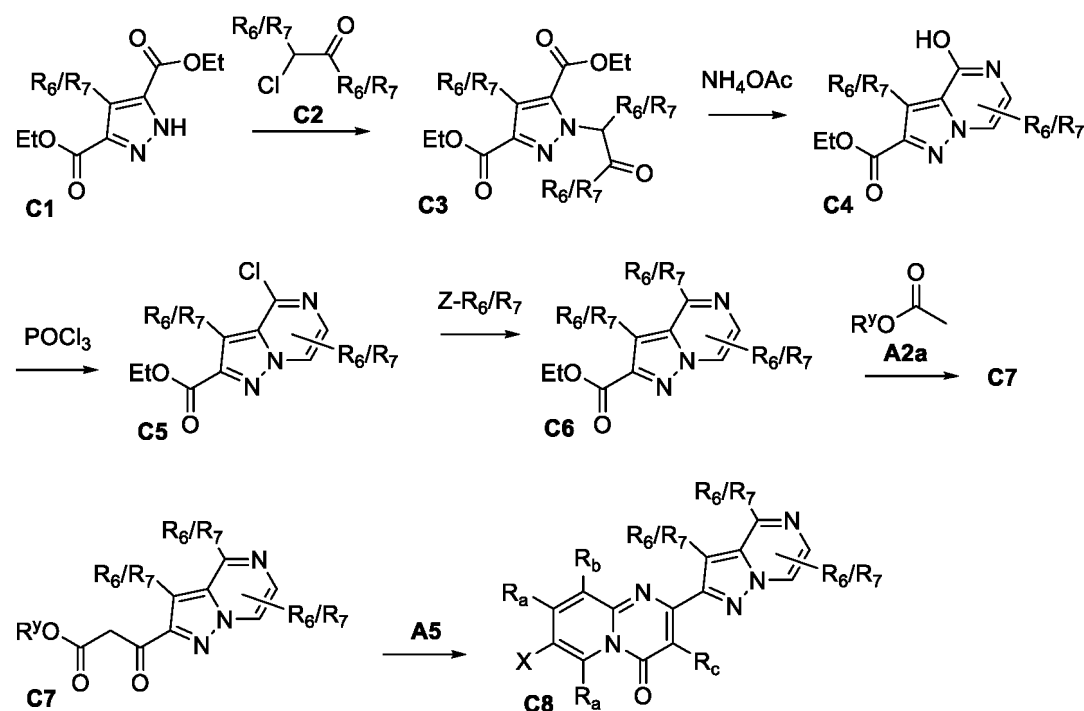


[00845] O Composto **B1** é feito reagir com o Composto **B2**, um sistema de anel heterociclil ou heteroaril opcionalmente substituído (em que o termo "Het" refere-se a um radical amidina, tal como, mas não limitado a, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, 2-aminopirazina, 3-aminopiridazina, 2-aminotiazol, 4-aminotiazol, 4-aminopirimidina e semelhantes), num solvente adequado (tal como MeOH e semelhantes) para proporcionar o Composto **B3**. O Composto **B3** é feito reagir com o Composto **A2a** éster de ácido acético (em que R^Y é C_{1-4} alquil e semelhantes) na presença de uma base (tal como LDA e semelhantes) num solvente adequado (tal como THF e semelhantes) para produzir o Composto **B4**. O Composto **B4** é feito reagir com o Composto **A5** na presença de um ácido (tal como PPA,

p-TsOH e semelhantes) e um solvente adequado (tal como DMA e semelhantes) para se obter o composto **B5**.

Esquema C

[00846] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema C** abaixo.

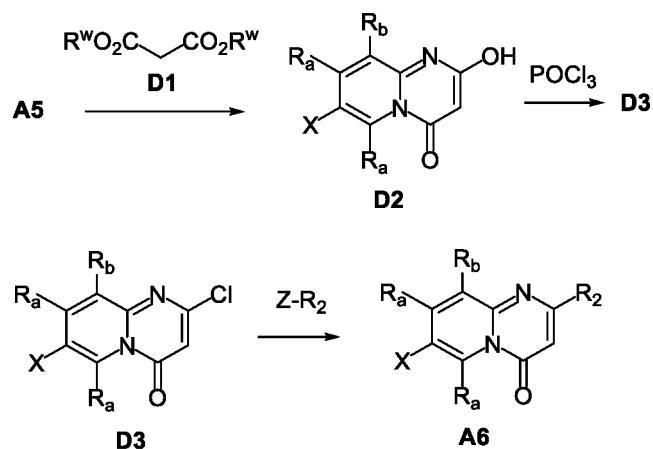


[00847] Um Composto **C1** 2,4-diéster pirazol é reagido com um Composto **C2** α -cloro-cetona na presença de uma base (tal como K_2CO_3 e semelhantes) e um solvente adequado (tal como a acetona e semelhantes), para se obter o Composto **C3**. O Composto **C3** é tratado com acetato de amônio num solvente adequado (tal como AcOH e semelhantes) para proporcionar o Composto **C4**. Composto **C4** é tratado com um reagente de cloração (tal como POCl_3 e semelhantes) para proporcionar o Composto **C5**. O Composto **C5** é feito reagir com um ácido alquil borônico (onde Z é $\text{B}(\text{OH})_2$ e R^Z é C_{1-4} alquil e semelhantes) ou um éster de ácido alquil borônico (em que Z é $\text{B}_2(\text{pin})_2$, também designado por bis(pinacolato)diboro e R^Z

é C₁₋₄alquil e semelhantes) na presença de um catalisador (tal como Pd (dppf)Cl₂ e semelhantes) e uma base (tal como K₂CO₃ e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e similares), submetendo-se ao acoplamento cruzado de Suzuki para dar o Composto **C6**. O Composto **C6** é feito reagir com o Composto **A2a** éster de ácido acético (em que R^v é C₁₋₄alquil e semelhantes) na presença de uma base (tal como LDA e semelhantes) num solvente adequado (tal como THF e semelhantes) para originar o Composto **C7**. O Composto **C7** é feito reagir com o Composto **A5** na presença de um ácido (tal como p-TsOH, PPTs e semelhantes) e um solvente adequado para se obter o Composto **C8**.

Esquema D

[00848] Compostos de Fórmula (I), sendo que R₂ é um sistema de anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema D** abaixo.

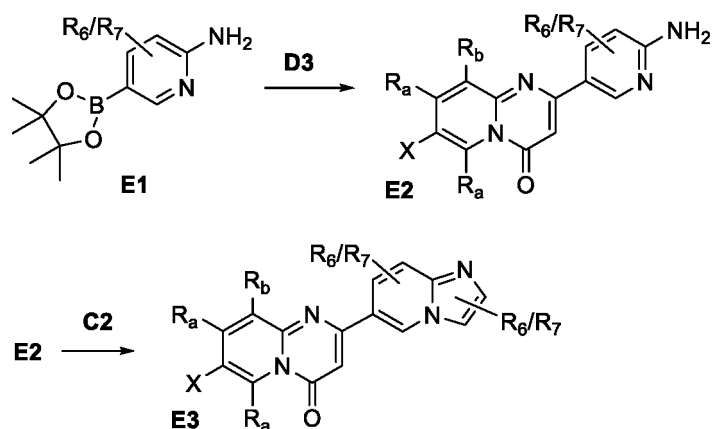


[00849] O Composto **A5** é feito reagir com o Composto **D1** éster malônico (onde R^w é C₁₋₄alquil, 2,4,6-triclorofenil e semelhantes) para se obter o Composto **D2**. O Composto **D2** é tratado com um reagente de cloração (tal como POCl₃ e similares) para se obter o composto **D3**. Composto **D3** é feito reagir com um ácido alquil borônico R₂ substituído (onde Z é B(OH)₂) ou um éster de ácido alquil borônico (em que Z é B₂(pin)₂), em que R₂ é aril ou heteroaril, na presença de um catalisador (tal como Pd(dppf)Cl₂ e

semelhantes) e uma base (tal como K_2CO_3 e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e semelhantes), submetendo-se ao acoplamento cruzado de Suzuki para dar o Composto **A6**.

Esquema E

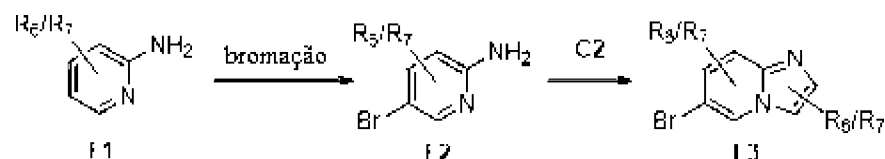
[00850] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema E** abaixo.

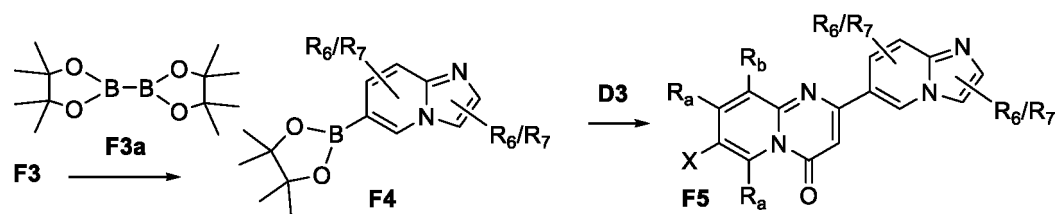


[00851] O Composto **E1** é reagido com o Composto **D3** na presença de um catalisador (tal como $Pd(dppf)Cl_2$ e semelhantes) e uma base (tal como K_2CO_3 e semelhantes) em um solvente apropriado (tal como DMF e semelhantes), submetendo-se ao acoplamento cruzado de Suzuki para dar o Composto **E2**. O Composto **E2** é reagido com o Composto **C2** em um solvente apropriado (tal como DMSO e semelhantes) para dar o Composto **E3**.

Esquema F

[00852] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema F** abaixo.

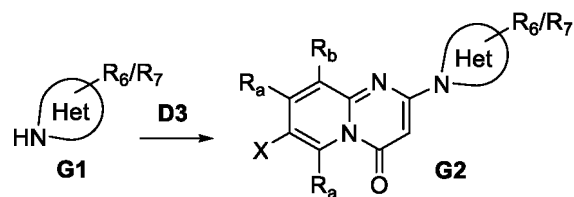




[00853] Um Composto **F1** 2-amino-piridina opcionalmente substituído é feito reagir com um reagente de bromação (tal como o Br₂ e NBS e semelhantes) para proporcionar o Composto **F2**. O Composto **F2** é feito reagir com o Composto **C2** num solvente adequado (tal como DMSO e afins) para se obter o Composto **F3**. O Composto **F3** é feito reagir com o Composto **F3a** na presença de um catalisador (tal como Pd(dppf)Cl₂ e semelhantes) e uma base (tal como KOAc e semelhantes) num solvente adequado (tal como acetonitrila e semelhantes) para fornecer o Composto **F4**. O Composto **F4** é feito reagir com o Composto **D3** na presença de um catalisador (tal como Pd(dppf)Cl₂ e semelhantes) e uma base (tal como K₂CO₃ e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e similares), submetendo-se ao acoplamento cruzado de Suzuki para dar o Composto **F5**.

Esquema G

[00854] Compostos de Fórmula (I), sendo que R₂ é um sistema de anel heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema G** abaixo.

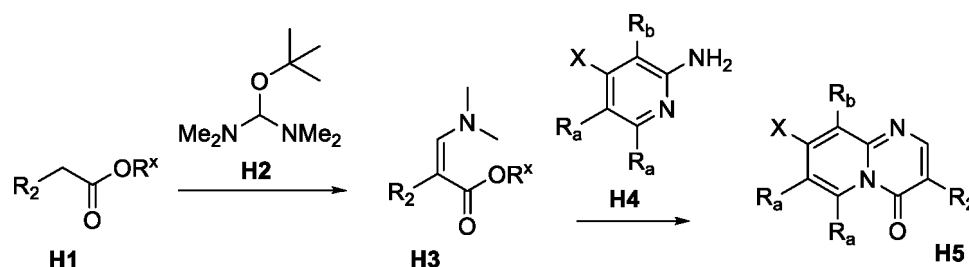


[00855] Um Composto **G1** azol opcionalmente substituído (sendo que o termo "Het" refere-se ao sistema de anel de azol opcionalmente contendo ainda um, dois ou três membros de anel de nitrogênio adicionais, onde for permitido por valências disponíveis) é

reagido com o Composto **D3** em um solvente adequado (tal como DMSO e semelhantes) para fornecer o Composto **G2**.

Esquema H

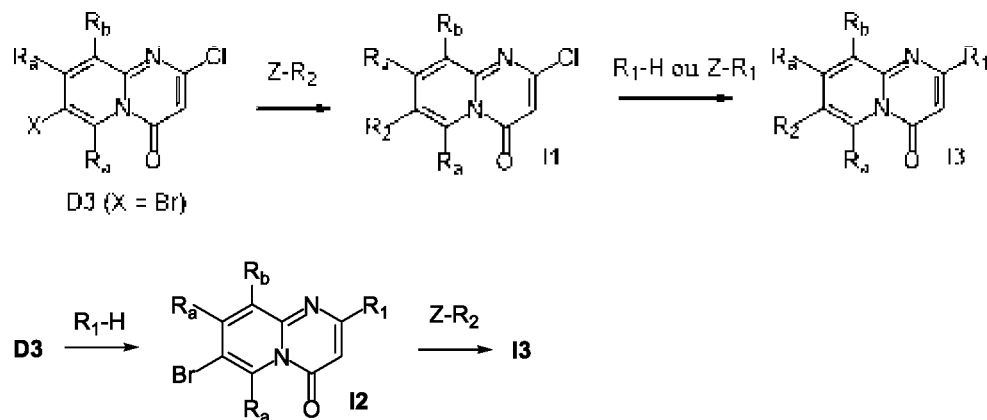
[00856] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel aril, heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema H** abaixo.



[00857] O Composto **H1** (onde R_2 é um sistema de anel aril, heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico) é reagido com Composto **H2** Reagente de Brederick (ou DMF-DMA e semelhantes) para formar o Composto **H3**. O Composto **H3** é reagido com o Composto **H4** (onde X representa vários grupos reativos, os quais podem ser usados para fornecer uma pluralidade de substituintes de grupo funcional R_1 ao reagir materiais de partida adequados com o Composto **H4** ou Composto **H5** utilizando técnicas conhecidas por uma pessoa versada na técnica) para fornecer o Composto **H5**.

Esquema I

[00858] Compostos de Fórmula (I), sendo que R_2 é um sistema de anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema I** abaixo.



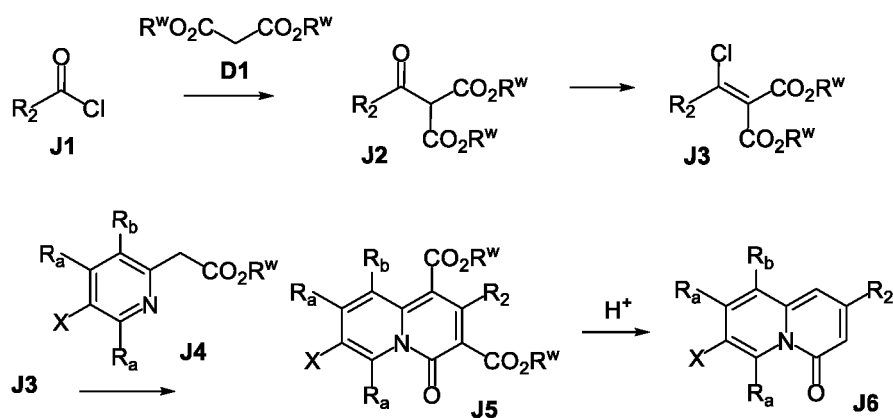
[00859] O composto D3 (em que X é bromo e semelhantes) é feito reagir com um ácido alquil borônico substituído R_2 (onde Z é $B(OH)_2$) ou um éster de ácido alquil borônico (em que Z é $B_2(\text{pin})_2$), em que R_2 é um sistema de anel aril ou heteroaril monocíclico ou bicíclico e semelhantes, na presença de um catalisador (tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e semelhantes) e uma base (tal como K_2CO_3 e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e semelhantes), submetendo-se ao acoplamento cruzado de Suzuki para proporcionar o Composto **I1**. O Composto **I1** é feito reagir com $R_1\text{-H}$ (em que R_1 contém um grupo amino nucleofílico ou hidroxila e outros semelhantes) num solvente adequado (tal como DMSO e semelhante) para originar o Composto **I3**.

[00860] O Composto **I1** também pode ser feito reagir com um ácido alquil borônico substituído R_1 (onde Z é $B(OH)_2$) ou um éster de ácido alquil borônico (em que Z é $B_2(\text{pin})_2$) na presença de um catalisador de paládio (tal como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e semelhantes) e uma base (tal como K_2CO_3 e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e similares), submetido ao acoplamento de Suzuki para proporcionar o Composto **I3**.

[00861] Alternativamente, o composto **D3** (em que X é bromo e semelhantes) pode ser feito reagir com R₁-H (em que R₁ contém um grupo amino nucleofílico ou hidroxila e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMSO e afins) para fornecer o Composto **I2**. O Composto **I2** é feito reagir com um ácido alquil borônico substituído R₂ (onde Z é B(OH)₂) ou um éster de ácido alquil borônico (em que Z é B₂(pin)₂) na presença de um catalisador (tal como Pd(dppf)Cl₂ e semelhantes) e uma base (tal como K₂CO₃ e semelhantes) num solvente adequado (tal como DMF e semelhantes), submetendo-se o acoplamento cruzado de Suzuki para dar o Composto **I3**.

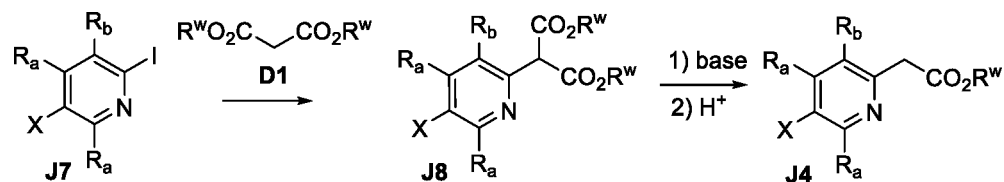
Esquema J

[00862] Compostos de Fórmula (I), sendo que R₂ é um sistema de anel aril, heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico, podem ser preparados como descrito no **Esquema J** abaixo.



[00863] O Composto **J1** (onde R₂ é um sistema de anel aril, heterociclil ou heteroaril monocíclico ou bicíclico) é reagido com o Composto **D1** éster malônico na presença de uma base (tal como TEA ou DIEA e semelhantes), um ácido de Lewis (tal como MgCl₂ e semelhantes) e um solvente adequado (tal como ACN e semelhantes) para fornecer o Composto **J2**. O Composto **J2** é tratado com um reagente de cloração (tal como POCl₃ e semelhantes) na presença de uma base (tal como base de Hünig e semelhantes) para fornecer o Composto **J3**.

[00864] O Composto **J3** é feito reagir com o Composto **J4** (onde X representa vários grupos reativos, que podem ser utilizados para proporcionar uma pluralidade de substituintes de grupos funcionais R_1 por reação de materiais de partida adequados com o Composto **J4**, Composto **J5** ou Composto **J6** utilizando técnicas conhecidas para uma pessoa versada na técnica) na presença de uma base (tal como NaH e semelhantes) e um solvente adequado (tal como DMF e similares) para se obter o Composto **J5**. Os grupos de ésteres carboxílicos do Composto **J5** podem ser hidrolisados e descarboxilados sob condições ácidas (por exemplo, TFA e semelhantes) num solvente adequado (tais como água e semelhantes) para dar o Composto **J6**.



[00865] O Composto **J7** (onde X representa vários grupos reativos, os quais podem ser utilizados para proporcionar uma pluralidade de substituintes de grupos funcionais R_1 por reação de materiais de partida adequados com o Composto **J7**, Composto **J8** ou Composto **J4** utilizando técnicas conhecidas para uma pessoa versada na técnica) é feito reagir com Composto **D1** diéster malônico na presença de uma base (tal como Cs_2CO_3 e semelhantes), um catalisador de metal (tal como CuI e semelhantes) e um ligante (tal como ácido 2-nicotínico e semelhantes) na presença de um solvente adequado (tal como 1,4-dioxano e semelhantes) para se obter o Composto **J8** diéster. Os grupos de ésteres carboxílicos do Composto **J8** podem ser hidrolisados utilizando uma base (tal como NaOH e semelhantes) num sistema de solvente adequado (tal como MeOH e água e semelhantes), em seguida descarboxilados e acidificados utilizando um ácido (tal como HCl e o semelhantes) num solvente adequado (tal como água e semelhantes) para dar o Composto **J4**.

EXEMPLOS SINTÉTICOS ESPECÍFICOS

[00866] Para descrever em mais detalhes e ajudar na compreensão, os seguintes exemplos não limitativos são apresentados para ilustrar mais completamente o âmbito dos compostos aqui descritos, e não são para ser interpretados como especificamente limitativos do seu âmbito. Tais variações dos compostos aqui descritos, que podem ser agora conhecidos ou mais tarde desenvolvidos, que estariam dentro do âmbito de um versado na técnica para determinar, são considerados como caindo dentro do escopo dos compostos como aqui descritos e reivindicados a seguir. Estes exemplos ilustram a preparação de determinados compostos. Os versados na técnica irão entender que as técnicas descritas nos exemplos representam técnicas, tais como descritas por aqueles versados na técnica, que funcionam bem na prática sintética e, como tal, constituem modos preferidos para a prática da mesma. No entanto, deve ser apreciado que os especialistas na técnica devem, à luz da presente descrição, apreciar que muitas alterações podem ser feitas nos métodos específicos que estão descritos e ainda se obter um resultado semelhante ou parecido sem se afastar do espírito e âmbito da presente descrição.

[00867] Com exceção dos seguintes exemplos de compostos incorporados, a menos que indicado em contrário, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, os dados experimentais, e assim por diante utilizados na especificação e reivindicações são para ser entendidos como sendo modificados pela o termo "cerca de". Deste modo, todos estes números representam aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas procuradas a serem obtidas pela reação, ou como resultado de condições experimentais variáveis. Por conseguinte, dentro de um intervalo esperado de reprodutibilidade experimental, o termo "cerca de", no contexto dos dados resultantes, refere-se a uma gama de dados fornecidos que podem variar de acordo com um desvio padrão da média. Assim, para os resultados experimentais fornecidos, os dados resultantes podem

ser arredondados para cima ou para baixo para apresentar dados de forma consistente, sem perda de algarismos significativos. No mínimo, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao âmbito das reivindicações, cada parâmetro numérico deverá ser interpretado tendo em vista o número de algarismos significativos e técnicas de arredondamento utilizadas pelos versados na técnica.

[00868] Enquanto os intervalos numéricos e parâmetros que estabelecem o amplo âmbito da presente descrição são aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos apresentados abaixo são relatados com a maior precisão possível. Qualquer valor numérico, no entanto, inerentemente contém certos erros necessariamente decorrentes do desvio padrão encontrado em suas respectivas medições de teste.

EXEMPLOS DE COMPOSTOS

[00869] Tal como usado acima, e através da presente descrição, as seguintes abreviações, a não ser que de outra forma indicada, devem ser entendidas por possuir os seguintes significados:

Abreviação	Significado
Δ	aquecimento (química) ou deleção (biologia)
AcOH ou HOAc	Ácido acético
Ac ₂ O	anidrido acético
Ar	argônio
ACN	acetonitrila
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
B(OiPr) ₃	triisopropil borato

Abreviação	Significado
Boc	terc-butoxi-carbonil
Boc ₂ O	di-terc-butil dicarbonato
BuOH	n-butanol
°C	graus Centígrados
CDI	1,1-carbonildiimidazol ou N,N'- carbonildiimidazol
(CHO) _n (HCHO) _n	ou paraformaldeído
d/h/hr/hrs/min/s	dia (d) / hora (h, hr ou hrs) / minuto (min) / segundo (s)
DaveFos	2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N- dimetilamino)bifenil
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
DIEA ou DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfoxida

Abreviação	Significado
EDC ou EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimide hidrocloreto
EtOAc	etil acetato
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietil eter
HCOH	formaldeído
iPrI	iodopropano
JohnFos	(2-bifenil)-di- <i>t</i> -butilfosfina
KOAc	acetato de potássio
LAH	Hidreto de alumínio e lítio
LC/MS, LCMS ou LC-MS	espectroscopia de massa cromatográfica líquida
LDA	lítio diisopropilamina
LiHMDS ou LHMDS	lítio bis(trimetilsilil)amida
MeOH	metanol
MeI	iodometano
Me-TF	2-metiltetrahydrofurano
Me ₂ Zn	dimetilzinco
MnO ₂	Dióxido de manganês
MS	Espectroscopia de massa

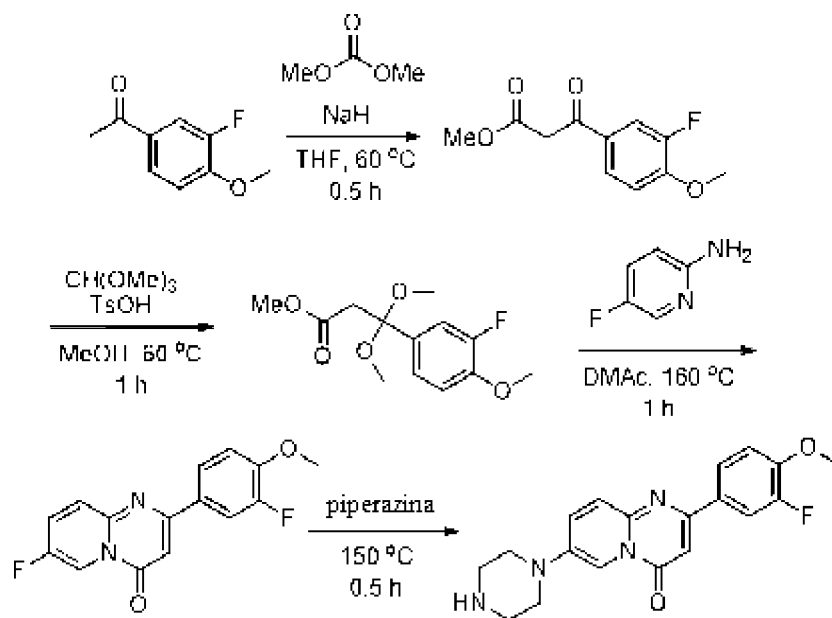
Abreviação	Significado
NaH	Hidreto de sódio
NaHS	Hidrosulfeto de sódio
NaHMDS	sódio bis(trimetilsilil)amida ou sódio hexametildisilazida
NaI	Iodeto de sódio
NaOAc	Acetato de sódio
NaOMe	Metóxido de sódio
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
NMR	Ressonância magnética nuclear
o/n	Durante a noite
Pd	paládio
Pd/C	paládio em carbono
Pd(dba) ₂	bis(dibenzilideneacetona)paládio
Pd ₂ (dba) ₃ Pd ₂ dba ₃	ou tris(dibenzilideneacetone)dipaládio(0)
PdCl ₂ (FCN) ₂	trans-bis(benzonitrila)dicloropaládio(II)
PdCl ₂ (dppf), PdCl ₂ dppf Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'- ou bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II)
Pd(OAc) ₂	acetato de paládio(II)

Abreviação	Significado
Pd(PF ₃) ₄ Pd(F ₃ P) ₄	ou tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0)
Pd(PF ₃) ₂ Cl ₂ , PdCl ₂ (PF ₃) ₂ PdCl ₂ (F ₃ P) ₂	ou bis(trifenilfosfina)paládio(II) dicloreto
FBu ₃ BF ₄ tBu ₃ FBF ₄	ou tri-terc-butilfosfônio tetrafluoroborato
FI	iodobenzeno
FI(OTFA) ₂	[bis(trifluoroacetoxi)iodo]benzeno
FMe	tolueno
F-NTf ₂ ou FNTf ₂	N-fenil triflimida, também referido como N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida)
POCl ₃	Cloreto de fosforila
PF ₃	trifenilfosfina
PPA	Ácido polifosfórico
PPTs	piridino <i>p</i> -toluenesulfonato
Psi	Pressão de libra por polegada quadrada
PyBOP	(benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino fosfônio hexafluorofosfato
rt	Temperatura ambiente
S-Fos, SFos Sfos	ou 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil

Abreviação	Significado
T ₃ P	Anidrido propilfosfônico
TEA, Et ₃ N ou NEt ₃	triethylamina
Tf ₂ O	Anidrido trifílico
TFA	Ácido trifluoroacético
TF	tetrahydrofurano
TLC	cromatografia em camada fina
TMS	trimethylsilano
TMSCl	trimethylchlorosilano ou trimethylsilyl cloreto
TMSOK	Trimethylsilylanolato de potássio
t-Bu	terc-butyl
TsOH, p-TsOH ou pTSA	acid tosilico ou ácido <i>p</i> -toluenesulfônico
xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimethylxanteno

Exemplo 1

[00870] Preparação de Cpd 72



[00871] Etapa A: 3'-fluoro-4'-metoxiacetofenona (336 mg, 2 mmol) foi dissolvida em THF (4 mL). À solução adicionou-se carbonato de dimetila (0,42 mL, 5 mmol) e hidreto de sódio (200 mg, 5 mmol, dispersão a 60% em óleo mineral) sequencialmente. A mistura foi aquecida a 60° C durante 30 minutos. Após arrefecimento da mistura até 0° C, o hidreto de sódio restante foi neutralizado com HCl aquoso 1N (20 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi eluído a partir de gel de sílica com EtOAc (25%) em hexano, obtendo-se metil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato como um óleo amarelo pálido (405 mg, 89%). MS *m/z* 227.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.76 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 11.7 Hz, 2.2 Hz), 7.04 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.99 (3H, s), 3.97 (2H, s), 3.78 (3H, s).

[00872] Etapa B: metil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato (405 mg, 1,8 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL). Monohidrato

de ácido p-toluenossulfônico (17 mg, 0,09 mmol) foi adicionado à solução, seguido de trimetilortoformato (0,30 mL, 2,7 mmol). A solução foi agitada a 60° C durante 1 hora. Os voláteis foram removidos com uma corrente de nitrogênio fornecendo metil-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3,3-dimetoxipropanoato bruto. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7.18-7.15 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.10 (6H, s), 2.98 (2H, s).

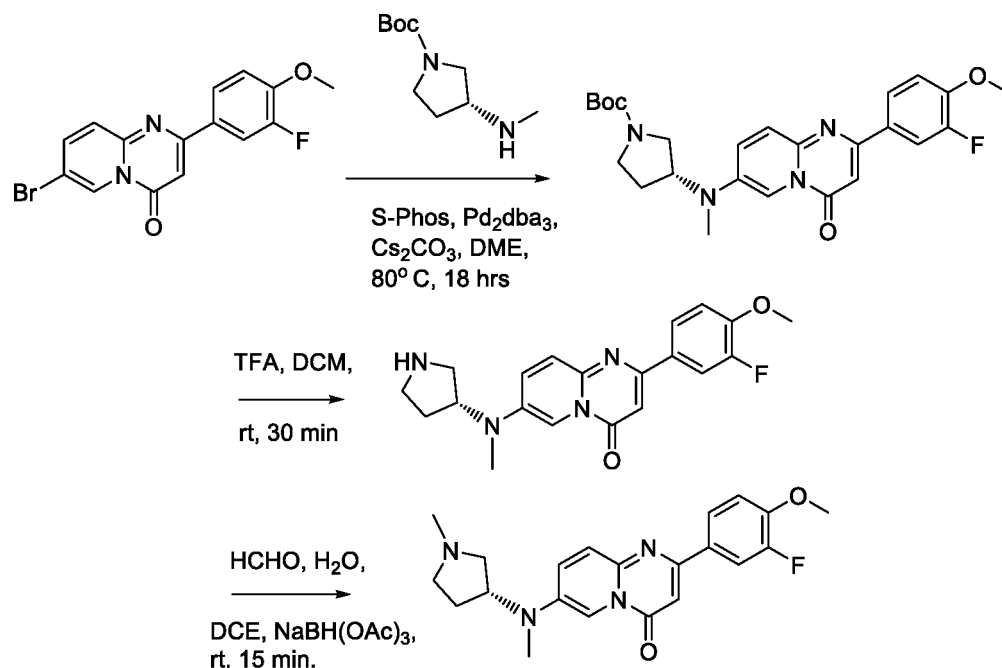
[00873] Etapa C: Ao produto bruto (1,8 mmol) da Etapa B foi adicionado 5-fluoropiridin-2-amina (213 mg, 1,9 mmol). A mistura foi aquecida próxima a 160° C durante 1 hora para se obter 7-fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (475 mg, 92 %). MS m/z 289.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.99 (1H, m), 7.92 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 2.2 Hz), 7.90 (1H, d, 8.5 Hz), 7.88 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.10 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.85 (1H, s), 3.99 (3H, s).

[00874] Etapa D: 7-Fluoro-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (200 mg, 0,7 mmol) foi combinado com piperazina (430 mg, 3,5 mmol) em dimetilacetamida (0,5 mL). A mistura foi agitada a 150° C durante 0,5 horas, em seguida, submetida à cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com 0% a 8% de MeOH (3% de NH₃) em CH₂Cl₂. O composto do título foi obtido na forma de um pó amarelo (175 mg, 71%). M.P. 191-195°C; MS m/z 355.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07-8.02 (3H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 3.13 (4H, m), 2.90 (3H, s), 2.88 (4H, m), 2.34 (1H, br s).

[00875] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 1 ao substituir o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 2

[00876] Preparação de Cpd 239



[00877] Etapa A: Uma mistura de 7-bromo-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (250 mg, 0,72 mmol), (R)-terc-butil-3-(metilamino)-pirrolidina-1-carboxilato (180 mg, 0,90 mmol), Pd₂dba₃ (61 mg, 0,065 mmol), diciclo-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (SPhos, 78 mg, 0,19 mmol), Cs₂CO₃ (500 mg, 1,53 mmol), e 1,2-dimetoxietano (DME, 2,0 mL) foram agitados sob uma atmosfera de argônio a 80° C durante 18 horas. A mistura de reação foi então diluída com CH₂Cl₂/MeOH (9:1) e foi filtrada para remover os sólidos. O filtrado foi concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (10% a 20% de acetona em CH₂Cl₂), seguida por uma lavagem com éter, originou (R)-terc-butil-3-((2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato (132 mg, 39%) como um sólido castanho claro. MS *m/z* 469.0 [M+H]⁺.

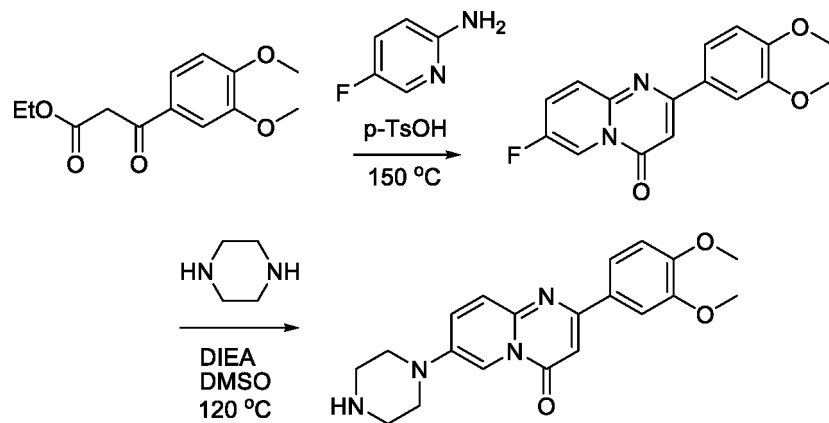
[00878] Etapa B: Uma solução de (R)-terc-butyl 3-((2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)(metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato (130 mg, 0,28 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 mL) e TFA (500 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi vertida em solução de NaOH a 1N (50 mL). O produto foi extraído com CH₂Cl₂/EtOH (9:1). A camada orgânica foi concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 9/1/0,1) originou (R)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (82 mg, 79%) como um sólido amarelo. MS *m/z* 369.1 [M+H]⁺.

[00879] Etapa C: Uma mistura de (R)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(metil(pirrolidin-3-il)amino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg, 0,12 mmol), DCE (500 mL), formaldeído (37% p/p em H₂O, 200 mL), e NaBH(OAc)₃ (85 mg, 0,40 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura de reação foi adicionada a uma solução aquosa de K₂CO₃, e o produto do título foi extraído com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (10% de MeOH em CH₂Cl₂) produziu o composto do título (39 mg, 85%) como um sólido esbranquiçado. M.P. 143-149 °C; MS *m/z* 383.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.13 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.0-8.1 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 6.90 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.93 (3H, s), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 1H, obscurecido por DMSO-*d*₆), 2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (m, 1H).

[00880] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 2, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 3

[00881] Preparação de Cpd 6



[00882] Etapa A: Uma mistura de etil 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato (2,02 g, 8,0 mmol), 2-amino-5-fluoropiridina (0,897 g, 8,0 mmol) e *p*-TsOH (152 mg, 0,8 mmol) foi aquecida a 150° C. A mistura foi fundida e em seguida solidificada. Após 1 hora, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e lavou-se com MeCN para dar 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (1,356 g, 56%). MS *m/z* 367.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.92 (1H, dd, *J* = 2.9 Hz, 4.8 Hz), 8.11-8.07 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.77 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.06 (1H, s), 6.93 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s),

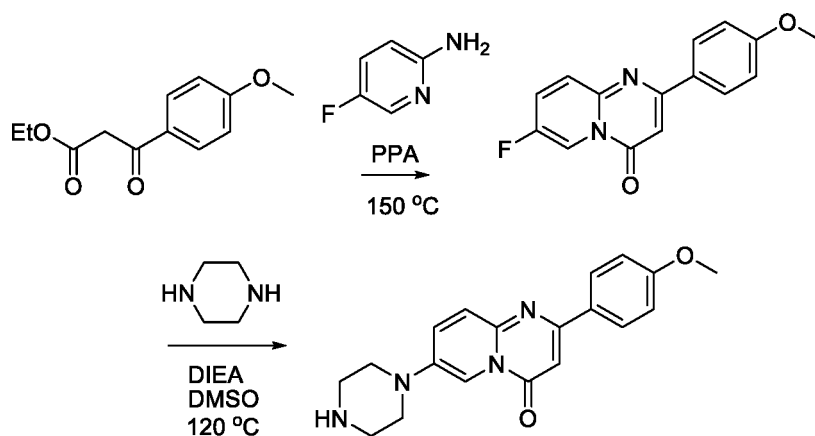
[00883] Etapa B: Uma mistura de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,50 g, 5,0 mmol), piperazina (1,29 g, 15 mmol) e DIEA (1,3 mL, 7,5 mmol) em DMSO (10 mL) foi aquecida a 120° C. Após 15 horas, os voláteis foram removidos e o resíduo foi lavado com MeCN para dar o composto do título como um sólido amarelo (1,674 g, 91%). M.P. 182-184 °C; MS *m/z* 367.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.04 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.8 Hz), 7.79 (1H, dd, *J* = 2.1 Hz, 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.07

(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (4H, m), 2.88 (4H, m).

[00884] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 3, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 4

[00885] Preparação de Cpd 1



[00886] Etapa A: Uma mistura de etil 3-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoato (2,68 mL, 14,0 mmol) e 2-amino-5-fluoropiridina (1,12 g, 10,0 mmol) em PPA (~5 g) foi aquecida a 120° C. Após 0,5 horas, a mistura púrpura escura foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com gelo-água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e MeCN para dar 2-(4-metoxifenil)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido ligeiramente amarelo (1,758 g, 65%). MS m/z 271.2 [M+H]⁺.

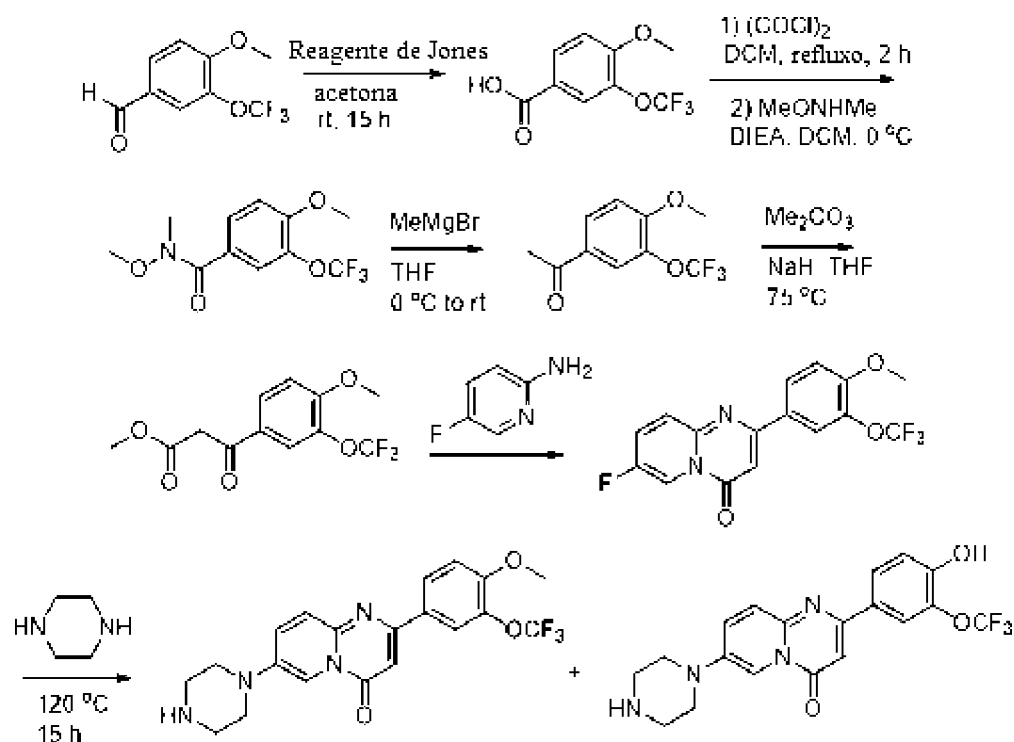
[00887] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (81 mg, 0,3 mmol) e piperazina (129 mg, 1,5 mmol) em DMSO (1 mL) deram o composto do título como um sólido amarelo (66 mg, 66%). M.P. 182-184°C; MS m/z 337.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.16 (2H, dd, $J = 2.0$ Hz, 7.0 Hz), 8.05

(1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 9.7 Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 1.9$ Hz, 7.0 Hz), 6.86 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.12 (4H, m), 2.87 (4H, m).

[00888] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 4, substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 5

[00889] Preparação de Cpd 81 e Cpd 82



[00890] Etapa A: A uma solução de 4-metoxi-3-(trifluorometoxi) benzaldeído (1,0 g, 4,5 mmol) em acetona (30 mL) foi adicionado reagente de Jones (5 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 15 horas, o metanol (2 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado, dissolvido em EtOAc e lavado com água. Os produtos orgânicos foram secos e

concentrados para dar ácido 3-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzoico como um sólido branco (1,02 g, 96%), MS m/z 235.2 [M-H]⁻.

[00891] Etapa B: A uma solução de ácido 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)benzoico (1,02 g, 4,32 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado cloreto de oxalil (5 mL). Após refluxo durante 6 horas, a solução foi concentrada para dar cloreto de 4-metoxi-3-(trifluorometoxi)benzoíla. O cloreto de ácido bruto foi dissolvido em DCM (10 mL) e arrefecido a 0° C. Diisopropiletilamina (1,56 mL, 9,0 mmol) e N,O-dimetil-hidroxilamina (0,658 g, 6,7 mmol) foram adicionados. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura foi lavada com água. Os orgânicos foram secos, concentrados e cromatografados (5% EtOAc em CH₂Cl₂) para dar 4-dimetoxi-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida como um óleo âmbar (0,58 g, 48%).

[00892] Etapa C: A uma solução de 4-dimetoxi-N-metil-3-(trifluorometoxi)benzamida (0,58 g, 2,08 mmol) em THF (8 mL) a 0° C foi adicionado MeMgBr (3,0 M, 0,83 mL, 2,5 mmol). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 15 horas, a solução foi lavada com água. Os produtos orgânicos foram secos e concentrados para dar 11-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)etanona como um sólido branco (0,45 g, 96%).

[00893] Etapa D: A uma solução da 1-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)etanona bruta (0,45 g, 2,0 mmol) e carbonato de dimetila (1,5 mL, 18,2 mmol) em THF (8 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se NaH (60%, 0,44 g, 10,9 mmol). Depois de se aquecer a 75° C durante 20 minutos, a mistura foi arrefecida com NH₄Cl (sat.). O pH da mistura foi ajustado a neutro com HCl 1N. A mistura foi extraída com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secos e concentrados para dar metil 3-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-3-oxopropanoato. MS m/z 299.1 [M+H]⁺. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[00894] Etapa E: Uma solução de metil 3-(3-4-metoxi (trifluorometoxi)fenil)-3-oxopropanoato bruto (2 mmol) da Etapa D, *p*-TsOH (38 mg, 0,2 mmol) e trimetoximetano em MeOH (4 mL) foi aquecida a 60° C. Após 1 hora, os voláteis foram removidos e 2-amino-5-fluoropiridina (0,224 g, 2,0 mmol) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 150° C durante 1 hora, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e lavou-se com MeCN para se obter 7-fluoro-2-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (146 mg, 21%). MS *m/z* 355.1 [M+H]⁺..

[00895] Etapa F: Uma mistura de 7-fluoro-2-(4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (71 mg, 0,2 mmol), piperazina (38 mg, 0,4 mmol) e diisopropiletilamina (69 μ L, 0,4 mmol) em DMSO (0,5 mL) foi aquecida a 120° C. Após 15 horas, os voláteis foram removidos e o resíduo foi cromatografado (20% de MeOH em DCM) para dar dois produtos:

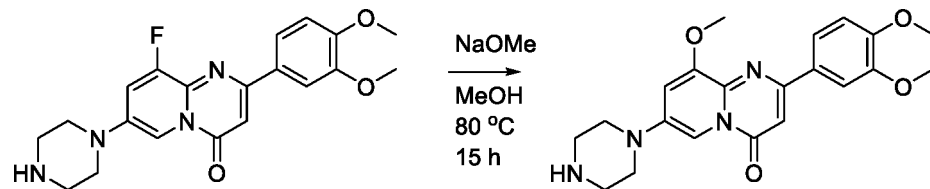
[00896] Cpd 81 (8 mg, 9%) foi obtido como um sólido amarelo. M.P. 158-162 °C; MS *m/z* 421.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.24 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.8 Hz), 8.19 (1H, m), 8.08 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.07 (4H, m), 2.50 (4H, m, obscurecido por DMSO-*d*₆; e,

[00897] Cpd 82 (9 mg, 11%) foi obtido como um sólido amarelo. M.P. 245-248°C; MS *m/z* 407.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.11 (1H, m), 8.07-8.03 (2H, m), 7.68 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.87 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m).

[00898] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 5 substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 6

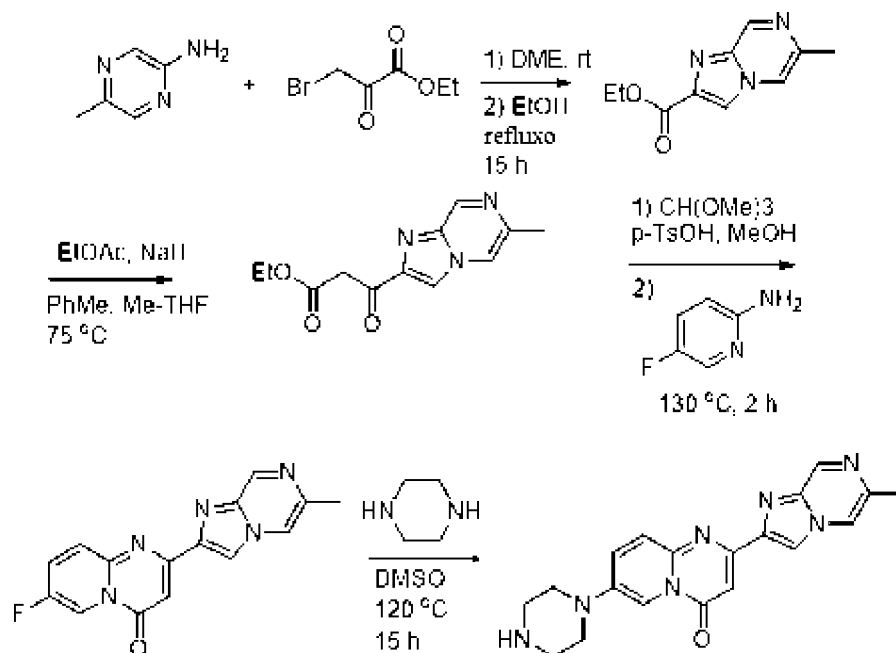
[00899] Preparação de Cpd 70



[00900] A uma suspensão de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (38 mg, 0,1 mmol), preparada seguindo os procedimentos do Exemplo 3, Etapas A e B em MeOH (0,5 mL) adicionou-se NaOMe (0,5 M em MeOH, 1 mL, 0,5 mmol). Depois do aquecimento a 80° C durante 15 horas, os voláteis foram removido e o resíduo foi submetido a cromatografia (10-15% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um sólido amarelo (18 mg, 45%); M.P. 185-187°C; MS *m/z* 397.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.80 (2H, m), 7.08 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.97 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 3.89 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.30 (4H, m), 2.98 (4H, m).

Exemplo 7

[00901] Preparação de Cpd 74



[00902] Etapa A: A uma solução de 2-amino-5-metilpirazina (1,09 g, 10 mmol) em DME (10 mL) foi adicionado etil 3-bromo-2-oxopropanoato (1,57 mL, 12,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com Et₂O e seco para dar um sólido amarelo. O sólido foi suspenso em EtOH (20 mL) e aquecido a 90° C. Após 1,5 horas, a solução castanha resultante foi concentrada e ajustada para um pH de 7. A mistura foi extraída com EtOAc. Os orgânicos foram concentrados e o resíduo foi triturado e lavado com MeCN para dar etil 6-metilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato como um sólido castanho (0,993 g, 48%). MS *m/z* 206.2 [M+H]⁺.

[00903] Etapa B: A uma solução de etil 6-metilimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato (0,971 g, 4,73 mmol) e EtOAc (0,98 mL, 10 mmol) em tolueno (2 mL) e Me-THF (8 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (60%, 0,503 mg, 12,6 mmol). Depois de se aquecer a 70° C durante 30 minutos, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, arrefecida com gelo, ajustada a pH 7 com

HCl IN e extraída com EtOAc. Os orgânicos foram combinados, secados, concentrados e cromatografados para dar etil 3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um óleo acastanhado (0,93 g, 78%).

[00904] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Etapa B, etil 3-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (0,913 g, 3,7 mmol), monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (70 mg, 0,37 mmol) e ortoformato de trimetila (0,81 mL, 7,4 mmol) em MeOH (10 mL) proporcionaram o cetal que foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

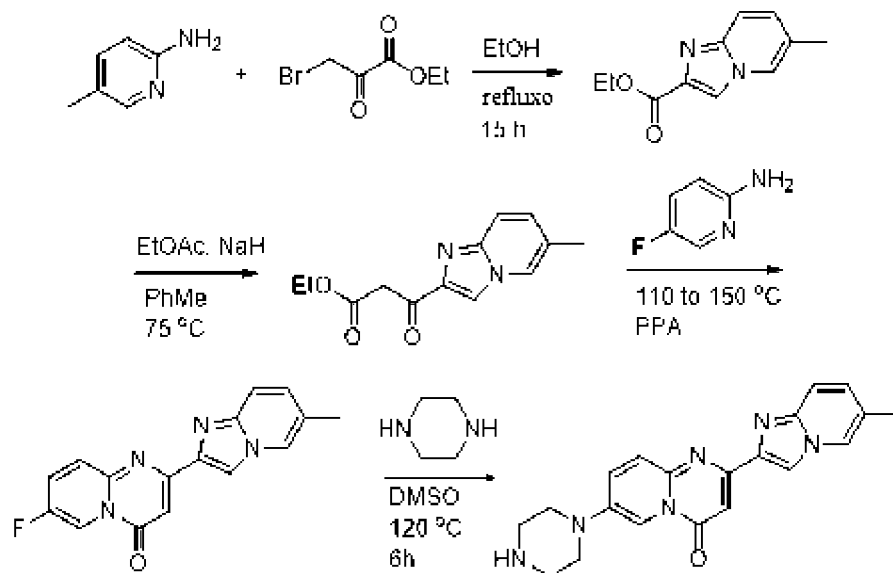
[00905] Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Etapa C, o dimetoxipropanoato bruto (a partir da Etapa C e 2-amino-5-fluoropiridina (0,422 g, 3,7 mmol) deu 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido acastanhado (0,344 g, 31%). MS m/z 295.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.09 (1H, s), 8.97-8.96 (1H, m), 8.67 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.15-8.11 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.08 (1H, s), 2.42 (3H, s).

[00906] Etapa E: Seguindo o procedimento do Exemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (59 mg, 0,2 mmol) e piperazina (52 mg, 0,6 mmol) em DMSO (0,5 ml) deram o composto do título como um sólido amarelo (28 mg, 39%). M.P. 221-225°C; MS m/z 362.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 9.7 Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.00 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.44 (3H, s).

[00907] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 7, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 8

[00908] Preparação de Cpd 29



[00909] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 7, Etapa A, 2-amino-5-metilpiridina (5,41 g, 50 mmol) e etil 3-bromo-2-oxopropanoato (7,0 mL, 50 mmol) em MeOH (50 ml) deram origem a 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato como um sólido amarelado (9,50 g, 93%), MS m/z 205.1 [M+H]⁺.

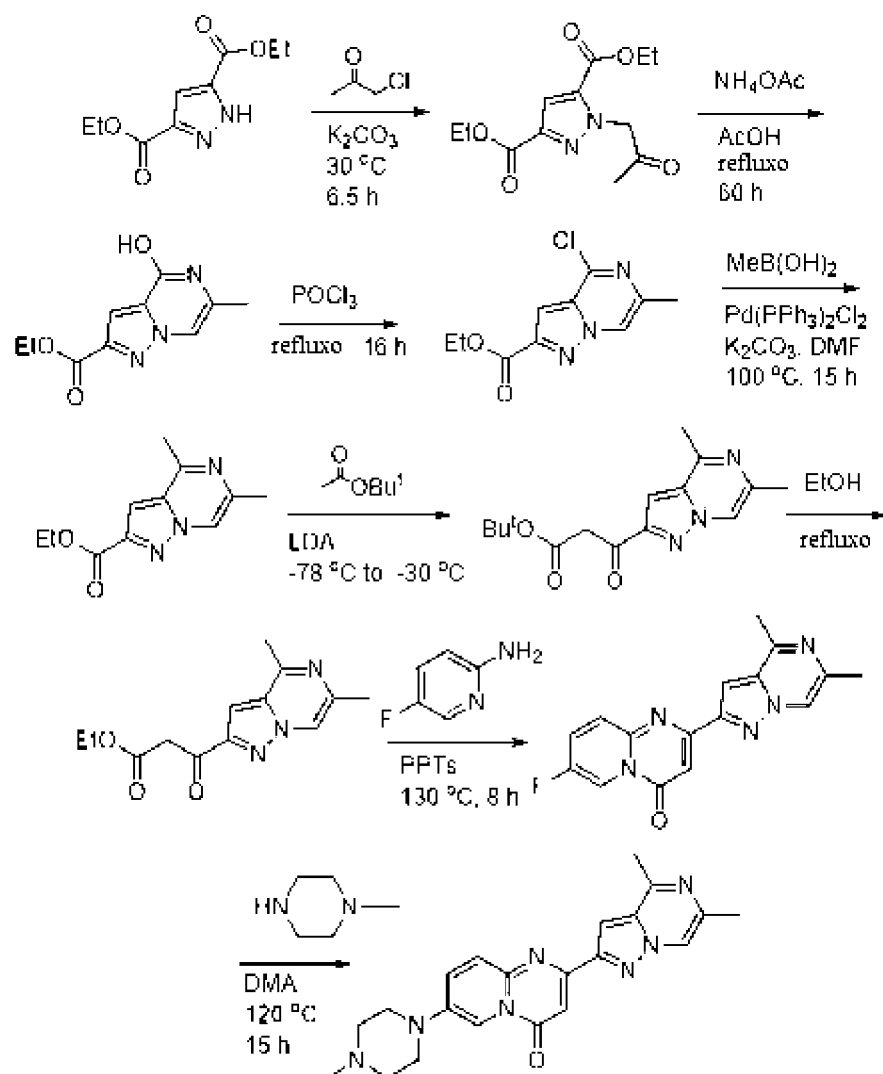
[00910] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 7, Etapa B, etil 6-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato (0,55 g, 2,5 mmol), EtOAc (0,29 mL, 5,0 mmol) e NaH (60%, 0,20 g, 5 mmol) em tolueno (5 ml) deram origem a etil 3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-oxopropanoato como um sólido amarelo (0,62 g, 100 %), MS m/z 243.1 [M+H]⁺.

[00911] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 4, Etapa A, etil 3-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-oxopropanoato (246 mg, 1,0 mmol) e 2-amino-5-fluoropiridina (334 mg, 1,2 mmol) em PPA (~5 g) deram origem a 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (17 mg, 6%), MS m/z 295.2 [M+H]⁺.

[00912] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (17 mg, 0,06 mmol) e piperazina (30 mg, 0,3 mmol) em DMSO (10 mL) deram o composto do título como um sólido castanho claro (19 mg, 83%). M.P. 193-198°C; MS m/z 361.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.55 (1H, d, 9.3 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 9.3 Hz), 6.96 (1H, s), 3.23 (4H, m), 3.01 (4H, m), 2.29 (3H, s).

Exemplo 9

[00913] Preparação de Cpd 170



[00914] Etapa A: A uma solução de dietil 1H-pirazol-3,5-dicarboxilato (10,0 g, 47 mmol) e cloroacetona (3,76 ml, 47 mmol) em acetona (200 mL) foi adicionado carbonato de potássio (7,2 g, 52 mmol). Após aquecimento a 30° C durante 6 horas, a mistura foi concentrada para remover os voláteis. O resíduo foi tomado em EtOAc e lavado com água. Os orgânicos foram secos sobre MgSO₄ e concentrados para dar dietil 1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato como um sólido castanho claro, o qual foi utilizado diretamente na etapa seguinte, MS *m/z* 269.1 [M+H]⁺.

[00915] Etapa B: A uma solução de dietil 1-(2-oxopropil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato (~ 47 mmol) em ácido acético (300 mL) foi adicionado acetato de amônio (72 g, 940 mmol). Depois de refluxo durante 48 horas, a mistura foi concentrada a um volume mínimo e diluída com água. O precipitado foi filtrado, lavado com água e MeCN para dar acetato de 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato como um sólido castanho-amarelado (6,7 g, 64%), MS *m/z* 222.1 [M+H]⁺.

[00916] Etapa C: Uma mistura de etil 4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (7,18 g, 32,5 mmol) em POCl₃ (80 mL) foi submetida a refluxo durante 15 horas. A mistura escura foi concentrada e lavada com MeCN para dar etil 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (5,197 g) como um sólido esbranquiçado. O filtrado foi concentrado e cromatografado para dar um produto de 1,42 g (6,617 g, 85%) MS *m/z* 240.1 [M+H]⁺, 242.1 [M+2+H]⁺.

[00917] Etapa D: Uma mistura de etil 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (5,197 g, 21,7 mmol), MeB(OH)₂ (3,90 g, 65,1 mmol), K₂CO₃ (14,8 g, 107,5 mmol) e Pd(PPh₃)₂Cl₂ em (456 mg, 0,65 mmol) DMF (100 mL) foi desgaseificada e aquecida sob atmosfera de N₂ durante 15 horas. A mistura foi concentrada num evaporador rotativo para remover a maior parte do DMF e lavou-se com água. O resíduo foi cromatografado (2% a 5% de MeOH em CH₂Cl₂) para se obter acetato de 4,6-dimetilpirazolo[1,5-

a]pirazina-2-carboxilato como um sólido amarelo (3,90 g, 82%), MS m/z 220.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.54 (1H, s), 7.49 (1H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.70 (3H, s), 2.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.2Hz).

[00918] Etapa E: A uma solução de t-butil acetato (1,63 mL, 12,1 mmol) em THF (50 mL) a -78° C foi adicionado LDA (1,5 M, 0,97 mL, 14,5 mmol). Após 0,5 horas, a solução foi canulada para uma solução de etil 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (1,33 g, 6,07 mmol) em THF (100 mL) a -30° C. Após 1 hora, a mistura foi arrefecida com NH₄Cl saturado, ajustada para pH 5-6 e extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secos e concentrados. O resíduo foi cromatografado (2% a 4% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar t-butil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um óleo amarelo (1,696 g, 97%), MS m/z 290.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (1H, s), 7.50 (1H, s), 4.02 (2H, s), 2.70 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.38 (9H, s).

[00919] Etapa F: Uma solução de t-butil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (4,86 g, 16,8 mmol) em EtOH (30 mmol) foi aquecida a 120° C em um tubo tapado. Após 1 hora, a solução foi arrefecida até à temperatura ambiente e os voláteis foram removidos para dar acetato de 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um sólido amarelo (4,44 g, 98%), MS m/z 262.2 [M+H]⁺.

[00920] Etapa G: Uma mistura de 2-amino-5-fluoro-piridina (134 mg, 1,2 mmol), etil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (261 mg, 1,0 mmol) e PPTs (12,6 mg, 0,05 mmol) foi aquecida a 130° C. Depois de 8 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e cromatografada para dar 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (220 mg, 71%). MS m/z 310.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.97-8.95 (1H, m), 8.55

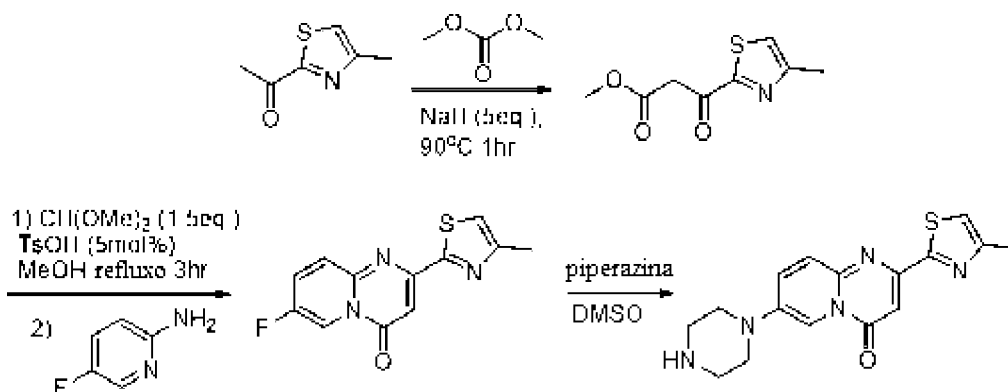
(1H, s), 8.16-8.12 (1H, m), 7.87-7.85 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.03 (1H, s), 2.73, (3H, s), 2.43 (3H, s).

[00921] Etapa H: Seguindo o procedimento do Exemplo 3, Etapa B, 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (309 mg, 1,0 mmol) e piperazina (1,1 ml, 10 mmol) em DMA (1,0 mL) deram o composto do título como um sólido amarelo (313 mg, 80%). M.P. 254-256°C; MS m/z 390.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.54 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.72 (3H, s), 2.51 (4H, m, obscurecido por DMSO-*d*₆), 2.43 (3H, s), 2.25 (3H, s).

[00922] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 9 substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 10

[00923] Preparação de Cpd 163



[00924] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 5, Etapa E, 2-acetil-4-metiltiazol (706 mg, 5 mmol), carbonato de dimetila (15 mL, 178 mmol) e NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 1,14 g, 28,5 mmol) produziram metil 3-(4-metiltiazol-2-il)-3-

oxopropanoato. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte. MS m/z 200.1 [M+H]⁺.

[00925] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Etapa B, 3-(4-metiltiazol-2-il)-3-oxopropanoato (199 mg, 1,0 mmol), trimetilortoformato (0,25 mL, 2,25 mmol) e ácido toluenossulfônico mono-hidratado (14,3 mg, 0,075 mmol) em MeOH (1,5 mL) forneceram o dimetoxipropanoato.

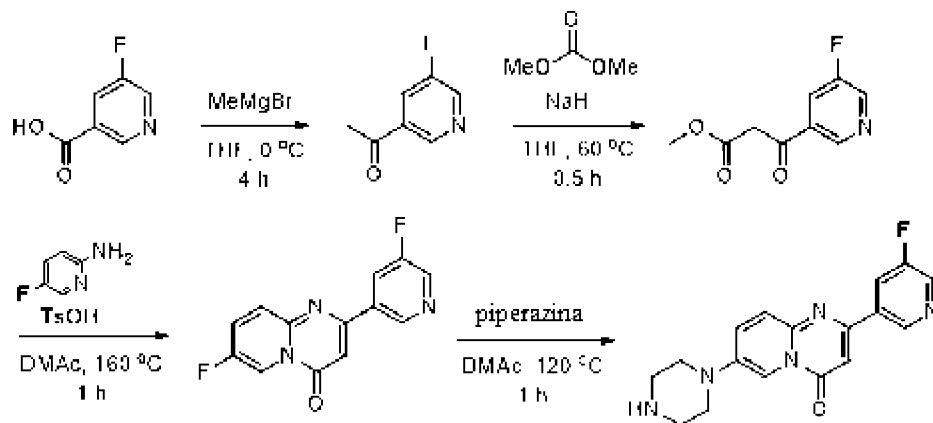
[00926] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Etapa C, o dimetoxipropanoato da Etapa B e 2-amino-4-fluoro-piridina (201,8 mg, 1,8 mmol) em DMA (1,5 mL) forneceram 7-fluoro-2-(4-metiltiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (175,5 mg, 67%). MS m/z 262.1 [M+H]⁺.

[00927] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(4-metiltiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (52,2 mg, 0,2 mmol) e piperazina (86 mg, 1 mmol) em DMSO (0,8 mL) proporcionaram o composto do título (20 mg, 30%). M.P. 142-147 °C; MS m/z 328.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 18.6 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 7.73 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 7.56 (1H, s), 6.88 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 2.47 (3H, s).

[00928] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 10, substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 11

[00929] Preparação de Cpd 92



[00930] Etapa A: Ácido 5-fluoronicotínico (1,0 g, 7,1 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e arrefecido a 0° C. Uma solução 1,4 M de brometo de metilmagnésio em THF:tolueno (3:1) (11,2 mL, 15,6 mmol) foi adicionada gota a gota à solução. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, em que HCl aquoso 1N (50 mL) foi adicionado lentamente. A mistura foi particionada em EtOAc (200 mL) e NaOH 1 N aquosa (200 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com EtOAc (0% a 50%) em hexanos para se obter 1-(5-fluoropiridin-3-il)etanona como um pó branco (290 mg, 29%).

[00931] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 5, Etapa D, a metil cetona da Etapa A, dimetil carbonato (0,44 mL, 5,25 mmol) e hidreto de sódio (210 mg, dispersão a 60% em óleo mineral, 5,25 mmol) em THF (6 mL) proporcionaram metil 3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato como um pó esbranquiçado (278 mg, 67%).

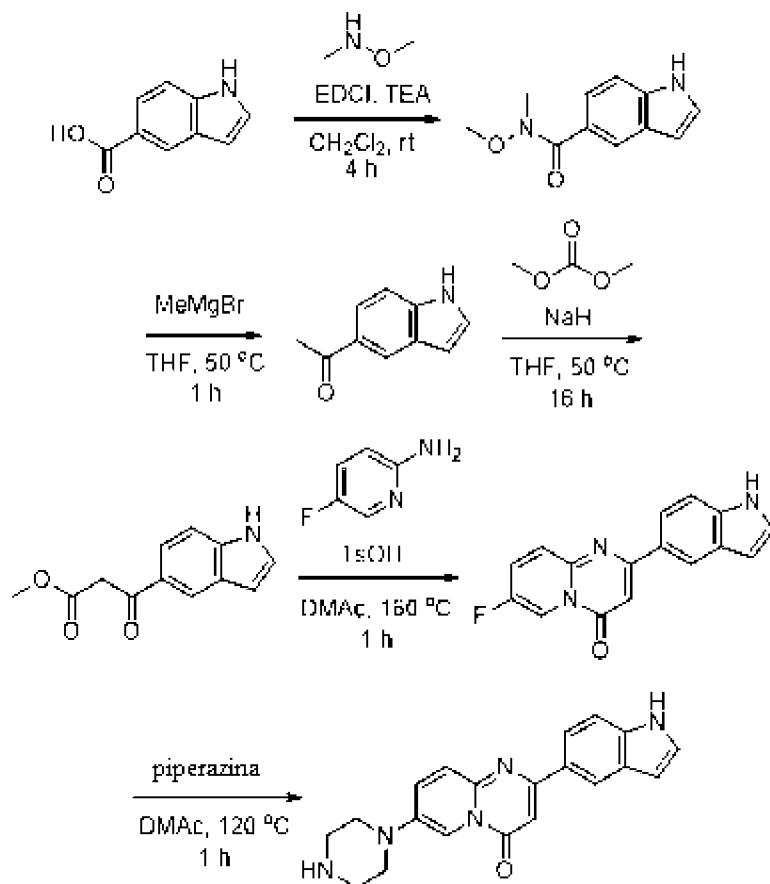
[00932] Etapa C: Metil 3-(5-fluoropiridin-3-il)-3-oxopropanoato (138 mg, 0,7 mmol) foi combinado com 5-fluoropiridin-2-amina (90 mg, 0,8 mmol) e monohidrato de ácido toluenossulfônico (6 mg, 0,03 mmol) em dimetilacetamida (0,5 mL). A mistura foi aquecida a

160° C durante 1 hora. A mistura foi arrefecida a 120° C, antes da adição de piperazina (300 mg, 3,5 mmol). A mistura foi agitada a 120° C durante 1 hora. A mistura foi carregada em sílica em CH₂Cl₂ e eluída com 0% a 8% de MeOH (3% de NH₃) em CH₂Cl₂. O composto do título foi obtido na forma de um pó amarelo (37 mg, 16%). M.P. 201-208°C; MS m/z 326.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.25 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 10.2 Hz), 8.22 (1H, d, 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.8 Hz, 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.11 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (1H, br s).

[00933] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 11, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 12

[00934] Preparação de Cpd 98



[00935] Etapa A: ácido 1H-Indol-5-carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol) foi combinado com cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (907 mg, 9,3 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,78 g, 9,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3,2 mL, 18,6 mmol) em CH₂Cl₂ (12 mL). Depois de se agitar durante 4 horas à temperatura ambiente, a mistura foi lavada com HCl aquoso (1N, 20 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[00936] Etapa B: O produto bruto da Etapa A foi dissolvido em THF (20 mL). Uma solução 1,4 M de brometo de metilmagnésio (11,2 ml, 15,6 mmol) em THF:tolueno (3:1) foi adicionada gota a gota à

solução. A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente. A solução foi agitada a 50° C durante 1 hora, sob a qual HCl aquoso 1N (50 mL) foi adicionado lentamente. A mistura foi particionada em EtOAc (200 mL) e NaOH 1 N aquoso (200 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com EtOAc (0% a 50%) em hexano para dar 1-(1H-indol-5-il)etanona como um pó branco (323 mg, 33%).

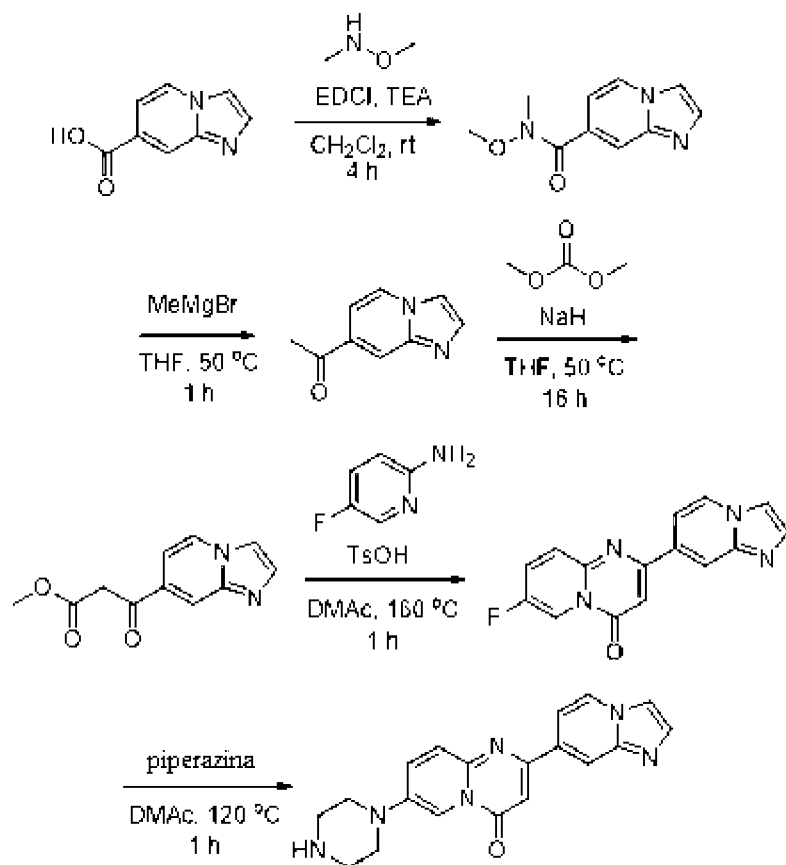
[00937] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 5, Fase E, a metil-cetona da Etapa B, carbonato de dimetila (0,46 mL, 5,5 mmol) e hidreto de sódio (220 mg, dispersão a 60% em óleo mineral, 5,5 mmol) em THF (6 mL) proporcionaram metil metil 3-(1H-indol-5-il)-3-oxopropanoato como um pó esbranquiçado (120 mg, 27%). MS *m/z* 216.1 [M-H]⁻.

[00938] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 11, Etapa C, metil 3-(1H-indol-5-il)-3-oxopropanoato (98 mg, 0,45 mmol), 5-fluoropiridin-2-amina (56 mg, 0,5 mmol), monohidrato de ácido toluenossulfônico (9 mg, 0,05 mmol) e piperazina (194 mg, 2,25 mmol) em dimetilacetamida (0,5 mL) forneceram o composto do título como um pó esbranquiçado (40 mg, 26%). M.P. 266-272°C. MS *m/z* 346.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.3 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, t, J = 2.7 Hz), 6.90 (1H, s), 6.57 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (1H, br s).

[00939] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 12, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 13

[00940] Preparação de Cpd 107



[00941] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 12, Etapa A, ácido imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (1,0 g, 6,2 mmol), cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (907 mg, 9,3 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,78 g, 9,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3,2 mL, 18,6 mmol) em CH₂Cl₂ (12 mL) deram origem a N-metoxi-N-metilimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida (505 mg, 40%).

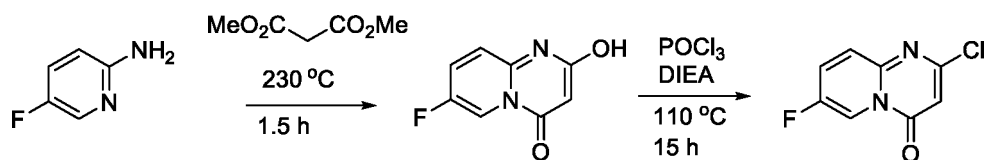
[00942] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 12, Etapa B, o produto da Etapa A (505 mg, 2,5 mmol), brometo de metilmagnésio (3,6 mmol) em THF (10 mL) produziram 1-(imidazo [1,2-a]piridin-7-il)etanona (275 mg, 70%).

[00943] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 5, Fase E, a metil-cetona da Etapa B (275 mg, 1,7 mmol), carbonato de dimetila (0,35 mL, 4,25 mmol) e hidreto de sódio (170 mg, dispersão a 60% em óleo mineral, 4,25 mmol) em THF (5 ml) deram origem a metil 3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-oxopropanoato como um pó esbranquiçado (215 mg, 58%).

[00944] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 11, Etapa C, metil 3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3-oxopropanoato (215 mg, 1,0 mmol), 5-fluoropiridin-2-amina (123 mg, 1,1 mmol), monohidrato de ácido toluenossulfônico (19 mg, 0,1 mmol) e piperazina (430 mg, 5 mmol) em dimetilacetamida (1,0 mL) forneceram o composto do título como um pó esbranquiçado (40 mg; 12%). M.P. 258-270°C; MS m/z 347.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.65 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 8.06 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 2.7 Hz), 7.71 (1H, s), 7.10 (1H, s), 3.16 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.34 (1H, br s).

Exemplo 14

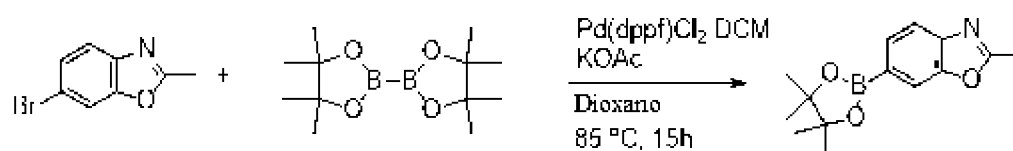
[00945] Preparação de Cpd 171



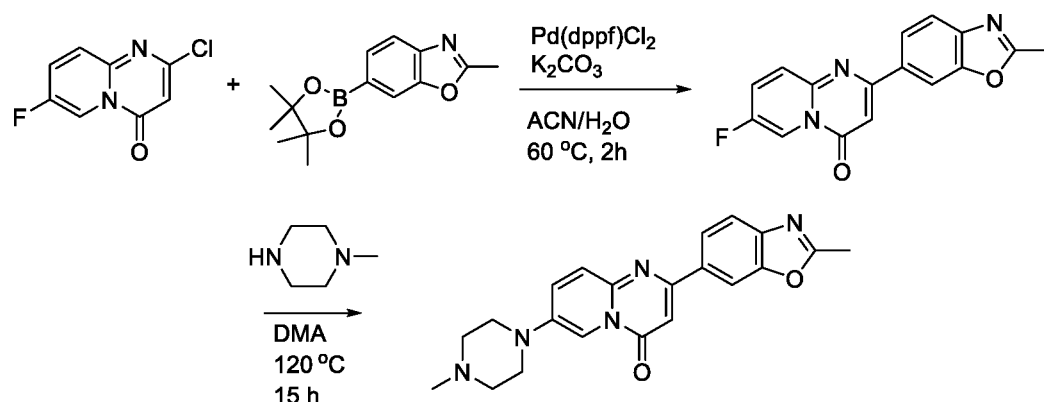
[00946] Parte 1, Etapa A: Uma mistura de 2-amino-5-fluoropiridina (11,20 g, 0,10 mol) e malonato de dimetila (57,0 mL, 0,50 mol) foi aquecida a 230° C durante 1,5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado e lavado com ACN (3x) para dar 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido escuro (14 g), o qual foi utilizado diretamente no etapa seguinte. MS m/z 181.3 [M+H]⁺.

[00947] Parte 1, Etapa B: Uma mistura escura de 7-fluoro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona bruta (14 g, ~77 mmol)

em POCl_3 (50 mL) e DIEA (13,3 mL, 77 mmol) foi aquecida a 110°C durante 15 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo escuro foi tratado com gelo-água, lavado com água (3x) e seco para dar um sólido castanho. O sólido castanho cru foi cromatografado (MeOH 5% em CH_2Cl_2) para dar 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (9,84 g, 50%, 2 etapas), MS m/z 199.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.99 (1H, dd, $J = 2.8$ Hz, 4.7 Hz), 8.27-8.23 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz, 9.8 Hz), 6.56 (1H, s).



[00948] Parte 2: Uma mistura de 6-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol (1,06 g, 5,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,40 g, 5,5 mmol), KOAc (1,47 g, 15 mmol) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (122 mg, 0,15 mmol) em dioxano (8 mL) foi desgaseificada e aquecida sob N_2 a 85°C . Após 15 horas, a mistura foi diluída com EtOAc, filtrada através de celite e concentrada. O resíduo foi cromatografado para dar 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol como um sólido laranja claro (1,30 g, 100 %), MS m/z 260.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[00949] Parte 3, Etapa A: Uma mistura de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,436 g, 2,2 mmol), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol (0,647

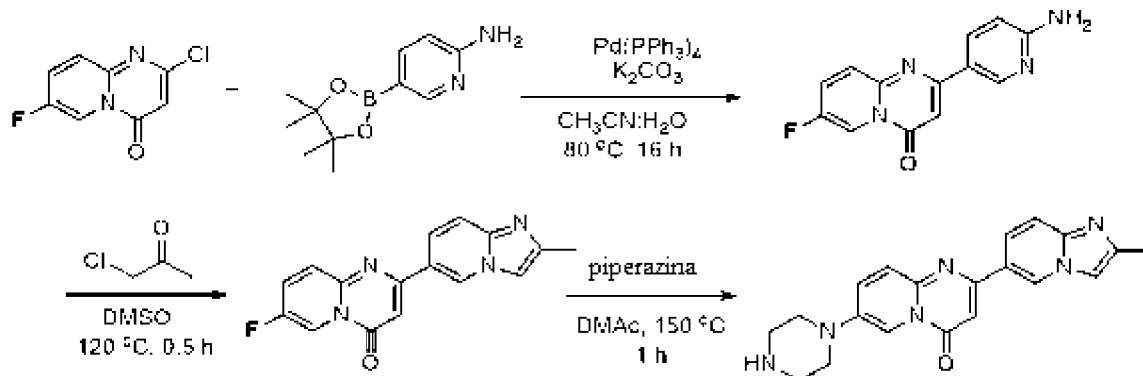
g, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ em DCM (90 mg, 0,11 mmol), K₂CO₃ (2M, 3,0 mL, 6,0 mmol), e ACN (6 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N₂ a 60° C durante 3,5 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi submetido à cromatografia (MeOH a 2,5%/CH₂Cl₂) para dar 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido esbranquiçado (0,64 g, 98%). MS *m/z* 296.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96-8.95 (1H, m), 8.51 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, 1.6 Hz), 8.16-8.12 (1H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.17 (1H, s), 2.67 (3H, s).

[00950] Parte 3, Etapa B: Uma mistura de 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (60 mg, 0,2 mmol) e 1-metil piperazina (0,11 mL, 1,0 mmol) em DMA (0,3 mL) foi aquecida a 120° C durante 15 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi cromatografado para dar o composto do título como um sólido amarelo (46 mg, 61%). M.P. 178-183°C; MS *m/z* 376.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.47 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.23 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 8.11 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.7 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 7.06 (1H, s), 3.25 (4H, m), 2.66 (3H, s), 2.25 (3H, s).

[00951] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 14, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 15

[00952] Preparação de 109



[00953] Etapa A: 2-Cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (990 mg, 5 mmol, preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 14, Parte 1) foi combinada com éster pinacol de ácido 2-aminopiridina-5-borônico (1,21 g, 5,5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (281 mg, 0,25 mmol), CH_3CN (10 mL) e K_2CO_3 aquoso (1 M, 10 mL). A mistura foi aquecida a 80°C durante 6 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, e, em seguida, filtrada. O precipitado recolhido foi lavado com CH_3CN e secado sob vácuo, proporcionando 2-(6-aminopiridin-3-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um pó amarelo (1,13 g, 88%). MS m/z 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ 8.90 (1H, m), 8.83 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz), 8.07 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 9.8$ Hz, 5.3 Hz), 6.87 (1H, s), 6.58 (2H, s), 6.53 (1H, d, 8.9 Hz).

[00954] Etapa B. 2-(6-Aminopiridin-3-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (254 mg, 1,0 mmol) foi combinada com cloroacetona (100 μL , 1,2 mmol) em DMSO (360 μL , 1,65 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C durante 30 minutos. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi dividida em CH_2Cl_2 e NaHCO_3 saturado aquoso. A camada orgânica foi concentrada. O resíduo foi eluído a partir de sílica com MeOH (0% a 6%) em CH_2Cl_2 , dando 7-fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-

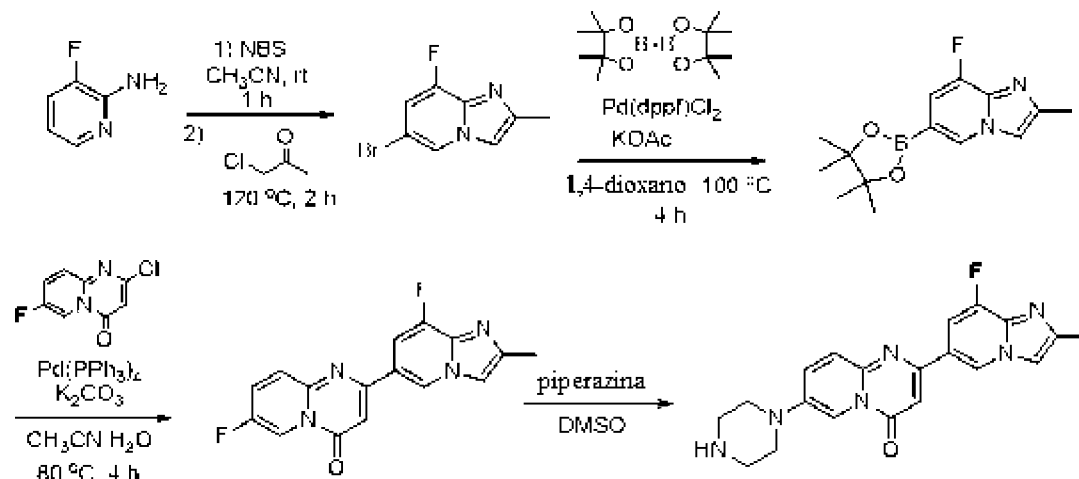
6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um pó castanho-amarelado (136 mg, 46%). MS m/z 295.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.40 (1H, s), 8.95 (1H, m), 8.14 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 1.9 Hz), 7.85 (2H, m), 7.54 (1H, J = 9.4), 7.08 (1H, s), 2.36 (3H, s).

[00955] Etapa C: 7-Fluoro-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg, 0,15 mmol) foi combinada com piperazina (65 mg, 0,75 mmol) em dimetilacetamida (0,5 mL). A mistura foi aquecida a 150° C durante 1 hora. A mistura foi carregada em sílica e eluída com 0% a 8% de MeOH (3% de NH₃) em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título como um pó castanho-amarelado (33 mg, 61%). M.P. 259-267°C; MS m/z 361.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.36 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.5 Hz, 1.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96 (1H, s), 3.15 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.36 (3H, s).

[00956] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 15, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 16

[00957] Preparação de Cpd 209



[00958] Etapa A: 3-Fluoropiridin-2-amina (5,0 g, 45 mmol) foi combinada com N-bromossuccinimida (8,0 g, 45 mmol) em CH₃CN (40 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloroacetona (4,3 mL, 54 mmol) foi adicionada à mistura. A mistura foi aquecida a 100° C, permitindo que a CH₃CN evaporasse. Após 1 hora, a temperatura foi elevada para 120° C durante 2 horas. A mistura solidificou após arrefecimento. O material sólido foi dissolvido em H₂O (50 mL). À solução aquosa foi adicionado 100 mL de NaHCO₃ aquoso saturado. Um precipitado se formou, e foi recolhido por filtração a vácuo. O material sólido foi lavado com H₂O e seco sob vácuo. O material foi colocado em sílica em CH₂Cl₂ e eluído com EtOAc (0% a 30%) em CH₂Cl₂, fornecendo a 6-bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina na forma de um pó castanho-amarelado (4,65 g, 45%). MS *m/z* 229.2 [M+H]⁺, 231.2 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.72 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.35 (3H, s).

[00959] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 2, 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (912 mg, 4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,32

g, 4,8 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) (163 mg, 0,2 mmol) e acetato de potássio (784 mg, 8 mmol) produziu 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina. O produto bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

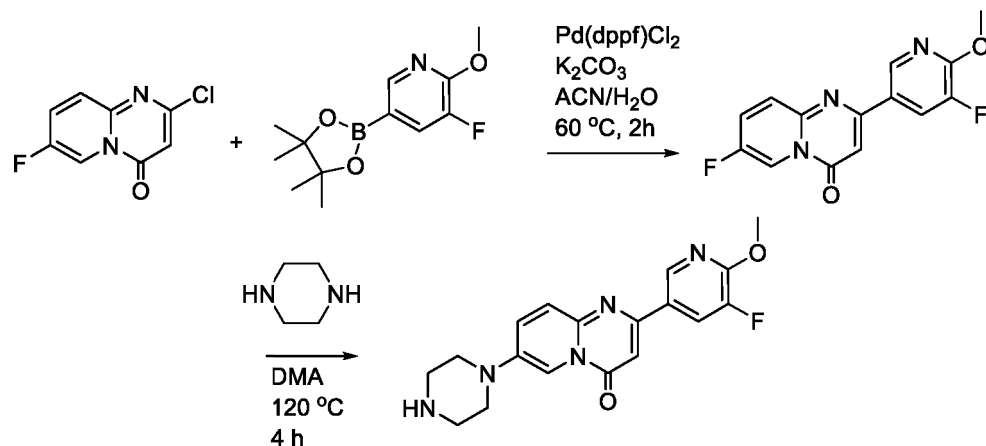
[00960] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, o produto bruto de 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina a partir da etapa A e 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (4 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1, Etapa B), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (225 mg, 0,2 mmol) e K₂CO₃ aquoso (1 M, 8 mL) proporcionaram 7-fluoro-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um pó castanho-amarelado (860 mg, 69%). MS m/z 313.0 [M+H]⁺.

[00961] Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa B, 7-Fluoro-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4Hpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (65 mg, 0,21 mmol) e piperazina (90 mg, 1,05 mmol) produziram o composto do título como um pó castanho-amarelado (34 mg, 43%). M.P. 282-288°C; MS m/z 379.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.26 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 2.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 12.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.98 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (1H, br s).

[00962] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 16, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 17

[00963] Preparação de Cpd 182



[00964] Etapa A: Seguindo o procedimento para o Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, 3-fluoro-2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (~4,85 mmol, o produto bruto preparado pelo método do Exemplo 14, Parte 2) e 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,64 g, 3,23 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1) deram 7-fluoro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,0 g, 100%) como um sólido castanho, MS *m/z* 290.4 [M+H]⁺.

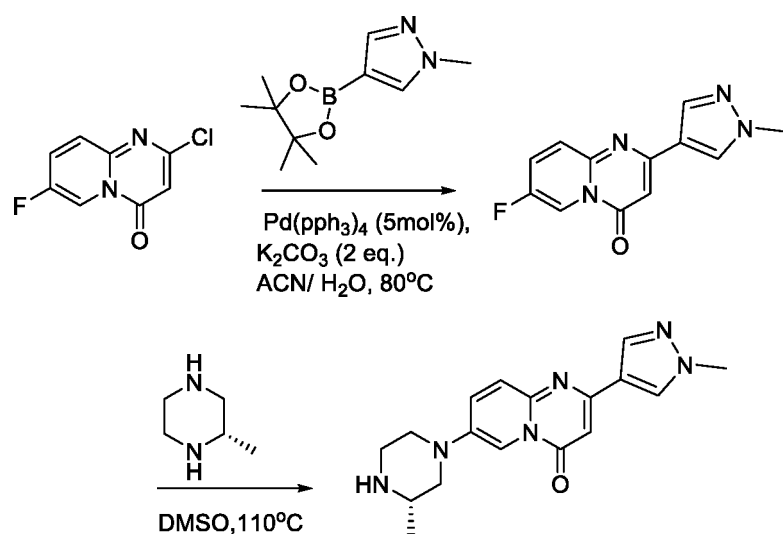
[00965] Etapa B: Uma mistura de 7-fluoro-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (145 mg, 0,5 mmol) e piperazina (43 mg, 0,5 mmol) em DMA (1 mL) foi aquecida a 120° C. Após 4 horas, os voláteis foram removidos e o resíduo foi cromatografado (20% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um sólido amarelo (63 mg, 36%). M.P. 166-170°C; MS *m/z* 356.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 8.39 (1H, dd, *J* = 1.9 Hz, 11.8 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.10 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 9.7 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.02 (1H, s), 4.03 (3H, s), 3.20 (4H, m), 2.94 (4H, m).

[00966] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o

Exemplo 17, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 18

[00967] Preparação de Cpd 191



[00968] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (199 mg, 1 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 H-pirazol (239,2 mg 1,15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57,8 mg, 0,05 mmol) e K_2CO_3 (276,4 mg, 2 mmol) em $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1,0 ml/1,0 ml) deram 7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (97,6mg, 40%). MS m/z 245.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

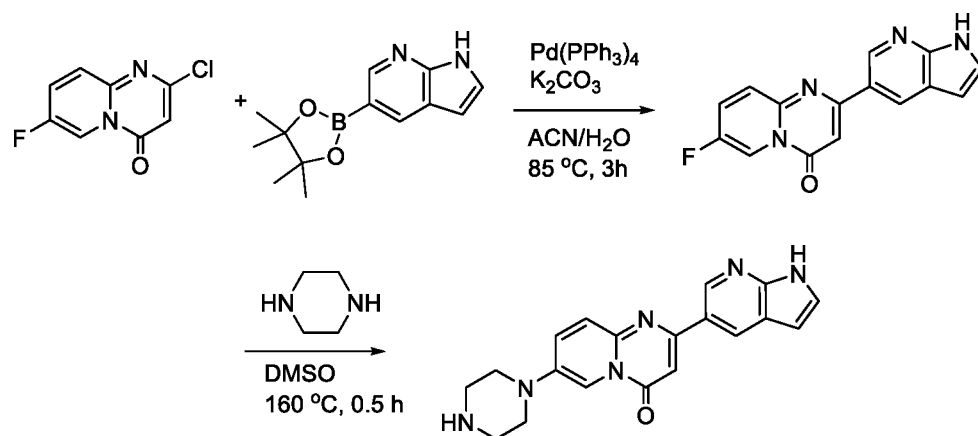
[00969] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 14, Parte 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (48,8 mg, 0,2 mmol) e (S)-2-metil-piperazina (100 mg, 1 mmol) em DMSO (0,5 ml) deram o composto do título (32.1mg, 49,5%). M.P. 168-170 °C; MS m/z 325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.35 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 2.6 Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.54-3.57 (2H, m), 2.99-

3.02 (1H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[00970] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 18, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 19

[00971] Preparação de Cpd 128



[00972] Etapa A: A uma solução de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (199 mg, 1,0 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1) em 2 mL de acetonitrila foram adicionados 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (293 mg, 1,2 mmol), tetraquistrifenilfosfina Pd (0) (57,8 mg, 0,05 mmol) e K₂CO₃ aquoso (1 M em água, 2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 85° C durante 3 horas e arrefecida à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado com diclorometano, água e acetonitrila para dar 7-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (249 mg, 89%). MS m/z 281.1 [M+H]⁺.

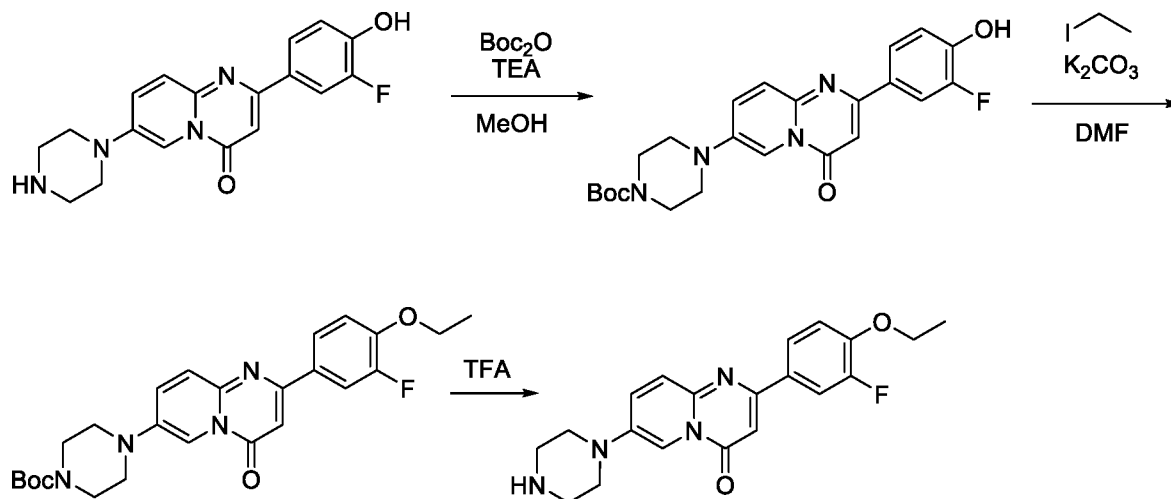
[00973] Etapa B: Uma solução de 7-fluoro-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (100 mg, 0,36 mmol) em DMSO (1 mL) foi tratada com piperazina (154 mg, 1,79

mmol) à temperatura ambiente. A solução foi agitada a 160° C durante 30 minutos e arrefecida à temperatura ambiente. A mistura de reação foi aplicada num gel de sílica sem concentração e eluída com MeOH (0% a 20%) em CH₂Cl₂ para proporcionar o composto do título (74,8 mg, 60%). M.P. 252-255 °C; MS *m/z* 347.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 11.8 (1H, s), 8.95 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.64 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.0-7.9 (1H, m), 7.62 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.45 (1H, m), 6.9 (1H, s), 6.48 (1H, br. m). 3.1 (4H, m), 2.85 (4H, m).

[00974] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 19, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 20

[00975] Preparação de Cpd 153



[00976] Etapa A: 2-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (180 mg, 0,53 mmol), preparada por acoplamento de Suzuki de acordo com o procedimento do Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, foi combinada com bicarbonato de di-terc-butila (131 mg, 0,6 mmol) e trietilamina (85 µl, 0,6 mmol) em MeOH (4 mL). A mistura foi agitada a 50° C durante 2 horas. A

mistura foi filtrada, deixando um pó amarelo, o qual foi lavado com MeOH e seco sob vácuo, obtendo-se terc-butil-4-(2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (230 mg, 99%). MS m/z 441.0 [M+H]⁺.

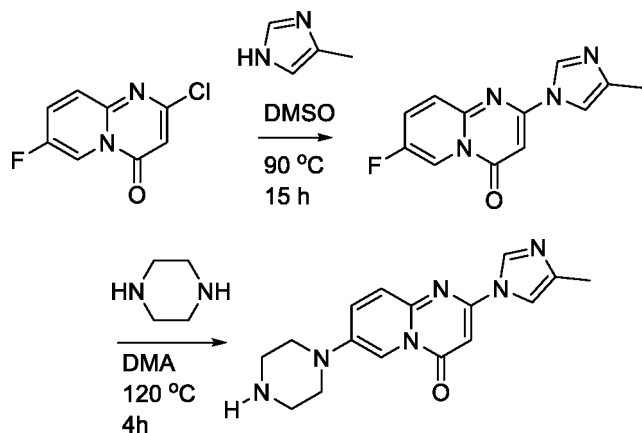
[00977] Etapa B: terc-butil 4-(2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (60 mg, 0,14 mmol) foi combinado com K₂CO₃ (39 mg, 0,28 mmol) e iodoetano (48 µL, 0,21 mmol) em DMF (1 mL). A mistura foi agitada a 50° C durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, H₂O (0,5 mL) foi adicionada gota a gota à mistura. O precipitado foi recolhido, lavado com H₂O, e seco sob vácuo.

[00978] Etapa C: Ao produto bruto da Etapa B, foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL). Depois de repousar durante 10 minutos, os voláteis foram removidos. O resíduo foi particionado em CH₂Cl₂ (4 mL) e K₂CO₃ aquoso (1 M, 2 mL). A camada orgânica foi removida e concentrada, proporcionando o composto do título (36 mg, 70%). M.P. 180-186°C; MS m/z 369.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.14 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.36 (1H, br), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[00979] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 20, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 21

[00980] Preparação de Cpd 179



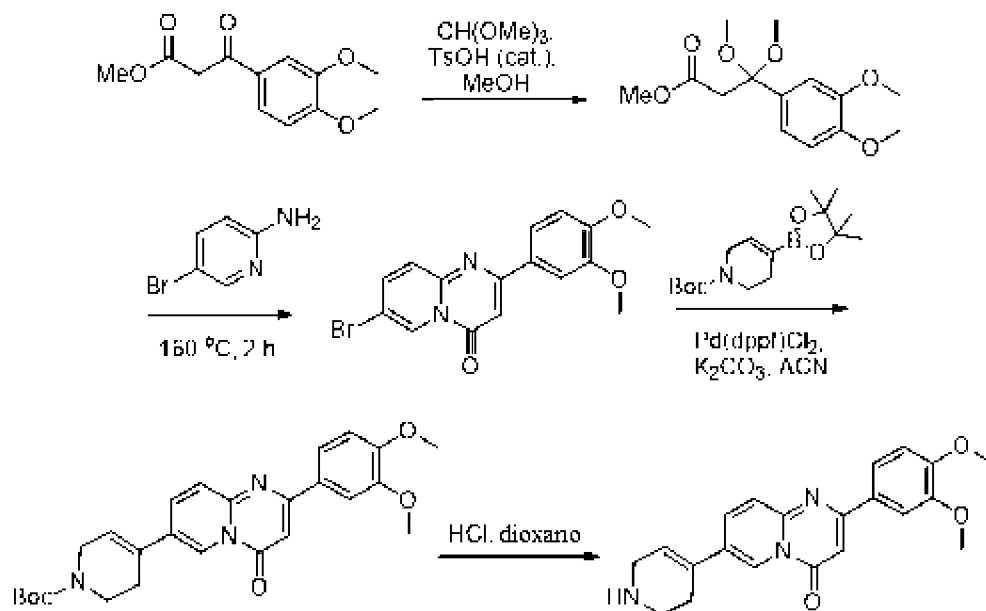
[00981] Etapa A: Uma mistura de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona (300 mg, 1,5 mmol) e 4-metil-1H-imidazol (429 mg, 6,0 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi aquecida a 90° C durante 15 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com CH₃CN. O precipitado foi filtrado, lavado com CH₃CN (3x) e secou-se para dar 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido esbranquiçado (225 mg, 61%). MS *m/z* 345.4 [M+H]⁺.

[00982] Etapa B: Uma mistura de 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (73 mg, 0,3 mmol) e piperazina (129 mg, 1,5 mmol) em DMA (0,6 mL) foi aquecida a 120° C durante 4 horas. O DMA foi removido e a mistura foi diluída com CH₃CN. O precipitado foi filtrado, lavado com CH₃CN (3x) e secou-se para dar o composto do título como um sólido amarelo (310 mg, 95%). M.P. 204-206°C; MS *m/z* 311.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.47 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 2.8 Hz, 9.6 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 1.1 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 6.68 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.87 (4H, m), 2.16 (3H, s).

[00983] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 21, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 22

[00984] Preparação de Cpd 143



[00985] Etapa A: Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Etapa A, metil 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato (5,0 gramas, 20 mmol), ortoformato de trimetila (3,5 mL, 30 mmol) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (380 mg, 2 mmol) em metanol (50 mL) forneceram metil 3-(3,4-dimetoxifenil)-3,3-dimetoxipropoanoato. O produto em bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 6.93 (3H, m), 3.82 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.12 (6H, s), 2.92 (2H, s), 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[00986] Etapa B: Para o cetil intermediário acima foi adicionado 5-bromopiridin-2-amina (3,5 g, 20 mmol). A mistura foi aquecida a 150° C durante 2 horas, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente. O produto bruto foi triturado com acetonitrila e

filtrado para proporcionar o composto do título como um sólido branco (6,8 gramas, 94%). MS m/z 360.9 $[M+H]^+$, 362.9 $[M+2+H]^+$.

[00987] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (181 mg, 0,5 mmol), terc-butil-4 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1-(2H)-carboxilato (170 mg, 0,55 mmol), carbonato de potássio (207 mg, 1,5 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (36,5 mg, 0,05 mmol) em acetonitrila (2 mL) proporcionaram terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido branco (0,22 mg, 95%). MS m/z 464.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.59 (m, 2H), 2.64-2.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

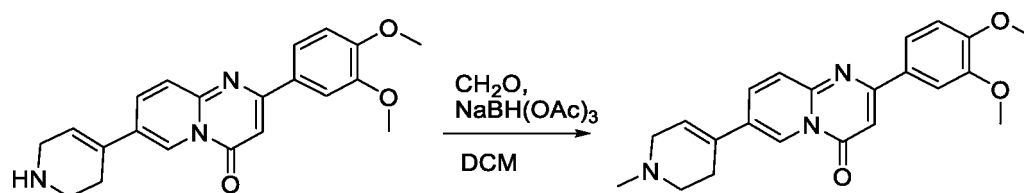
[00988] Etapa D: O intermediário obtido a partir da Etapa A foi suspenso numa solução de HCl em dioxano (4M, 4 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi dividido entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso. Os orgânicos foram secos, concentrados e cromatografados numa coluna de alumina básica, eluindo com diclorometano com metanol (10%) para fornecer o composto do título como um sólido branco (150 mg, 88%). M.P. 196-198°C; MS m/z 364.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (bs, 2H).

[00989] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o

Exemplo 22, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 23

[00990] Preparação de Cpd 188

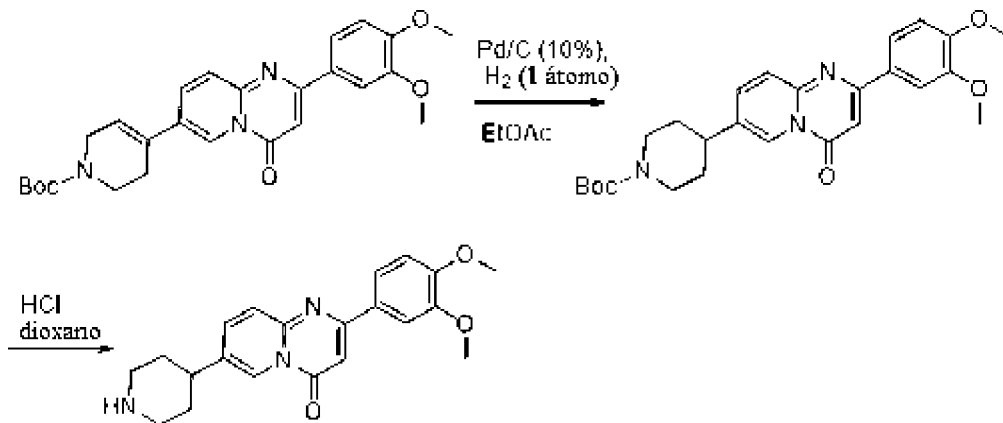


[00991] Uma mistura de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (30 mg, 0,08 mmol), formaldeído (0,05 mL, 37%, ~0,8 mmol) e triacetoxiborohidreto de sódio (50 mg, 0,24 mmol) foi agitada em diclorometano (1 mL) durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e neutralizou-se com bicarbonato de sódio. Os orgânicos foram secos e concentrados para fornecer o composto do título como um sólido branco (26 mg, 83%). M.P. 165-168°C; MS m/z 378.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 2, 9.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 2, 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (bs, 2H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.51 (s, 3H).

[00992] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 23, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 24

[00993] Preparação de Cpd 144



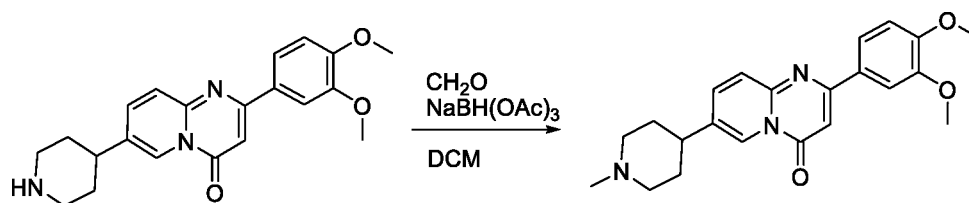
[00994] Etapa A: Uma mistura de terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (100 mg, 0,22 mmol, preparado como descrito no Exemplo 22, Etapa C) e Pd/C (10%) (10 mg) em acetato de etila (25 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite, concentrada e cromatografada numa coluna de sílica, eluindo com EtOAc/CH₂Cl₂ (30/70) para fornecer terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido branco (75 mg, 75%), que foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS *m/z* 466.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.9 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.92 (bs, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.69-2.65 (1H, m), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

[00995] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa D, o produto da Etapa A acima e HCl em dioxano (4M, 3 mL) deram o composto do título como um sólido branco (49 mg, 83%). M.P. 214-217°C; MS *m/z* 366.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (d,

J = 2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H).

Exemplo 25

[00996] Preparação de Cpd 164

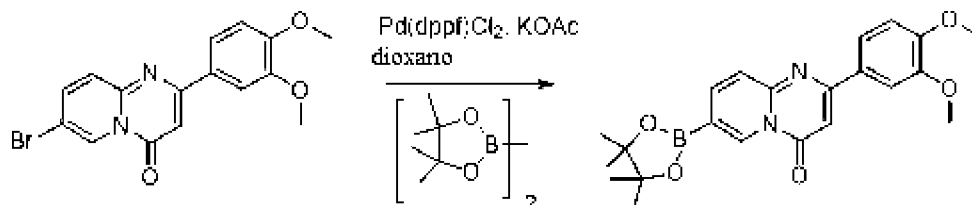


[00997] Seguindo o procedimento do Exemplo 23, 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (10 mg, 0,027 mmol), formaldeído (10 µL, 37%, 0,13 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (17 mg, 5,7 mmol) em diclorometano (0,5 mL), proporcionaram o composto do título como um sólido branco (7,6 mg, 73%). M.P. 181-183°C; MS m/z 380.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H).

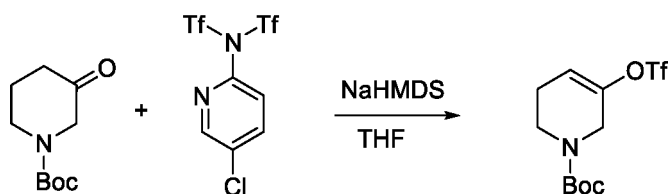
[00998] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 25, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 26

[00999] Preparação de Cpd 263

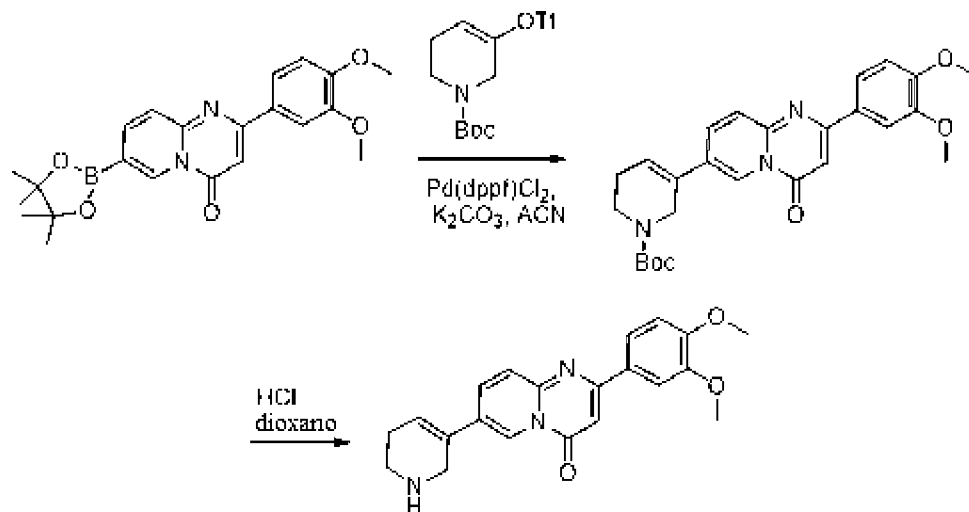


[001000] Parte 1: Seguindo o processo do Exemplo 14, Parte 2, 7-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (661 mg, 1,8 mmol), preparado no Exemplo 22, Etapa B, KOAc (530 mg, 5,4 mmol), cloreto de bis(pincolato)diboro (700 mg, 2,7 mmol), e Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,09 mmol) em dioxano (5 mL) proporcionaram 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido branco (560 mg, 76%). MS *m/z* 327.1 [M+H]⁺ para o ácido borônico.



[001001] Parte 2: A uma solução de terc-butil-3-oxopiperidina-1-carboxilato (482 mg, 2,4 mmol) em 2-metiltetrahidrofurano (2,5 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de bis(trimetilsilil)amida (2,6 mL, 2,6 mmol, 1,0 M em THF) a -78° C sob argônio. A mistura foi agitada a -78° C durante 1 hora, seguida pela adição de uma solução de N-(5-cloropiridin-2-il)-1,1,1-trifluoro-N-(trifluorometilsulfonyl)-metanossulfonamida (1,0 g, 2,5 mmol) em 2-metiltetrahidrofurano (2,5 mL), e depois a reação foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite, a reação foi arrefecida com carbonato de sódio aquoso saturado, diluída com éter, e os orgânicos foram lavados com água, secos e concentrados. O produto em bruto foi submetido à

cromatografia numa coluna de alumina básica, eluindo com 5% de acetato de etila em hexano para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (290 mg, 37%).



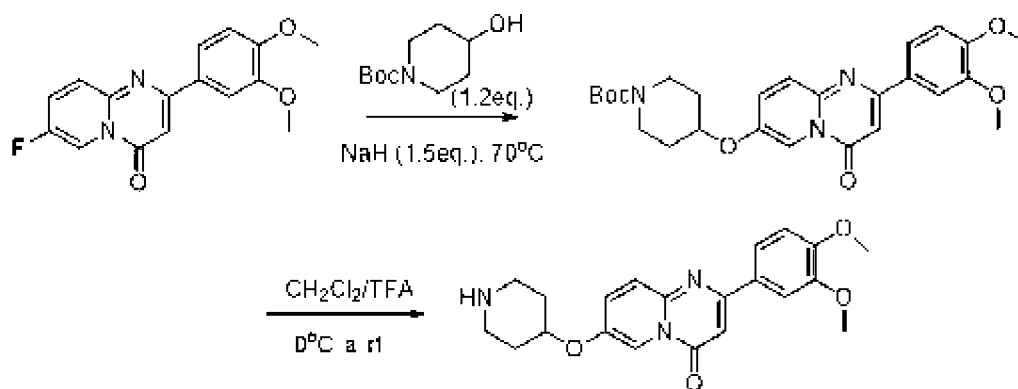
[001002] Parte 3, Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (370 mg, 0,91 mmol), terc-butil 3-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-di-hidropiridina-1-(2H)-carboxilato (290 mg, 0,88 mmol), carbonato de potássio (364 mg, 2,6 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0,08 mmol) em acetonitrila (4 mL) forneceram terc-butil 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido branco (0,22 mg, 62%). MS *m/z* 464.3 [M+H]⁺.

[001003] Parte 3, Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa B, terc-butil 3-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (220 mg, 0,47 mmol) e HCl em dioxano (4M, 5 ml) proporcionaram o composto do título (160 mg, 79%). M.P. 146-150°C; MS *m/z* 364.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2, 9.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.10

(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.29 (bs, 2H), 2.40-2.36 (m, 4H).

Exemplo 27

[001004] Preparação de Cpd 237



[001005] Etapa A: NaH (dispersão a 60% em óleo mineral, 12 mg, 0,3 mmol) foi adicionado lentamente a 1-Boc-4-hidroxipiperidina (48,3 mg, 0,24 mmol) em THF anidro à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, e 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-F-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (60 mg, 0,2 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi então aquecida a 70° C durante 3 horas. Uma pequena quantidade de água gelada foi adicionada para arrefecer a reação. Depois de a maior parte do THF ter sido evaporada, adicionou-se éter à mistura e o precipitado foi filtrado e seco para proporcionar *tert*-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-iloxi)piperidina-1-carboxilato, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

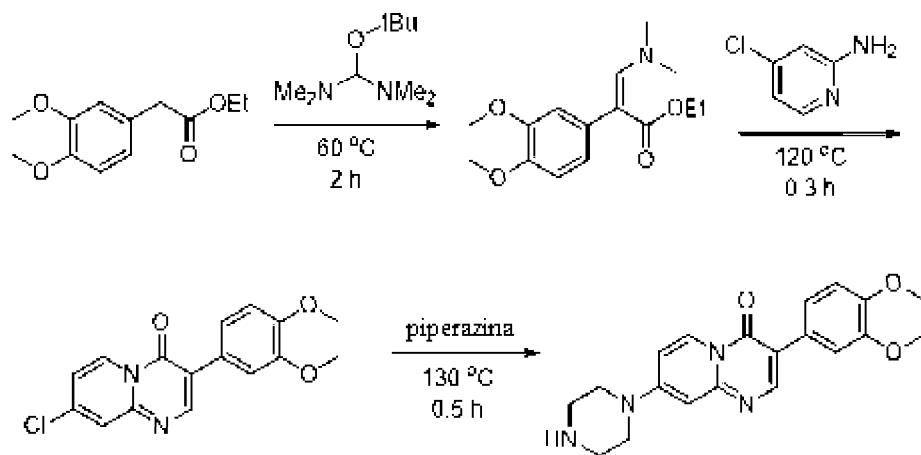
[001006] Etapa B: *tert*-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-iloxi)piperidina-1-carboxilato foi dissolvido em CH₂Cl₂/TFA (0,5 mL/0,5 mL) a 0° C. A mistura foi agitada a 0° C durante 2 horas, até que o material de partida desapareceu. Depois de a maior parte do TFA ter evaporado, NaHCO₃ saturado gelado foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi

extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada para proporcionar o composto do título (57 mg, 74,8% para as 2 etapas). M.P. 221-224 °C; MS m/z 382.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.58 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (1H, s), 4.82-4.86 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 2.13-2.18 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, m).

[001007] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 27, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 28

[001008] Preparação de Cpd 52



[001009] Etapa A: etil 2-(3,4-dimetoxifenil)acetato (673 mg, 3 mmol) foi combinado com 1-terc-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina (0,68 mL, 3,3 mmol). A mistura foi aquecida a 60° C durante 2 horas. A mistura foi utilizada diretamente na etapa seguinte sem *work-up*.

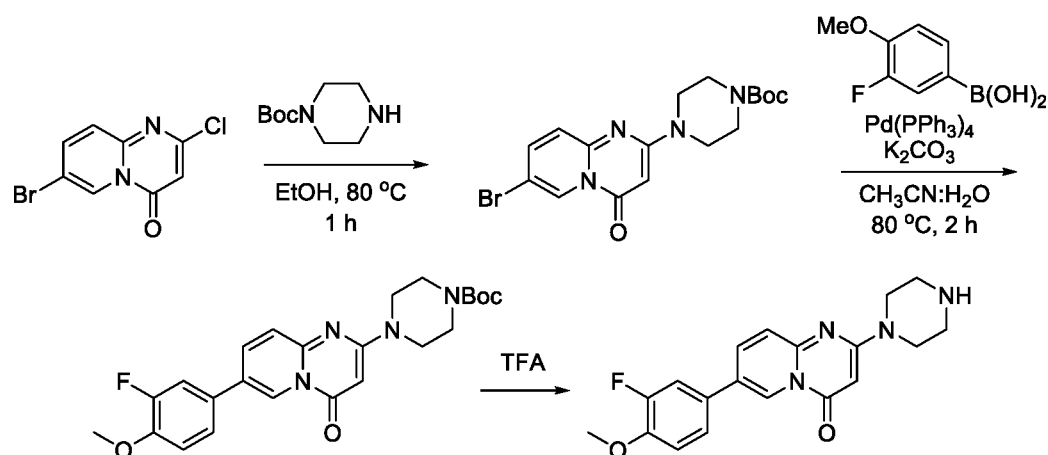
[001010] Etapa B: 4-Cloropiridin-2-amina (424 mg, 3,3 mmol) foi adicionada diretamente à mistura. A mistura foi aquecida a 120° C

durante 20 minutos. A mistura foi utilizada diretamente na etapa seguinte sem *work-up*.

[001011] Etapa C: A piperazina (1,3 g, 15 mmol) foi adicionada à mistura da Etapa B, a qual foi agitada durante um adicional de 30 minutos a 120° C. A mistura foi cromatografada sobre gel de sílica com MeOH a 10% (1% de trietilamina) em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título como um pó amarelo (120 mg, 11%). M.P. 175-179°C; MS *m/z* 367.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8.84 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.40 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 2.8 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.48 (4H, m), 2.82 (4H, m).

Exemplo 29

[001012] Preparação de Cpd 220



[001013] Etapa A: 7-Bromo-2-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (130 mg, 0,5 mmol), preparada de acordo com o Exemplo 14, Parte 1, foi combinada com terc-butil piperazino-1-carboxilato (140 mg, 0,75 mmol) e trietilamina (0,14 mL, 1,0 mmol) em EtOH (2 mL). A mistura foi aquecida a 80° C durante 1 hora. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, e, em seguida, filtrada. O material recolhido foi submetido à cromatografia em sílica com 0% a 50% de EtOAc em CH₂Cl₂, proporcionando terc-

butil-4-(7-bromo-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (130 mg, 64%). MS m/z 409.4 $[M+H]^+$.

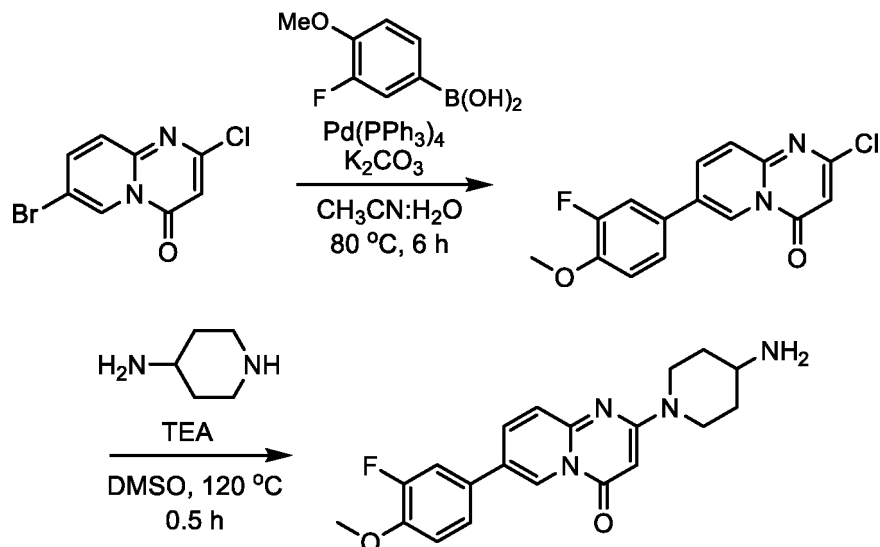
[001014] Etapa B: O intermediário (0,3 mmol) da Etapa A foi combinada com ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborônico (77 mg, 0,45 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (35 mg, 0,03 mmol) em CH_3CN (2 mL) e K_2CO_3 aquoso (1 M, 2 mL). A mistura foi aquecida a $80^\circ C$, com agitação vigorosa, sob argônio, durante 2 horas. A camada orgânica foi removida e concentrada. O resíduo foi submetido à cromatografia em sílica com 0% a 50% de EtOAc em CH_2Cl_2 .

[001015] Etapa C: O intermediário protegido com Boc a partir da Etapa B foi dissolvido em ácido trifluoroacético (1 mL). Após 20 minutos, os voláteis foram removidos. O resíduo foi particionado em CH_2Cl_2 e K_2CO_3 aquoso (1M). A camada orgânica foi removida e concentrada, obtendo-se o composto do título como um pó branco (30 mg, 17%). M.P. $202-206^\circ C$; MS m/z 355.0 $[M+H]^+$; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 8.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, 2.3 Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.54 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 9.2$), 7.30 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.62 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.57 (4H, m), 2.75 (4H, m), 2.42 (1H, br s).

[001016] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 29, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 30

[001017] Preparação de Cpd 276



[001018] Etapa A. 7-Bromo-2-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,29 g, 5 mmol) foi combinada com ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborônico (850 mg, 5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (281 mg, 0,25 mmol), CH₃CN (10 mL) e K₂CO₃ aquoso (1 M, 10 mL). A mistura foi aquecida a 80° C durante 6 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi dividida em CH₂Cl₂ (75 mL) e H₂O (50 mL). A camada orgânica foi recolhida e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com EtOAc (0% a 50%) em CH₂Cl₂, para se obter 2-cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona sob a forma de um pó branco (520 mg, 34%). MS *m/z* 305.0 [M+H]⁺.

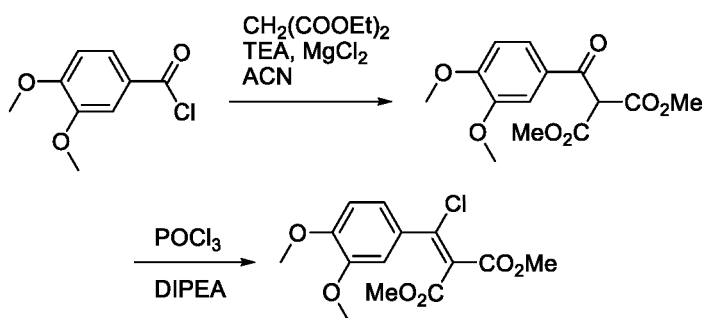
[001019] Etapa B. 2-Cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (180 mg, 0,6 mmol) foi combinada com 4-aminopiperidina (90 mg, 0,9 mmol) e trietilamina (165 µl, 1,2 mmol) em DMSO (0,75 mL). A mistura foi aquecida a 120° C durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, CH₃CN (2 mL) foi adicionado à mistura. A mistura foi filtrada. O material recolhido foi lavado com CH₃CN e secou-se sob vácuo, obtendo-se o composto do título como um pó branco (115 mg, 52%).

M.P. 268–283°C; MS m/z 369.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 9.3$ Hz, 2.3 Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 12.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 9.2$), 7.30 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 5.70 (1H, s), 5.20 (2H, br), 4.36 (2H, br), 3.92 (3H, s), 3.04 (3H, m), 1.87 (2H, m), 1.32 (2H, m).

[001020] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 30, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

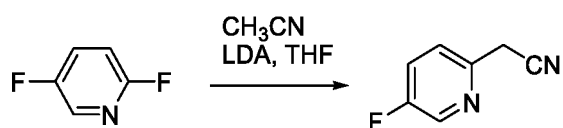
Exemplo 31

[001021] Preparação de Cpd 85

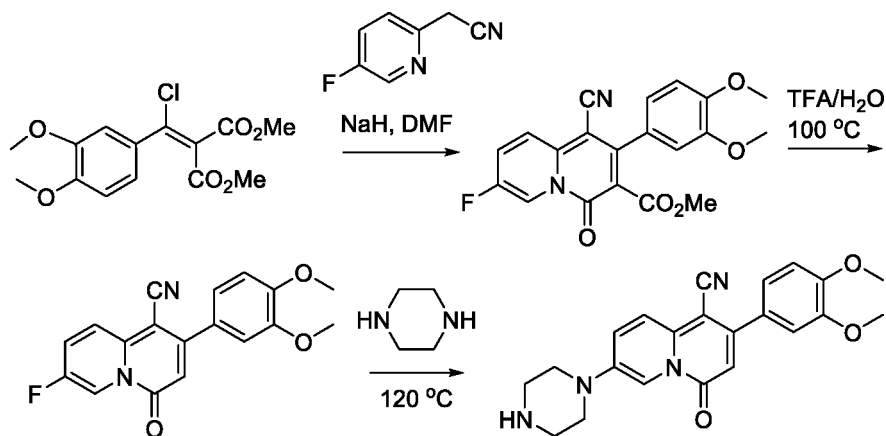


[001022] Parte 1, Etapa A: A uma suspensão de $MgCl_2$ (2,85 g, 30 mmol) em acetonitrila (27 mL) a 0° C foi adicionado gota a gota malonato de dietila (3,4 mL, 30 mmol) e trietilamina (8,3 mL, 60 mmol). A mistura foi agitada a 0° C durante 30 minutos. Cloreto de 3,4-dimetoxibenzoíla (5,0 g, 25 mmol) foi então adicionado em porções. A mistura foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante a noite, após a qual foi tratada com HCl 1 N, extraída com éter, seca e evaporada. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica com acetato de etila (5% a 40%) em hexano para dar dimetil 2-(3,4-dimetoxibenzoil)malonato (7,38 g, 100%). MS m/z 297.1 $[M+H]^+$.

[001023] Parte 1, Etapa B: A uma solução de dimetil 2-(3,4-dimetoxibenzoil)malonato (2,96 g, 10 mmol) em POCl₃ (9,4 mL, 100 mmol) à temperatura ambiente foi adicionado DIPEA (2,75 mL, 16,7 mmol) gota a gota. A mistura foi então agitada a 100° C durante 3 horas. POCl₃ foi removido sob vácuo e o resíduo foi tratado com gelo-água e extraído com éter. A camada orgânica foi lavada com HCl 1N, secada e evaporada. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica com acetato de etila (5% a 50%) em hexano para dar o composto do título (2,0 g, 64%). MS *m/z* 282.9 [M+H]⁺.



[001024] Parte 2: A uma solução de LDA (1,5 M, 13,3 mL, 20 mmol) em THF (15 mL) a -78° C foi adicionado gota a gota uma solução de 2,5-difluoropiridina (1,15 g, 10 mmol) em THF (10 mL). A temperatura foi então deixada subir até à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas antes da reação ser interrompida com NH₄Cl aquoso. A mistura foi extraída com acetato de etila, seca, e evaporada. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica com acetato de etila (5% a 50%) em hexano para dar 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo (0,8 g, 59%). MS *m/z* 137.0 [M+H]⁺.



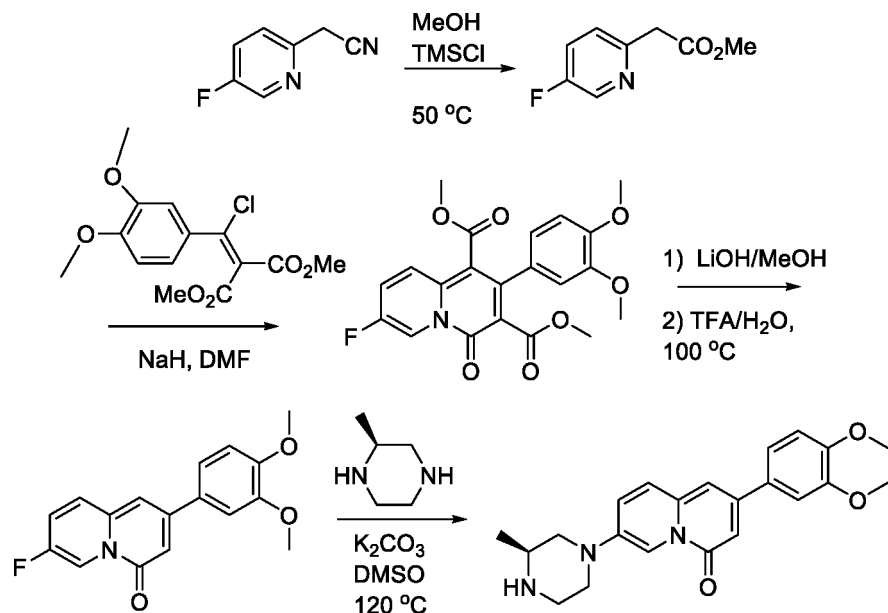
[001025] Parte 3, Etapa A: A uma solução de 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetonitrila (44 mg, 0,325 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado NaH a 60% (20 mg, 0,325 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e, em seguida, tratada com dimetil 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metileno)malonato (102 mg, 0,325 mmol). A mistura foi agitada durante 15 minutos, e a reação foi interrompida com solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi filtrada. O sólido foi lavado com água e usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001026] Parte 3, Etapa B: O sólido bruto da Etapa A foi tratada com TFA (2,0 mL) e água (0,2 mL). A mistura foi agitada a 100° C durante a noite. O solvente foi então removido sob vácuo e o produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[001027] Parte 3, Etapa C: O produto bruto da Etapa B foi aquecido com piperazina (86 mg, 1,0 mmol) em DMSO (1,0 mL) a 120° C durante a noite. A remoção do solvente por meio de N₂ seguido por purificação através de sílica com metanol (10%) em diclorometano proporcionou o composto do título (30 mg, 25%). M.P. 199-202 °C; MS *m/z* 391.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.60 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 7.59 (1H, dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.52 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.23-3.21 (4H, m), 3.05-3.03 (4H, m).

Exemplo 32

[001028] Preparação de Cpd 91



[001029] Etapa A: A uma solução de 2-(5-fluoropiridin-2-il) acetonitrila (0,78 g, 5,7 mmol) em MeOH (15 mL) foi adicionado cloreto de trimetilsililo (4,4 mL, 34,4 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a 50° C durante a noite. Voláteis orgânicos foram removidos sob vácuo e o resíduo foi particionado entre éter e bicarbonato de sódio aquoso. A camada aquosa foi extraída com éter. Os extratos de éter foram combinados, secos e evaporados para dar metil 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato como um óleo (0,9 g, 93%), que foi utilizado sem purificação adicional. MS *m/z* 170.1 [M+H]⁺.

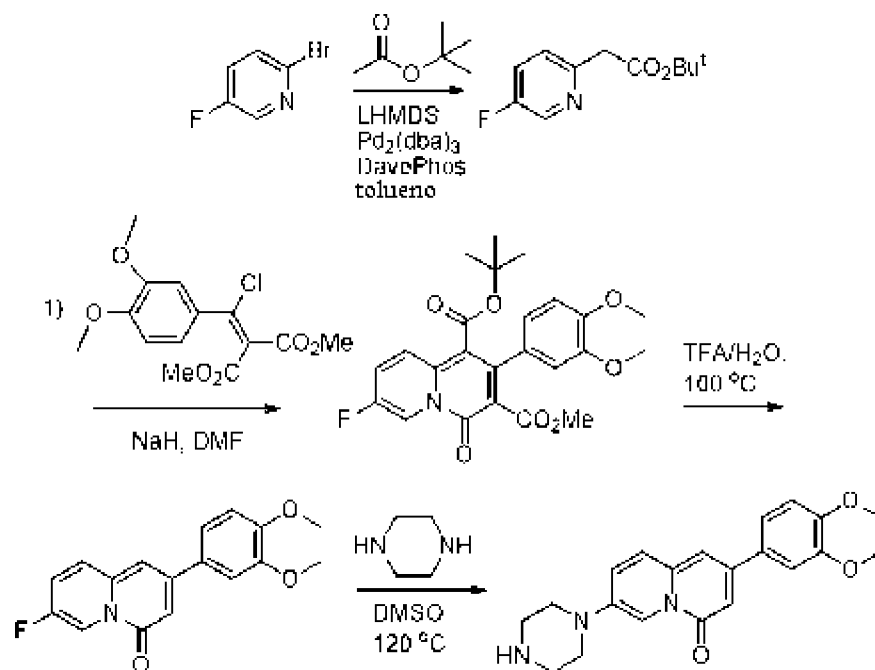
[001030] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 3, Etapa A, metil 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato (0,34 g, 2,0 mmol), NaH a 60% (176 mg, 4,4 mmol) e dimetil 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metileno)malonato (0,69 g, 2,2 mmol, preparado no Exemplo 31, Parte 1, Etapa B) em DMF (3,0 ml) forneceram o dimetil 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolizina-1,3-dicarboxilato desejado (0,2 g, 24%). MS *m/z* 416.1 [M+H]⁺.

[001031] Etapa C: Uma solução de dimetil 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-oxo-4*H*-quinolizina-1,3-dicarboxilato (0,2 g, 0,48 mmol) em metanol (6,0 mL) foi tratada com solução aquosa de LiOH (2,0 N, 2,0 mL, 4,0 mmol) e agitou-se a 90° C durante 2 horas. O processamento aquoso seguido de evaporação proporcionou um resíduo escuro, que foi tratado com TFA (2,0 mL) e água (0,2 mL) e agitou-se a 100° C durante 1 hora. A remoção dos solventes por N₂, seguido por cromatografia com acetato de etila (25% a 75%) em hexanos forneceu o 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona (30 mg, 21%). MS *m/z* 300.2 [M+H]⁺.

[001032] Etapa D: Uma solução de 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4*H*-quinolizina-4-ona (30 mg, 0,1 mmol), (S)-2-metil piperazina (30 mg, 0,3 mmol) e K₂CO₃ (27 mg, 0,2 mmol) em DMSO (0,2 mL) foi agitada a 120° C durante 48 horas. A remoção dos solventes por N₂ seguido por purificação através de diclorometano e metanol (10%) proporcionou o composto do título (24 mg, 63%). M.P. 243-245 °C; MS *m/z* 380.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.52 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 7.30 (2H, dt, *J* = 10.4, 2.2 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.84 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.58-3.54 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.21-3.19 (1H, m), 3.12-3.04 (2H, m), 2.85-2.80 (1H, m), 2.49 (1H, t, *J* = 11.1 Hz), 1.20 (3H, d, *J* = 6.6 Hz).

Exemplo 33

[001033] Preparação de Cpd 106



[001034] Etapa A: A uma mistura de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,55 g, 0,6 mmol) e DavePhos (0,50 g, 1,26 mmol) em tolueno (40 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio foi adicionada uma solução de LHMDS em hexano (1,0 M x 50 mL, 50 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada durante 10 minutos e, em seguida, arrefeceu-se a $-10\text{ }^\circ\text{C}$, na qual acetato de terc-butila (6,2 mL, 46 mmol) foi adicionado e agitado por mais 10 minutos. 2-Bromo-5-fluoropiridina (3,52 g, 20 mmol) foi então adicionada em porções. Após a conclusão da adição, a temperatura foi deixada subir até à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante mais 1 hora. A reação foi então interrompida por solução saturada de NH_4Cl . O processamento aquoso seguido por cromatografia com acetato de etila (de 0% a 20%) em hexanos proporcionou terc-butil 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato (2,6 g, 62%).

[001035] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 3, Etapa A, terc-butil 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato, NaH a 60%

(80 mg, 2,0 mmol) e dimetil 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metileno)malonato (0,32 g, 1,0 mmol, preparado no Exemplo 31, Parte 2, Etapa B) em DMF (1,0 mL) forneceram 1-terc-butil-3-metil-2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4-oxo-4H-quinolizina-1,3-dicarboxilato. O sólido bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação.

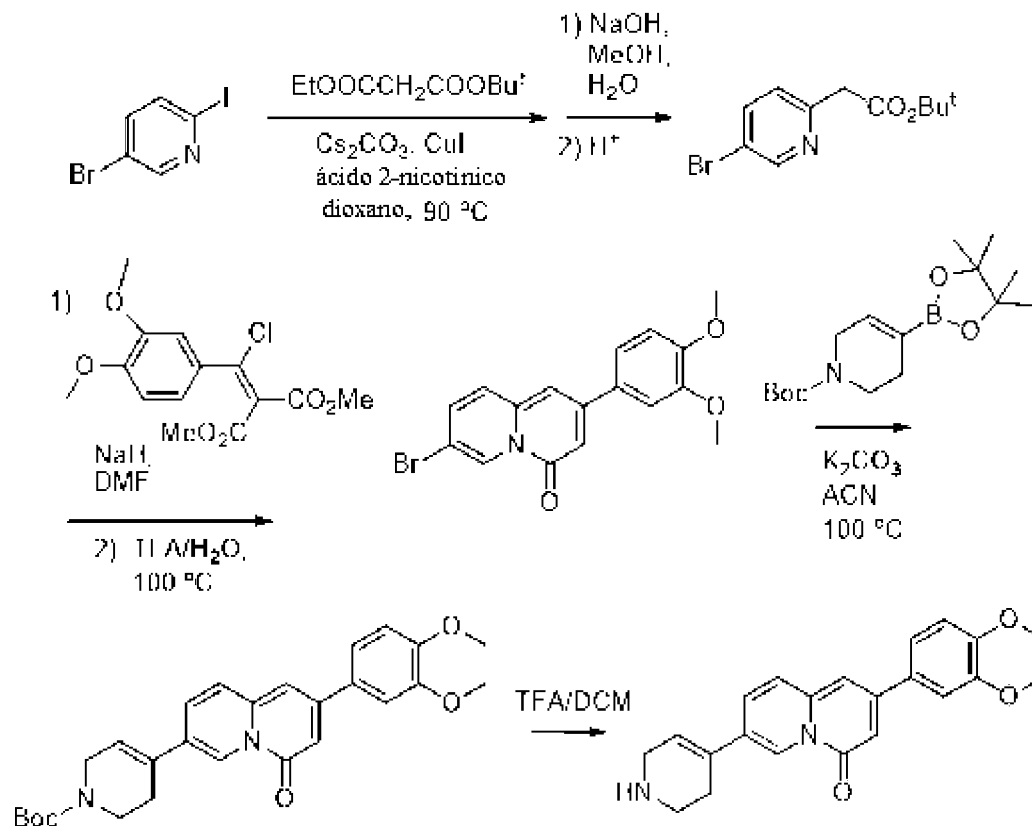
[001036] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 3, Etapa B, o sólido em bruto da Etapa B, TFA (5 mL) e água (2 ml) proporcionaram 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (145 mg, 48%). MS m/z 300.2 [M+H]⁺.

[001037] Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 3, Etapa C, 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (75 mg, 0,25 mmol) e piperazina (75 mg, 0,87 mmol) em DMSO (0,5 mL) proporcionaram o composto do título (30 mg, 33%). M.P. 170-172 °C; MS m/z 366.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.32-7.27 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.25-3.20 (4H, m), 3.13-3.07 (4H, m).

[001038] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 33, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 34

[001039] Preparação de Cpd 245



[001040] Etapa A: Uma mistura de 5-bromo-2-iodopiridina (2,84 g, 10 mmol), terc-butil etil malonato (3,76 g, 20 mmol), Cs_2CO_3 (9,77 g, 30 mmol), CuI (0,19 g, 1,0 mmol) e ácido 2-nicotínico (0,246 g, 2,0 mmol) em dioxano (20 mmol) foi agitada a 90°C durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então tratada com água, extraída com acetato de etila, seca e evaporada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (100 mL) e água (40 mL) e NaOH (1,2 g, 30 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida acidificada com HCl 1 N até pH 4, extraída com acetato de etila, seca e cromatografada com acetato de etila (10% a 50%) em hexano para dar terc-butil 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato (1,2 g, 44%).

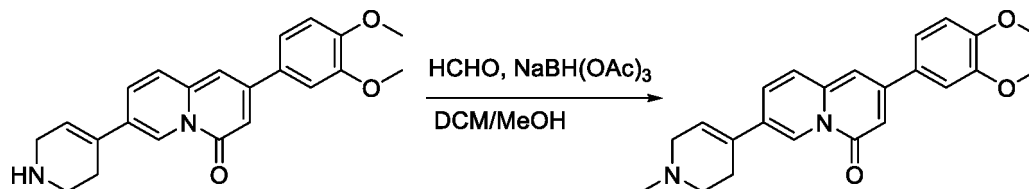
[001041] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 33, Etapa B e C, *tert*-butil 2-(5-bromopiridin-2-il)acetato (0,54 g, 2,0 mmol) foi tratado com NaH (60% em óleo mineral, 0,16 g, 4,0 mmol) em DMF (2,0 mL), seguido por reação com 2-(cloro(3,4-dimetoxifenil)metileno)malonato (2,0 mmol). A desproteção e descarboxilação em TFA (5,0 mL) e água (2,0 mL) a 100° C originou 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona (0,17 g, 68%). MS *m/z* 360.1 [M+H]⁺, 362.0 [M+2H]⁺.

[001042] Etapa C: Uma mistura de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)4H-quinolizin-4-ona (0,17 g, 0,47 mmol), *tert*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1-(2H)-carboxilato (0,18 g, 0,57 mmol), PdCl₂dppf (38 mg, 0,047 mmol), K₂CO₃ (2,0 M x 0,75 mL, 1,5 mmol) em acetonitrila (1,5 mL) foi agitada a 100° C durante 16 horas. A mistura foi então tratada com água, extraída com diclorometano, seca e cromatografada com acetato de etila (20% a 100%) em diclorometano para se obter *tert*-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-quinolizin-7-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,16 g, 73%). MS *m/z* 463.3 [M+H]⁺.

[001043] Etapa D: *tert*-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-quinolizin-7-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (80 mg, 0,17 mmol) foi tratado com diclorometano (1,0 mL) e TFA (1,0 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi, em seguida, evaporada, tratada com diclorometano e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi seca e evaporada para dar o composto do título (63 mg, 100%). M.P. 174-176 °C; MS *m/z* 363.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.04 (1H, s), 7.53 (1H, dd, *J* = 9.2, 1.9 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.99 (1H, *J* = 8.2 Hz), 6.86 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 3.99 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.67-3.60 (2H, m), 3.24-3.13 (2H, m), 2.62-2.55 (2H, m), 2.21 (1H, br s).

Exemplo 35

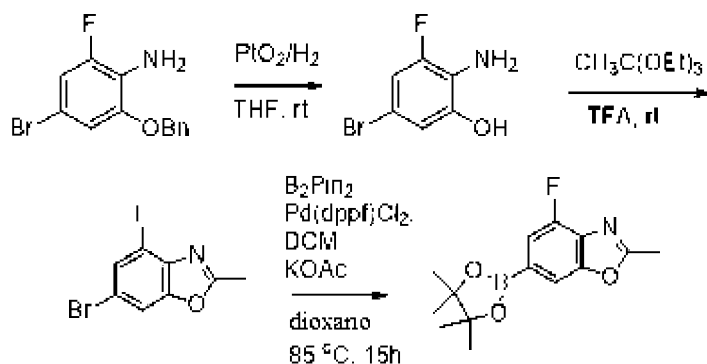
[001044] Preparação de Cpd 249



[001045] Seguindo o procedimento do Exemplo 23, 2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona (30 mg, 0,083 mmol), triacetoxiboro-hidreto de sódio (53 mg, 0,25 mmol) e solução aquosa de formaldeído (30%, 14 ul, 0,166 mmol) em 10% de metanol em diclorometano (1,0 mL) deram o composto do título (26 mg, 83%). M.P. 194-196 °C; MS m/z 377.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.03 (1H, s), 7.51-7.44 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.98 (1H, J = 8.2 Hz), 6.87-6.82 (2H, m), 6.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.06-2.97 (2H, m), 2.90-2.80 (2H, m), 2.65 (3H, s).

Exemplo 36

[001046] Preparação de Cpd 306

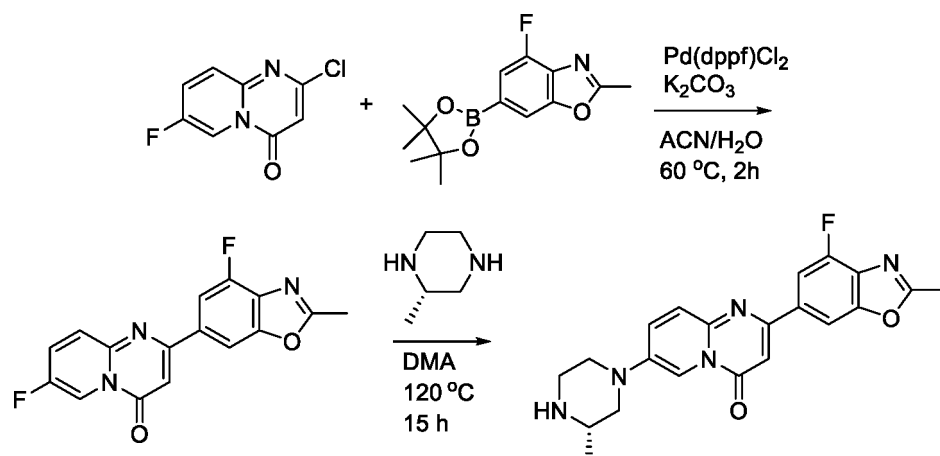


[001047] Parte 1, Etapa A: A uma solução de 2-(benziloxi)-4-bromo-6-fluoroanilina (3,74 g, 12,6 mmol) em THF (25 ml), preparada a partir de 1,3-difluoro-2 nitrobenzeno em 3 etapas de acordo com os procedimentos conhecidos (WO2007/067612), foi

adicionado PtO_2 (0,23 g, 1,0 mmol). Depois de se agitar sob atmosfera de hidrogênio (1 atm, balão) à temperatura ambiente durante 23 horas, a mistura foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado para dar 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol como um sólido castanho, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS m/z 206.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 208.0 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

[001048] Parte 1, Etapa B: A uma solução do 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol bruto da Etapa A em 1,1,1-trietoxietano (10 mL) foi adicionado TFA (0,96 mL, 12,6 mmol) à temperatura ambiente. Após 15 horas, a mistura foi neutralizada com Na_2CO_3 e filtrada. O filtrado foi concentrado e submetido a cromatografia com CH_2Cl_2 para se obter 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol como um sólido castanho-amarelado (2,531 g, 88%). MS m/z 230.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 232.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$.

[001049] Parte 1, Etapa C: Uma mistura de 6-bromo-4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol (2,531 g, 11,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,087 g, 12,2 mmol), KOAc (3,25 g, 33,2 mmol) e $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (449 mg, 0,55 mmol) em dioxano (25 mL) foi desgaseificada e aquecida sob N_2 a 85° C. Após 15 horas, LC-MS indicou o desaparecimento do material de partida e os produtos como uma mistura de ácido borônico e éster pinacol borônico em uma proporção de ~2/1: produto de ácido borônico: MS m/z 196.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; produto de éster pinacol borônico: MS m/z 278.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. A mistura de reação foi concentrada até à secura e utilizada tal como na etapa seguinte.



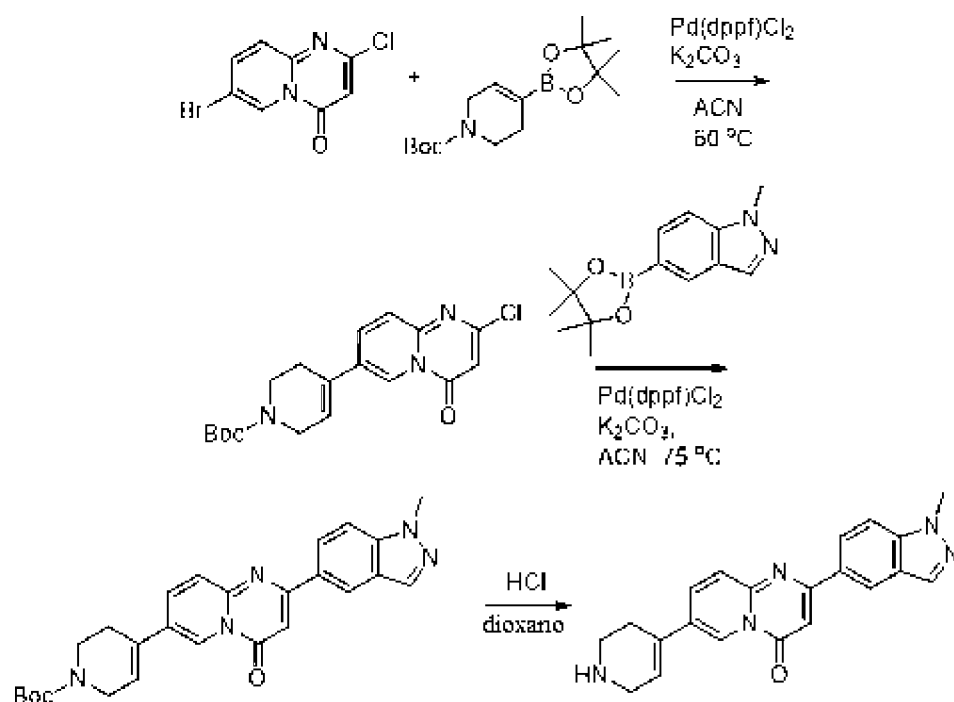
[001050] Parte 2, Etapa A: Uma mistura de éster pinacol borônico/ácido borônico bruto da Parte 1 (~4 g, ~4 mmol), 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,792 g, 4,0 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (146 mg, 0,20 mmol), K₂CO₃ (2 M, 6,0 mL, 12,0 mmol), e CH₃CN (12 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N₂ a 60° C durante 2,5 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi lavado com água e CH₃CN para dar 7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido cinzento (1,119 g, 89%). MS *m/z* 314.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 - 9.01 (1H, m), 8.39 - 8.48 (1H, m), 8.11 - 8.20 (2H, m), 7.86 - 7.96 (1H, m), 7.21 - 7.29 (1H, m), 2.69 (3H, s).

[001051] Parte 2, Etapa B: Uma mistura de 7-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (63 mg, 0,2 mmol) e (S)-2-metil-piperazina (30 mg, 0,3 mmol) em DMA (0,5 mL) foi aquecida a 120° C durante 15 horas. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia (10-15% de MeOH em CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um sólido amarelo (26 mg, 33%). M.P. 207-209°C; MS *m/z* 394.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 8.20 - 8.24 (1H, m), 8.05 - 8.16 (2H, m), 7.71 - 7.77 (1H, m), 7.11 (1H, s), 3.56 - 3.68 (2H, m), 2.98 - 3.06 (1H, m), 2.78 - 2.88 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.62 - 2.68 (1H, m), 2.27 - 2.34 (1H, m), 1.06 (3H, d, *J* = 6.3 Hz).

[001052] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 36, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 37

[001053] Preparação de Cpd 443



[001054] Etapa A: Uma mistura de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil) 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (516 mg, 2,0 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (740 mg, 2,4 mmol), carbonato de potássio (828 mg, 6,0 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (144 mg, 0,2 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N₂ a 60° C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia (EtOAc a 30%/CH₂Cl₂) para dar terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]primidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido amarelo (579 mg, 80%). MS m/z 362.8 [M+H]⁺.

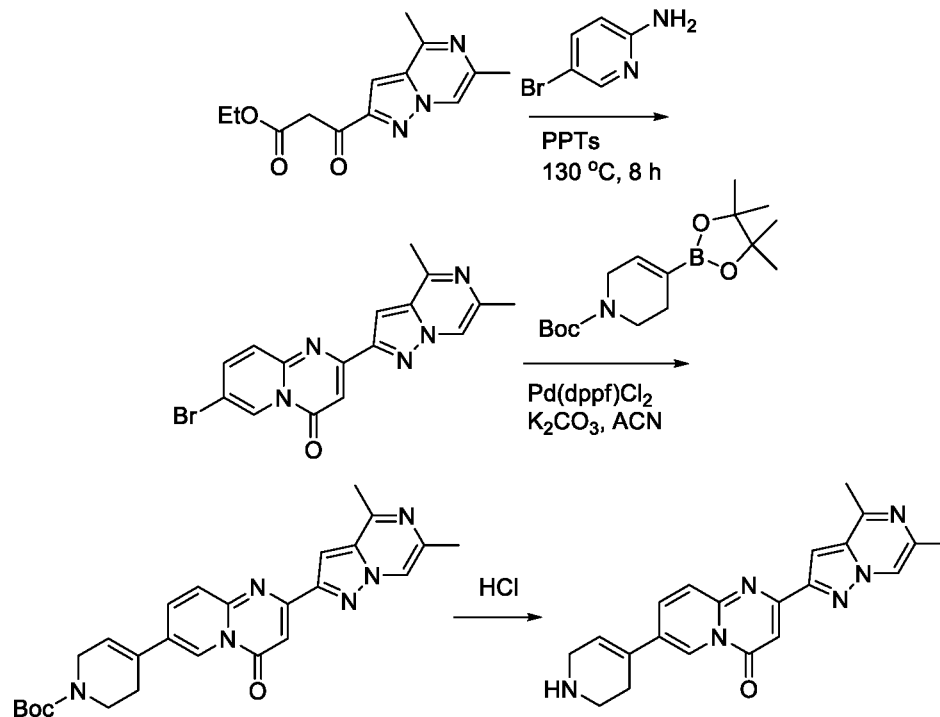
[001055] Etapa B: Ao produto da Etapa A (400 mg, 1,1 mmol) foi adicionado 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) 1H-indazol (220 mg, 1,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 0,05 mmol), carbonato de potássio (455 mg, 3,3 mmol) e CH₃CN (2 mL). A mistura foi desgaseificada e, em seguida, aquecida a 75° C durante a noite. A mistura foi lavada com água e CH₃CN. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia com 0-2% de MeOH em CH₂Cl₂ para dar terc-butil 4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido esbranquiçado (327 mg, 65%). MS m/z 458.5 [M+H]⁺.

[001056] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa D, o produto do Etapa B acima (327 mg, 0,72 mmol) e HCl em dioxano (4 M, 5 mL) deram o composto do título como um sólido esbranquiçado (194 mg, 76%). M.P. 200-203 °C; MS m/z 358.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H).

[001057] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 37, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 38

[001058] Preparação de Cpd 342



[001059] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 9, Etapa G, 2-amino-5-bromo-piridina (415 mg, 2,4 mmol), etil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (520 mg, 2,0 mmol) e PPTs (25 mg, 0,1 mmol) deram origem a 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-bromo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (498 mg, 67%). MS m/z 370.2 $[M+H]^+$, 372.2 $[M+2+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 - 9.09 (1H, m), 8.53 - 8.62 (1H, m), 8.08 - 8.18 (1H, m), 7.68 - 7.75 (1H, m), 7.55 - 7.63 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.44 (3H, s).

[001060] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa C, 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (498 mg, 1,3 mmol), terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (482 mg, 1,56 mmol), carbonato de potássio (538

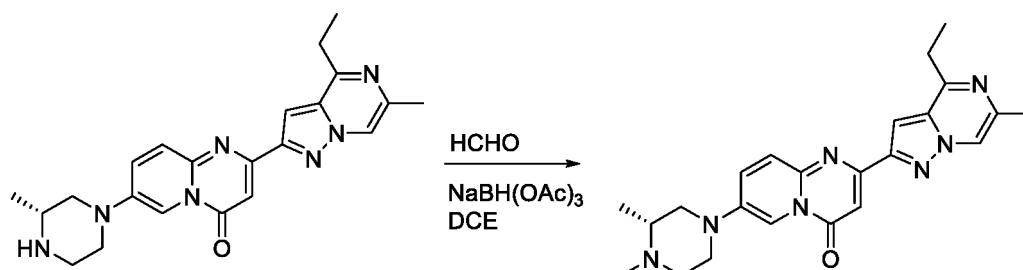
mg, 3,9 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (95 mg, 0,13 mmol) em acetonitrila (3 mL) deram terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido esbranquiçado (0,57 g, 84%). MS *m/z* 473.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 - 8.89 (1H, m), 8.53 - 8.61 (1H, m), 8.23 - 8.32 (1H, m), 7.71 - 7.79 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.99 - 7.04 (1H, m), 4.03 - 4.14 (2H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.53 - 2.58 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.44 (9H, s).

[001061] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa D, terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato, HCl (2 mL, 4 N em dioxano) em CH₂Cl₂ (4 mL) deram o composto do título como um sólido esbranquiçado (234 mg, 84%). M.P. 207-210°C; MS *m/z* 373.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (1H, s), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.27 - 8.32 (1H, m), 7.73 - 7.78 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 7.00 - 7.05 (1H, m), 6.57 - 6.65 (1H, m), 3.42 - 3.47 (2H, m), 2.93 - 2.98 (2H, m), 2.72 - 2.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.39 (3H, s).

[001062] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 38, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 39

[001063] Preparação de Cpd 629

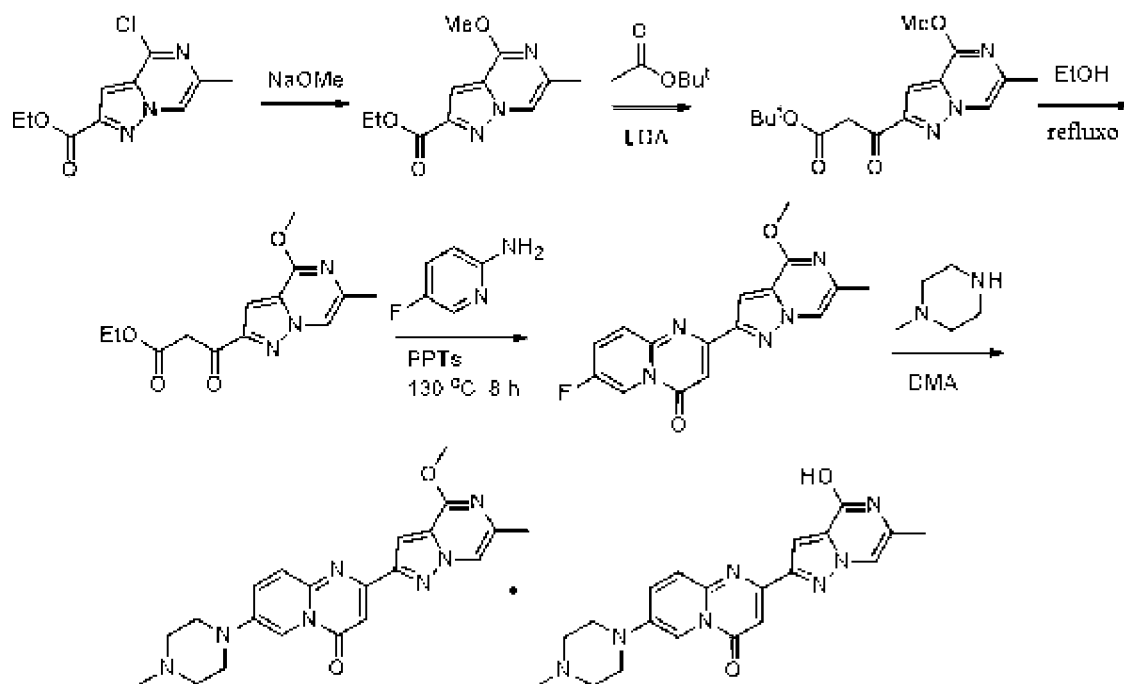


[001064] Uma mistura de (R)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(3-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (48 mg, 0,12 mmol, preparado de acordo com o Exemplo 9), formaldeído (0,039 ml, 0,48 mmol, 37% em água) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (51 mg, 0,24 mmol) foi agitada em diclorometano (1 mL) durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e neutralizou-se com bicarbonato de sódio. As fases orgânicas foram secas, concentradas e cromatografadas com 0-5% de MeOH/CH₂Cl₂, para se obter o composto do título como um sólido amarelo (45 mg, 90%). M.P. 257-259°C; MS *m/z* 418.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (1H, s), 8.25 - 8.26 (1H, m), 8.12 - 8.14 (1H, m), 7.72 - 7.74 (1H, m), 7.55 (1H, s), 6.95 (1H, s), 3.60 - 3.65 (2H, m), 3.08 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.84 - 2.89 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m, obscurecido por DMSO-*d*₆), 2.45 (3H, s), 2.29 - 2.31 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.33 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.91 (3H, d, *J* = 6.2 Hz).

[001065] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 39, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 40

[001066] Preparação de Cpd 625 e Cpd 626



[001067] Etapa A: Uma mistura de acetato de 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (2,39 g, 10 mmol, preparado no Exemplo 9, Etapa C) e metóxido de sódio (60 mL, 30 mmol, 0,5 M em MeOH) foi agitada a 30° C por 1 hora. A mistura foi concentrada para remover a maior parte do metanol, diluída com água e neutralizada com HCl 6N. Um sólido branco precipitou e foi filtrado, lavado com água e CH₃CN, e seco para dar etil 4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato como um sólido branco (1,387 g, 62%). MS *m/z* 222.2 [M-CH₃+H]⁺.

[001068] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 9, Etapa E, acetato de terc-butil (1,6 mL, 12,3 mmol), LDA (10,2 mL, 15,4 mmol, 1,5 M em THF) e etil 4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (1,387 g, 6,2 mmol) deram terc-butil 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um óleo (1,35 g, 72%). MS *m/z* 306.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.35 (1H, s), 7.27 (1H, s) 4.05 (3H, s), 4.01 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.38 (9H, s).

[001069] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 9, Etapa F, *tert*-butil 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (1,35 g, 4,43 mmol) e EtOH (10 mL) deu origem a etil 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um sólido amarelado, o qual foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS m/z 278.3 [M+H]⁺.

[001070] Etapa D: Uma mistura de etil 3-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (~ 4,43 mmol), 2-amino-5-fluoro piridina (0,596 g, 5,3 mmol), PPTs (100 mg, 0,4 mmol) e ortossilicato de tetraetila (1,0 mL, 4,43 mmol) em *m*-xileno (2,2 mL) foi aquecida a 130° C. Após 15 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e lavada com CH₂Cl₂ para dar 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (1,015 g, 70%). MS m/z 326.3 [M+H]⁺.

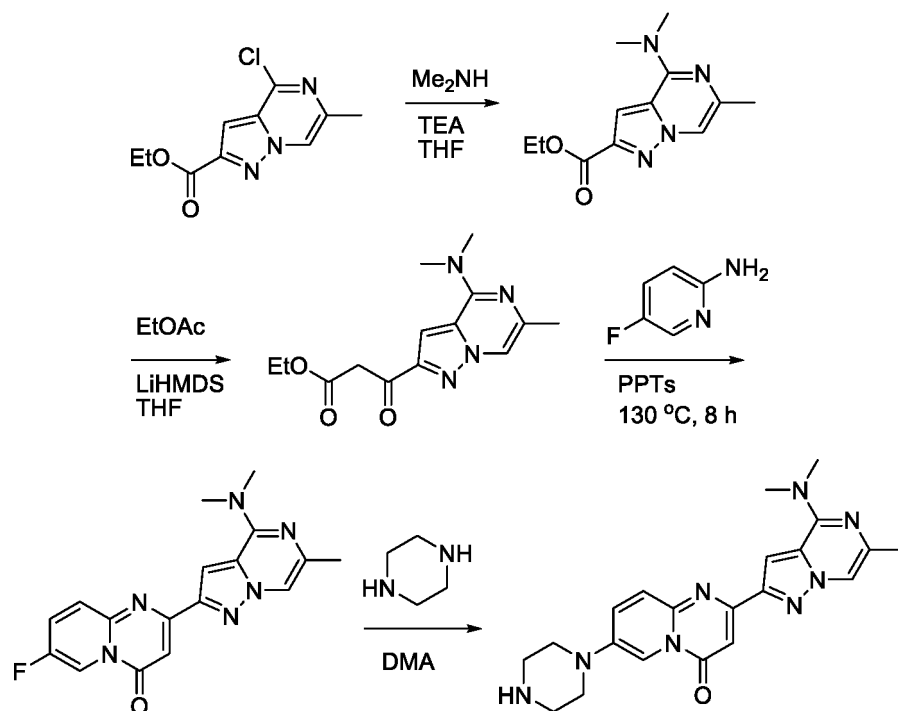
[001071] Etapa E: Uma mistura de 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (98 mg, 0,30 mmol) e *N*-metil-piperazina (150 mg, 1,5 mmol) em DMA (0,6 mL) foi aquecida a 130° C. Após 6 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e cromatografada com 5% de MeOH/CH₂Cl₂ e 10% de NH₃ 3,5 N em MeOH/CH₂Cl₂ para dar o Cpd 625 (12 mg, 10%) e o Cpd 626 (8,5 mg, 7%), cada um como sólidos amarelos.

[001072] Comp 625: M.P. 242-244°C; MS m/z 406.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 - 8.38 (1H, m), 8.24 - 8.30 (1H, m), 8.09 - 8.15 (1H, m), 7.70 - 7.74 (1H, m), 7.34 - 7.39 (1H, m), 6.92 - 6.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.21 - 3.29 (4H, m), 2.5 (4H, m, obscurecido por DMSO- d_6), 2.37 (3H, s), 2.26 (3H, s).

[001073] Comp 626: M.P. 280-283°C; MS m/z 392.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4 (1H, s), 8.24 - 8.28 (1H, m), 8.09 - 8.14 (1H, m), 7.70 - 7.75 (1H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.48 (1H, s), 6.88 (1H, s), 3.22 - 3.29 (4H, m), 2.51 - 2.56 (4H, m), 2.24 - 2.30 (3H, s), 2.15 (3H, s).

Exemplo 41

[001074] Preparação de Cpd 688



[001075] Etapa A: Uma mistura de etil 4-cloro-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (0,956 g, 4 mmol, preparado no Exemplo 9, Etapa C), dimetilamina (2,1 mL, 4,2 mmol, 2,0 M em THF) e Et_3N (0,84 mL, 6,0 mmol) foi aquecida a 60° C. Após 15 horas, a mistura foi concentrada, o resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavou-se com água, secou-se e concentrou-se para dar acetato de 4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato como um sólido esbranquiçado (0,99 g, 99%). MS m/z 249.3 $[M+H]^+$.

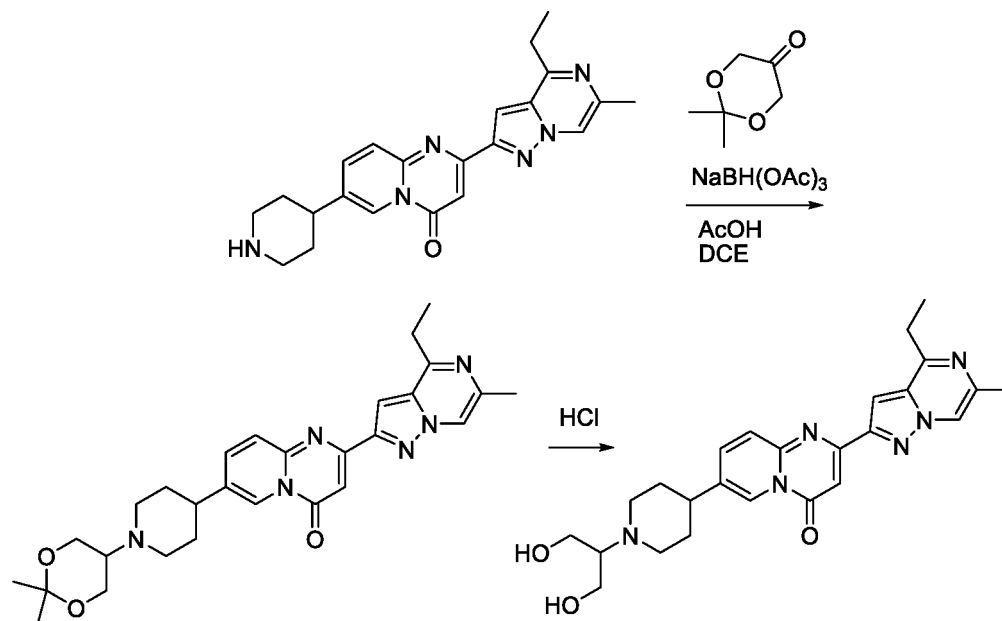
[001076] Etapa B: A uma solução de etil 4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato (0,99 g, 4,0 mmol) e EtOAc (1,95 mL, 20 mmol) em THF (30 mL) a -20° C foi adicionado LiHMDS (11,1 mL, 10 mmol, 0,9 M em THF). Após 1 hora, a mistura foi arrefecida com NH₄Cl saturado, extraída com EtOAc. Os orgânicos foram concentrados e cromatografados com 2% de MeOH/DCM para dar etil 3-(4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato como um óleo amarelo pálido (0,48 g, 40%). MS m/z 291.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (1H, s), 7.05 (1H, s), 5.43 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.28 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[001077] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 40, Etapa D, etil 3-(4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (0,48 g, 1,6 mmol), 2-amino-5-fluoro-piridina (179 mg, 1,6 mmol), PPTs (40 mg, 0,16 mmol) e ortossilicato de tetraetila (0,36 mL, 1,6 mmol) em m-xileno (0,8 ml) deram 2-(4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido amarelo (0,39 g, 72%). MS m/z 339.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 - 9.00 (1H, m), 8.06 - 8.18 (1H, m), 7.91 - 7.94 (1H, m), 7.85 - 7.91 (1H, m), 7.55 - 7.61 (1H, m), 6.98 - 7.08 (1H, m), 3.36 (6H, s), 2.25 (3H, s).

[001078] Etapa D: Uma mistura de 7-fluoro-2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,15 mmol) e piperazina (86 mg, 1,0 mmol) em DMA (0,5 mL) foi aquecida a 150° C. Após 2 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e lavou-se com CH₃CN para dar o composto do título como um sólido amarelo (60 mg, 98%). M.P. 245-248°C; MS m/z 405.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 - 8.28 (1H, m), 8.06 - 8.11 (1H, m), 7.89 - 7.92 (1H, m), 7.69 - 7.75 (1H, m), 7.50 - 7.55 (1H, m), 6.92 (1H, s), 3.35 (6H, s), 3.12 - 3.19 (4H, m), 2.87 - 2.92 (4H, m), 2.80 (1H, s), 2.24 (3H, s).

Exemplo 42

[001079] Preparação de Cpd 694



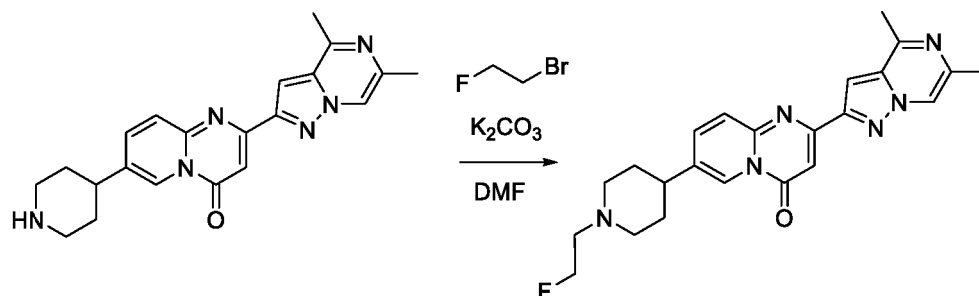
[001080] Etapa A: A uma mistura de 2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (78 mg, 0,2 mmol, preparada de acordo com o procedimento dos Exemplos 38 e 24) e 2,2-dimetil-1,3-dioxano-5-ona (72 mg, 0,5 mmol, 90% de grau técnico) em dicloroetano (1 mL) foram adicionados $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (106 mg, 0,5 mmol) e 1 gota de AcOH. A mistura foi agitada a 60° C. Após 1 hora, a mistura foi neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 , extraída com CH_2Cl_2 , concentrada e cromatografada (2-5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 7-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido branco (70 mg, 70%). MS m/z 503.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 - 8.82 (1H, m), 8.54 - 8.61 (1H, m), 8.00 - 8.10 (1H, m), 7.72 - 7.79 (1H, m), 7.58 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.03 (1H, m), 3.86 - 3.95 (2H, m), 3.71 - 3.81 (2H, m), 3.06 - 3.15 (2H, m), 3.00 - 3.06 (2H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 2.45 (3H,

s), 2.28 - 2.38 (2H, m), 1.82 - 1.90 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.32 - 1.37 (6H, m), 1.27 (3H, s).

[001081] Etapa B: A uma mistura de 7-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,1 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado HCl (1,3 mL, 2,6 mmol, 2 N). A mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 15 horas, a mistura foi tratada com excesso de NH₃ 7N em MeOH, concentrada e cromatografada (10% de NH₃ 2,5 N em MeOH/CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um sólido amarelo (45 mg, 97%). M.P. 228-230°C; MS *m/z* 463.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 - 8.84 (1H, m), 8.54 - 8.61 (1H, m), 8.02 - 8.10 (1H, m), 7.90 - 7.94 (1H, m), 7.74 - 7.79 (1H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 6.99 - 7.05 (1H, m), 4.21 - 4.31 (2H, m), 3.42 - 3.59 (4H, m), 3.10 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 2.89 - 3.00 (2H, m), 2.70-2.72 (1H, m), 2.57 - 2.62 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.63 - 1.75 (2H, m), 1.34 (3H, t, *J* = 7.5 Hz).

Exemplo 43

[001082] Preparação de Cpd 662



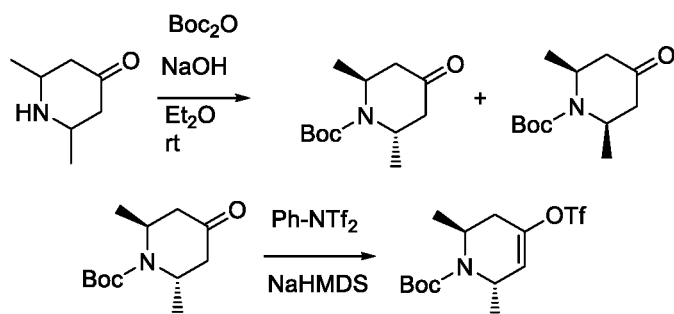
[001083] Uma mistura de 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (56 mg, 0,15 mmol, preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 24), 1-bromo-2-fluoroetano (23 mg, 0,18 mmol) e K₂CO₃ (23 mg, 0,18 mmol) em DMF (1 mL) foi aquecida a 80° C. Após 7 horas, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e cromatografada (5% de

MeOH/CH₂Cl₂) para dar o composto do título como um sólido amarelo (29 mg, 44%). M.P. 197-199°C; MS *m/z* 421.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 - 8.85 (1H, m), 8.55 - 8.60 (1H, m), 8.05 - 8.11 (1H, m), 7.73 - 7.80 (1H, m), 7.57 - 7.62 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.59 - 4.65 (1H, m), 4.48 - 4.55 (1H, m), 3.01 - 3.07 (2H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.68 - 2.72 (1H, m), 2.62 - 2.67 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.12 - 2.21 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 1.70-1.88 (2H, m).

[001084] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 43, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 44

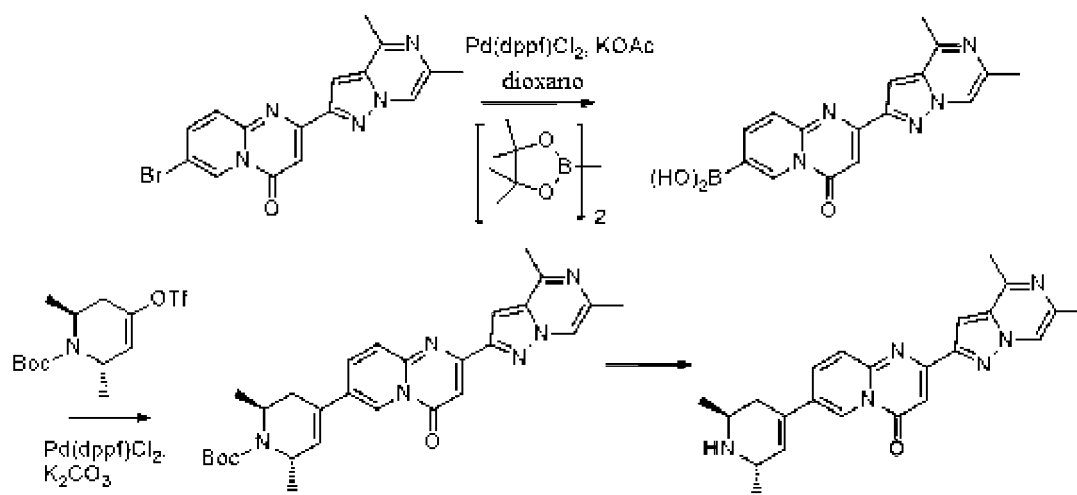
[001085] Preparação de Cpd 798



[001086] Parte 1, Etapa A: A uma solução de 2,6-dimetilpiperidin-4-ona (1,27 g, 10 mmol, uma mistura de isômeros cis/trans numa proporção de ~1,5/1) e dicarbonato de di-terc butila (2,40 g, 11 mmol) em éter adicionou-se NaOH (11 mL, 11 mmol, 1 N em água). A mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 36 horas, a mistura foi extraída com éter. Os orgânicos foram concentrados e cromatografados (5-30% de EtOAc/Hexanos) para dar uma mistura de terc-butil-2,6-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato como uma mistura tran/cis em uma proporção de ~ 1,2/1 (1,99 g, 87%, óleo claro). Após repouso durante a noite, um sólido precipitou a partir do óleo, o qual foi filtrado e lavado

com éter para dar o terc-butil-trans-2,6-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (0,376 g, 16%) (95% de trans por ^1H NMR). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.33 - 4.45 (2H, m), 2.80 - 2.90 (2H, m), 2.33 - 2.44 (2H, m), 1.50 (9H, s), 1.26 (6H, d, $J = 6.9$ Hz). O ^1H NMR é consistente com o do isômero trans em uma mistura de isômeros cis e trans (US200839454, JOC, 1993, 58, 1109-1117).

[001087] Parte 1, Etapa B: A uma solução de terc-butil-trans-2,6-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (266 mg, 1,17 mmol) em THF (7 mL) a -78°C foi adicionado NaHMDS. Após 1 hora, N-fenil-bis(trifluorometanossulfonimida) (0,50 g, 1,4 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, arrefecida com solução saturada de NH_4Cl e extraída com éter. Os orgânicos foram concentrados e cromatografados com 1% de EtOAc/Hexanos para se obter terc-butil-trans-2,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,415 g, 98%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.77 - 5.85 (1H, m), 4.29 - 4.44 (2H, m), 2.81 - 2.90 (1H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.37 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 6.6$ Hz).



[001088] Parte 2, Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 14, Parte 2, 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,74 g, 2,0 mmol, preparado no Exemplo 38, Etapa A), KOAc (590 mg, 6,0 mmol),

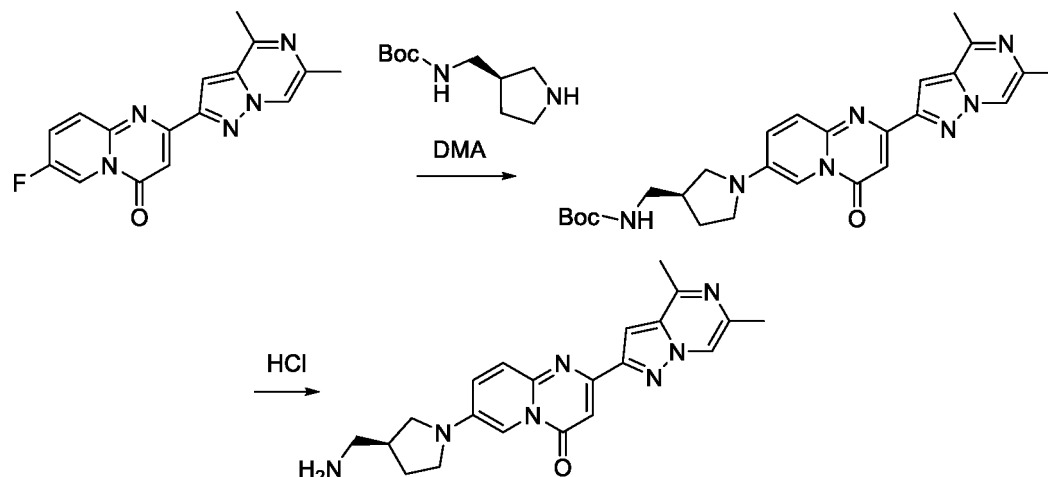
bis(pincolato)diboro (560 mg, 2,2 mmol), e Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) em dioxano (6 ml) forneceram ácido 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-ilborônico. O intermediário em bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte. MS m/z 336.3 [M+H]⁺.

[001089] Parte 2, Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, ácido 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-ilborônico (~ 2 mmol), terc-butil-trans-2,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,415 g, 1,15 mmol), carbonato de potássio (3,5 mL, 2,0 M) e Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (82 mg, 0,1 mmol) em acetonitrila (10 mL) proporcionaram terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-trans-2,6-dimetil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um sólido amarelo (0,5 g, 87%). MS m/z 501.4 [M+H]⁺.

[001090] Parte 2, Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 38, Etapa C, terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-trans-2,6-dimetil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (50 mg, 0,1 mmol) e HCl em dioxano (4 M, 0,5 mL), proporcionaram o composto do título como um sólido amarelo (25 mg, 62%). M.P. 228-231°C; MS m/z 401.3 [M+H]⁺; ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 - 8.82 (1H, m), 8.54 - 8.58 (1H, m), 8.25 - 8.32 (1H, m), 7.70 - 7.76 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.50 - 6.58 (1H, m), 3.64 - 3.75 (1H, m), 3.08 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.41-2.44 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.99 - 2.08 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz).

Exemplo 45

[001091] Preparação de Cpd 764



[001092] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 9, Etapa H, 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (618 mg, 2,0 mmol), (R)-terc-butil-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato (481 mg, 2,4 mmol) e DMA (2,0 mL) proporcionaram (S)-terc-butil (1-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato (0,90 g, 92%) como um sólido amarelo. MS m/z 490.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 - 8.59 (1H, m), 7.97 - 8.03 (1H, m), 7.72 - 7.82 (2H, m), 7.48 - 7.57 (1H, m), 7.04-7.08 (1H, m), 6.87 - 6.94 (1H, m), 3.41 - 3.50 (2H, m), 3.35 - 3.41 (1H, m), 2.97 - 3.16 (3H, m), 2.73 (3H, s), 2.47-2.51 (1H, m, obscurecido por DMSO- d_6), 2.43 (3H, s), 2.04 - 2.16 (1H, m), 1.71 - 1.83 (1H, m), 1.39 (9H, s).

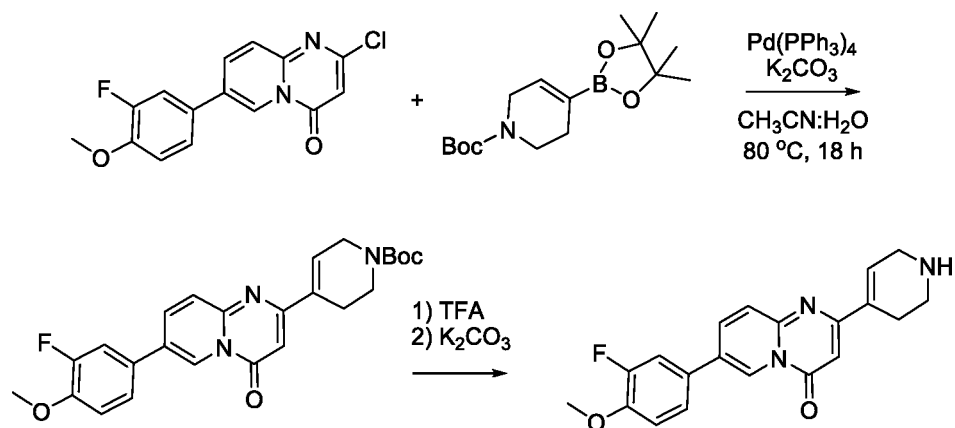
[001093] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 38, Etapa C, (S)-terc-butil (1-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato (0,39 g, 0,8 mmol), HCl (2,0 mL, 4 M em dioxano) e CH_2Cl_2 (10 mL) deram o composto do título como um sólido amarelo (0,19 g, 62%). M.P. 244-246°C; MS m/z 390.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 - 8.57 (1H, m), 7.96 -

8.03 (1H, m), 7.73 - 7.80 (2H, m), 7.52 (1H, s), 6.90 (1H, s), 3.42 - 3.50 (2H, m), 3.34 - 3.41 (1H, m), 3.10 - 3.18 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.59 - 2.70 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.34 - 2.42 (1H, m), 2.09 - 2.16 (1H, m), 1.73 - 1.82 (1H, m).

[001094] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 45, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 46

[001095] Preparação de Cpd 294



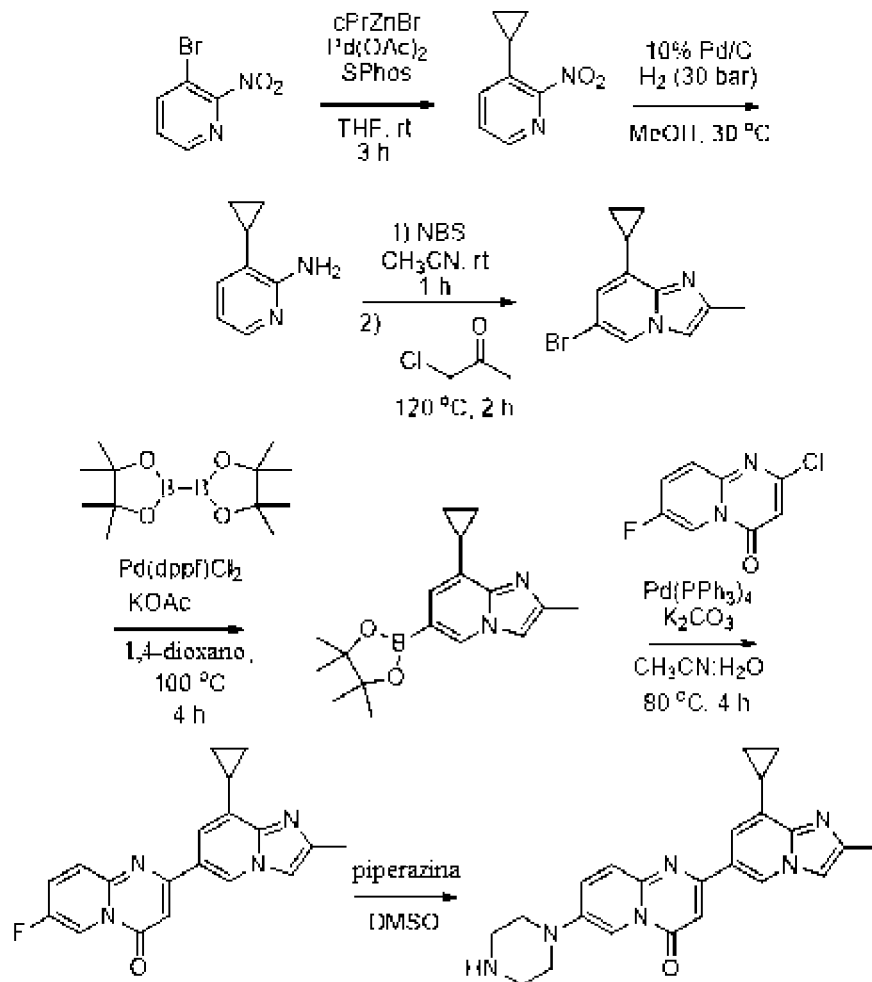
[001096] Etapa A: 2-cloro-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (182 mg, 0,6 mmol), preparada de acordo com o Exemplo 30, Etapa A, foi combinada com terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (222 mg, 0,72 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (67 mg, 0,06 mmol), CH₃CN (2 mL) e K₂CO₃ aquoso (1 M, 2 mL). A mistura foi aquecida a 80° C durante 18 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada, proporcionando terc-butil 4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um produto em bruto que foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[001097] Etapa B: O-terc-butil 4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato a partir da etapa A foi dissolvido em TFA (2 mL). Após 10 minutos, os voláteis foram removidos com uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi particionado em CH₂Cl₂ e K₂CO₃ aquoso (1 M). A camada orgânica foi carregada sobre gel de sílica, eluindo com 0-10% de MeOH (3% de NH₃) em CH₂Cl₂ para se obter o composto do título como um pó branco (150 mg, 72%). M.P. 188-192°C; MS m/z 352.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 9.4 Hz, 2.2 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 2.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.63 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, m), 6.44 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.46 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.39 (2H, m).

[001098] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 46, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 47

[001099] Preparação de Cpd 714



[001100] Etapa A: 3-Bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 10 mmol) foi dissolvida em THF (20 mL). 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (205 mg, 0,5 mmol) e acetato de paládio (II) (113 mg, 0,5 mmol) foram adicionados à mistura. À mistura foi adicionado brometo de ciclopropilzinco (15 mmol, 0,5 M em THF). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada e cromatografada sobre gel de sílica, eluindo com 0-5% de EtOAc em CH_2Cl_2 , para proporcionar 3-ciclopropil-2-nitropiridina (1,1 g, 67%) como um sólido branco. MS m/z 165.2 $[M+H]^+$.

[001101] Etapa B: 3-ciclopropil-2-nitropiridina (1,1 g, 6,7 mmol) foi dissolvido em MeOH (150 mL). A solução foi passada através de um cartucho que contém 10% de Pd/C sob H₂ (30 bar) a 30° C. A solução foi concentrada dando 3-ciclopropil-2-aminopiridina (898 mg, quant.) Como óleo incolor. MS *m/z* 135.1 [M+H]⁺.

[001102] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 16, Etapa A, 3-ciclopropil-2-aminopiridina (898 mg, 6,7 mmol), N-bromossuccinimida (1,3 g, 7,4 mmol), CH₃CN (15 mL) e cloroacetona (0,81 mL, 10 mmol) proporcionaram 6-bromo-8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridina na forma de um pó castanho-amarelado (255 mg, 15%). MS *m/z* 251.1 [M+H]⁺, 253.1 [M+2+H]⁺.

[001103] Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 2, 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (255 mg, 1,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (380 mg, 1,5 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) (41 mg, 0,05 mmol) e acetato de potássio (196 mg, 2 mmol) produziram 8-ciclopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina. O produto em bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

[001104] Etapa E: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, o produto bruto de 8-ciclopropil-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina a partir da Etapa D e 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1 mmol, preparado no Exemplo 14, Parte 1, Etapa B), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (112 mg, 0,1 mmol), CH₃CN (4 mL) e K₂CO₃ aquoso (1M, 4 ml) proporcionaram 2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um pó castanho-amarelado (330 mg, 99%). MS *m/z* 335.2 [M+H]⁺.

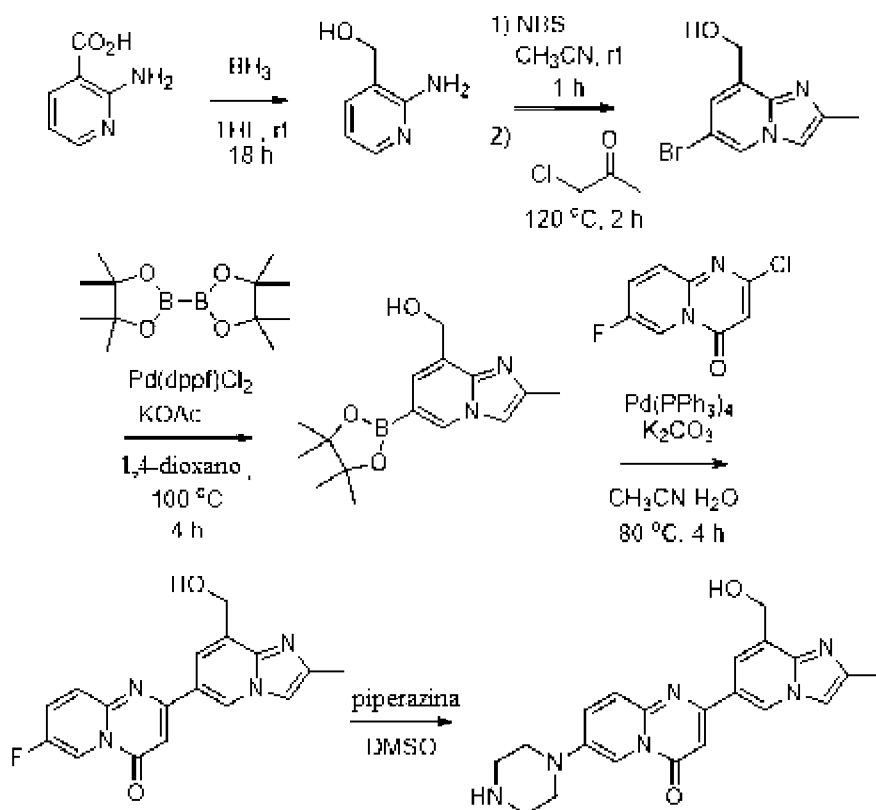
[001105] Etapa F: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa B, 2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-

7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,15 mmol) e piperazina (65 mg, 0,75 mmol) produziram o composto do título como um pó castanho-amarelado (38 mg, 63%). M.P. 274-277°C; MS m/z 401.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9.14 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 9.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.43 (1H, m), 6.99 (1H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.48 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.35 (1H, br s), 1.13 (2H, m), 1.04 (2H, m).

[001106] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 47, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 48

[001107] Preparação de Cpd 674



[001108] Etapa A: ácido 2-aminonicotínico (4,8 g, 35 mmol) foi suspenso em THF (100 mL). À mistura foi adicionado o complexo de borano THF (40 mmol, 1 M em THF). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. O reagente em excesso foi arrefecido pela adição de hidróxido de potássio aquoso (2 M, 15 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 10 minutos. A camada orgânica foi recolhida e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 0-10% de MeOH em CH₂Cl₂, para se obter o (2-aminopiridin-3-il)metanol (1,0 g, 23%) como um sólido branco. MS *m/z* 125.1 [M+H]⁺.

[001109] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 16, Etapa A, (2-aminopiridin-3-il)metanol (1,0 g, 8 mmol), N-bromossuccinimida (1,57 g, 8,8 mmol), CH₃CN (16 mL) e cloroacetona (0,81 mL, 10 mmol) proporcionaram (6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol como um pó castanho-amarelado (82 mg, 4%). MS *m/z* 241.1 [M+H]⁺, 243.1 [M+2+H]⁺.

[001110] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 2, 6-Bromo-8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (85 mg, 0,35 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (133 mg, 0,53 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (II) (30 mg, 0,035 mmol) e acetato de potássio (69 mg, 0,7 mmol) proporcionaram (2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol. O produto em bruto foi utilizado diretamente na etapa seguinte.

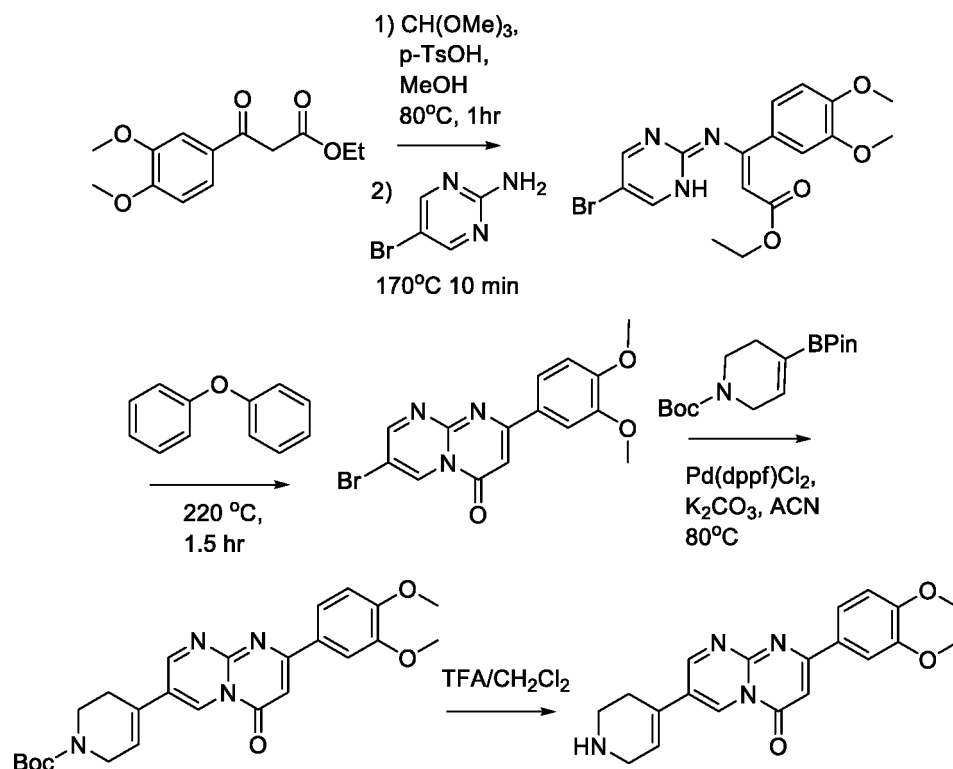
[001111] Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, o produto em bruto de (2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metanol da Etapa C e 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,35 mmol, preparada no Exemplo 14, Parte 1, Etapa B), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (39 mg, 0,035 mmol), CH₃CN (2 mL) e K₂CO₃ aquoso (1 M, 2 mL) deram 7-fluoro-2-(8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona como um pó castanho-amarelado (100 mg, 88%). MS m/z 325.2 [M+H]⁺.

[001112] Etapa E: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa B, 7-fluoro-2-(8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (120 mg, 0,15 mmol) e piperazina (65 mg, 0,75 mmol) produziram o composto do título como um pó castanho-amarelado (120 mg, 99%). M.P. >320°C; MS m/z 391.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 9.23 (1H, s), 8.24 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 9.7 Hz, 2.6 Hz), 7.96 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.73 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 6.87 (1H, s), 4.86 (2H, s), 3.14 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.37 (3H, s).

Exemplo 49

[001113] Preparação de Cpd 353



[001114] Etapa A: Etil 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato (907 mg, 3,6 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL). Monohidrato

de ácido p-toluenossulfônico (34,2 mg, 0,18 mmol) foi adicionado à solução, seguido de trimetilortoformato (0,59 mL, 5,4 mmol). A solução foi agitada a 80° C durante 1 hora. Os voláteis foram removidos com uma corrente de nitrogênio. Para o material em bruto adicionou-se 5-bromopirimidina-2-amina (550 mg, 3,1 mmol) e éter difenílico (2 mL). A mistura foi aquecida a 170° C durante 10 minutos. A mistura de reação foi passada através de uma coluna de sílica (33% de hexano/CH₂Cl₂) para dar etil-3-(-5-bromopirimidina-2(1H)-ilideneamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato como um sólido amarelo. MS *m/z* 408.0 [M+H]⁺, 410.0 [M+2+H]⁺.

[001115] Etapa B: Ao etil-3-(-5-bromopirimidina-2(1H)-ilideneamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato foi adicionado éter difenílico (2 mL). A reação foi aquecida a 220° C durante 1,5 horas. A mistura foi purificada por cromatografia (100% de CH₂Cl₂) para dar 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (314 mg, 28% para 2 etapas) como um sólido amarelo. MS *m/z* 361.9 [M+H]⁺, 363.9 [M+2+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.30 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.20 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, *J* = 8.5 Hz, 2.6 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s).

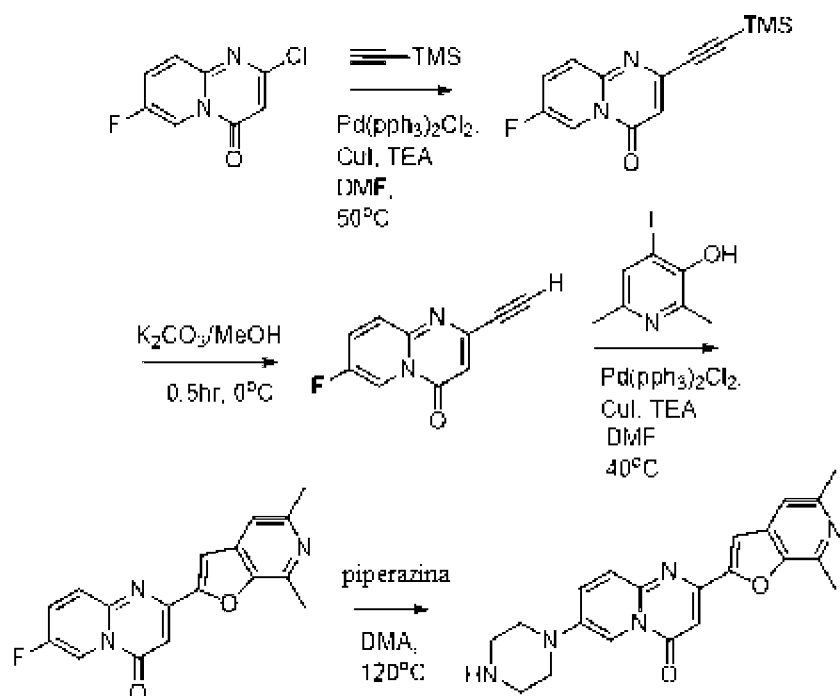
[001116] Etapa C: Uma mistura de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona (53,7 mg, 0,15 mmol), terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (50,5 mg, 0,016 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (11 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (62,2 mg, 0,45 mmol), e ACN (1 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N₂ a 80° C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação. MS *m/z* 465.4 [M+H]⁺.

[001117] Etapa D: Uma solução de terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato em CH₂Cl₂/TFA (0,5 mL/0,5 mL) foi agitada a 0° C durante 2 horas. Depois de a maior parte do TFA e CH₂Cl₂ ser removida por evaporação rotativa, NaHCO₃ saturado

arrefecido com gelo foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , concentrada, e cromatografada (5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo. MS m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 50

[001118] Preparação de Cpd 486



[001119] Etapa A: Uma mistura de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona (995 mg, 5 mmol, preparada no Exemplo 14, Parte 1), CuI (19,0 mg, 0,1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70,2 mg, 0,1 mmol), etiniltrimetilsilano (2,1 mL, 15 mmol), trietilamina (2,1 mL, 15 mmol) em DMF (10 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N_2 a 50°C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o produto bruto de 7-fluoro-2-((trimetilsilil)etnil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi utilizada diretamente para a etapa seguinte. MS m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

[001120] Etapa B: Carbonato de potássio (1,0 g, 7,5 mmol) foi adicionado à solução de 7-flúor-2-((trimetilsilil)etnil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona bruta em MeOH (33 mL). A mistura foi agitada a 0° C durante 0,5 horas. Depois de o MeOH ser removido por evaporação rotativa, adicionou-se água. O precipitado foi filtrado e purificado por cromatografia em sílica (EtOAc a 8%/CH₂Cl₂) para dar origem a 2-etnil-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (192,1 mg, 20% para 2 etapas) como um sólido amarelo. MS *m/z* 189.1 [M+H⁺].

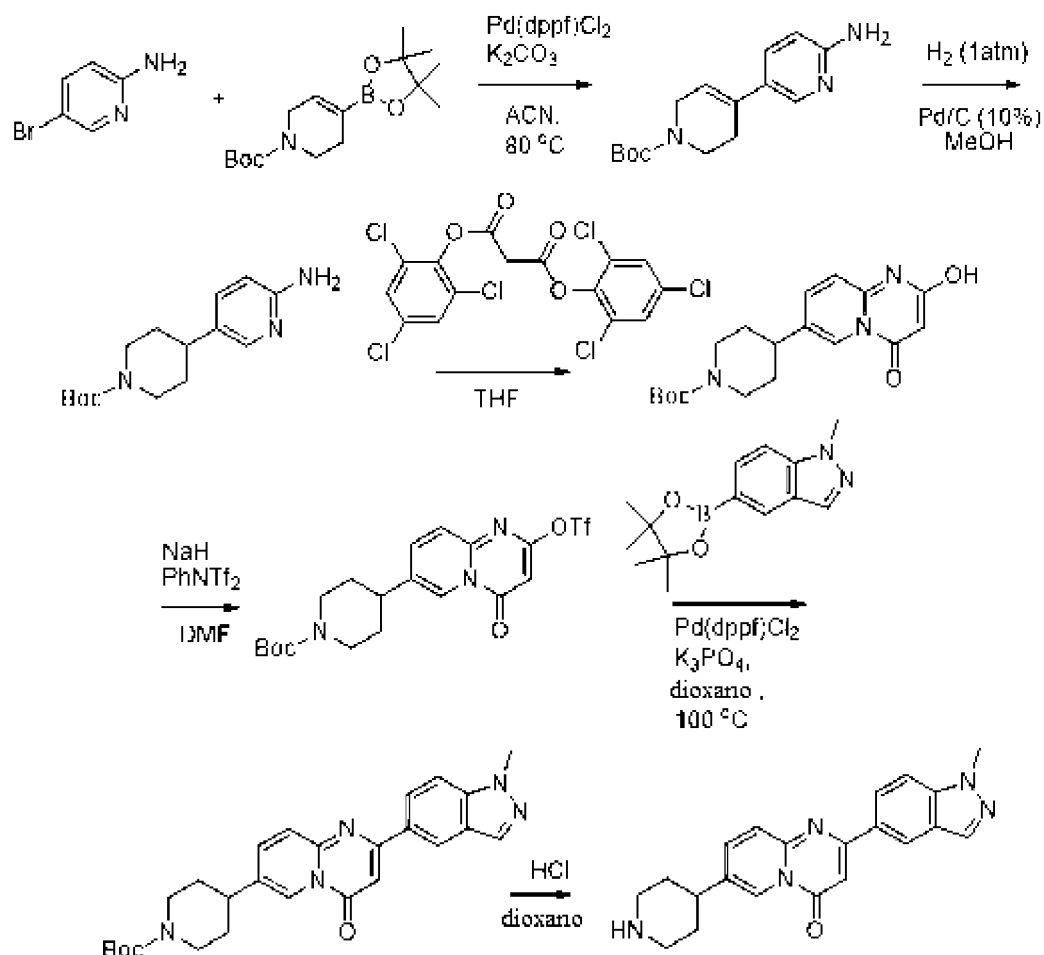
[001121] Etapa C: Uma mistura de 2-etnil-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (192,1 mg, 1,0 mmol), 4-iodo-2,6-dimetilpiridin-3-ol (305,3 mg, 1,2 mmol), CuI (9,7 mg, 0,05 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (35,8 mg, 0,05 mmol), trietilamina (288 µL, 2 mmol) em DMF (1,7 mL) foi desgaseificada e, em seguida, aquecida sob N₂ a 40° C durante a noite. Depois de a maior parte do DMF ser removida, foi adicionada água. O precipitado foi filtrado e purificado por cromatografia (14% EtOAc/CH₂Cl₂) para dar 2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (126.3mg, 41%) como um sólido amarelo. MS *m/z* 310.1 [M+H⁺].

[001122] Etapa D: A piperazina (64,6 mg, 0,75 mmol) foi adicionada a uma solução de 2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (46,4 mg, 0,15 mmol) em DMA (0,5 mL). A mistura de reação foi aquecida a 120° C durante 2 horas. Depois de a maior parte do DMA ser removida, CH₃CN foi adicionado à mistura de reação, e um precipitado foi formado. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (30 mg, 53%). M.P.198-200 °C; MS *m/z* 376.3 [M+H⁺]; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.25 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 9.9 Hz, 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.41 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.17 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.07 (1H, s).

[001123] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 50, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 51

[001124] Preparação de Cpd 603



[001125] Etapa A: Uma mistura de 5-bromopiridin-2-amina (433 mg, 2,5 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (928 mg, 3,0 mmol), PdCl_2dppf (204 mg, 0,25 mmol), K_2CO_3 (1,04 g, 7,5 mmol) em acetonitrila (8,0 mL) foi desgaseificada e, em seguida, agitada a 80°C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o resíduo

foi submetido a cromatografia com 7% de MeOH em CH₂Cl₂ para proporcionar terc-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como um óleo amarelo claro (599 mg, 87%). MS m/z 276.3 [M+H]⁺.

[001126] Etapa B: Uma solução do produto da Etapa A (599 mg, 2,2 mmol) em metanol (10 mL) foi hidrogenada usando Pd/C (10%, 60 mg) em um agitador de Parr (60 psi) durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite, evaporada e cromatografada com 7% de MeOH em DCM para proporcionar terc-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato como um óleo castanho (600 mg, 99%). MS m/z 278.3 [M+H]⁺.

[001127] Etapa C: Uma mistura do produto da Etapa B (600 mg, 2,2 mmol) e bis (2,4,6-triclorofenil) malonato (1,0 g, 2,2 mmol) em THF (8,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com DCM. A torta foi recolhida e seca para dar terc-butil 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido esbranquiçado (455 mg, 63%). MS m/z 346.4 [M+H]⁺.

[001128] Etapa D: A uma solução do produto da Etapa C (455 mg, 1,3 mmol) em DMF (6 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (60%, 62 mg, 1,6 mmol). A mistura foi agitada durante 15 minutos, em seguida N-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (511 mg, 1,4 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O processamento aquoso seguido de purificação com 3% de MeOH em CH₂Cl₂ forneceu terc-butil 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido branco (521 mg, 84%).

[001129] Etapa E: Uma mistura do produto do Etapa D (300 mg, 0,62 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (142 mg, 0,81 mmol), PdCl₂dppf (51 mg, 0,062 mmol), K₃PO₄ (193 mg, 0,93 mmol) em dioxano (2,0 mL) foi

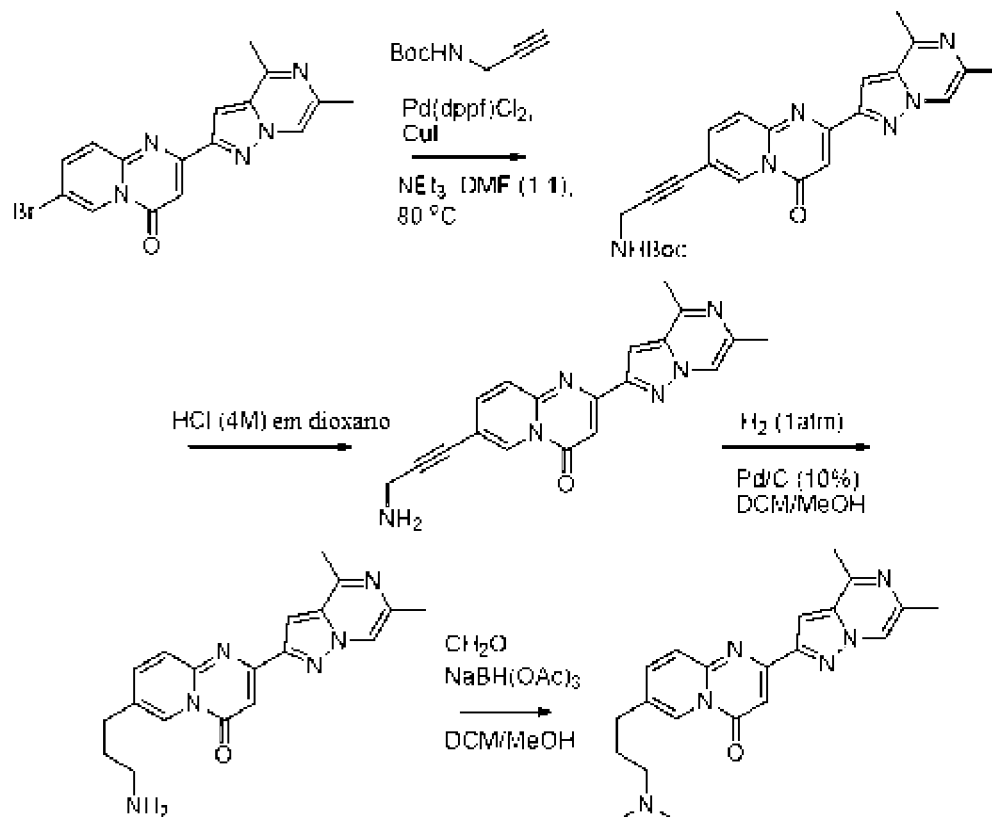
desgaseificada e, em seguida, agitada a 100° C durante a noite. Os voláteis foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia com 10% de MeOH em CH₂Cl₂ para dar terc-butil 4-(2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato com algumas impurezas (~ 300 mg), que foi utilizado diretamente na etapa seguinte. MS m/z 460.5 [M+H]⁺.

[001130] Etapa F: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa D, o produto acima da etapa E (~ 300 mg) e HCl em dioxano (4 M, 5 mL) deram o composto do título como um sólido branco (196 mg; 88%, em duas etapas). M.P. 268-270 °C; MS m/z 360.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 9 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 1.81 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H).

[001131] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 51, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 52

[001132] Preparação de Cpd769



[001133] Etapa A: A um frasco cheio de argônio seco em estufa, foi adicionado 7-bromo-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (270 mg, 0,73 mmol, preparado no Exemplo 38, Etapa A), CuI (3,4 mg, 5%), PdCl₂(PPh₃)₂ (30 mg, 5%), trietilamina (1 mL) e DMF (1 mL). A mistura resultante foi purgada com argônio três vezes e, em seguida, uma solução de terc-butil-2-propinilcarbamato (0,14 g, 0,88 mmol) em DMF (1 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 80° C durante a noite, depois arrefeceu-se à temperatura ambiente. Após a adição de água, os sólidos resultantes foram filtrados e lavados com água e CH₃CN sequencialmente para fornecer terc-butil 3-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)prop-2-inilcarbamato (260 mg, 80%). MS m/z 445.2 [M+H]⁺.

[001134] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 22, Etapa D, o produto da Etapa A acima (100 mg, 0,23 mmol) e HCl em dioxano (4 M, 3 mL) proporcionaram 7-(3-aminoprop-1-inil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido esbranquiçado (50 mg, 66%). MS m/z 345.4 [M+H]⁺.

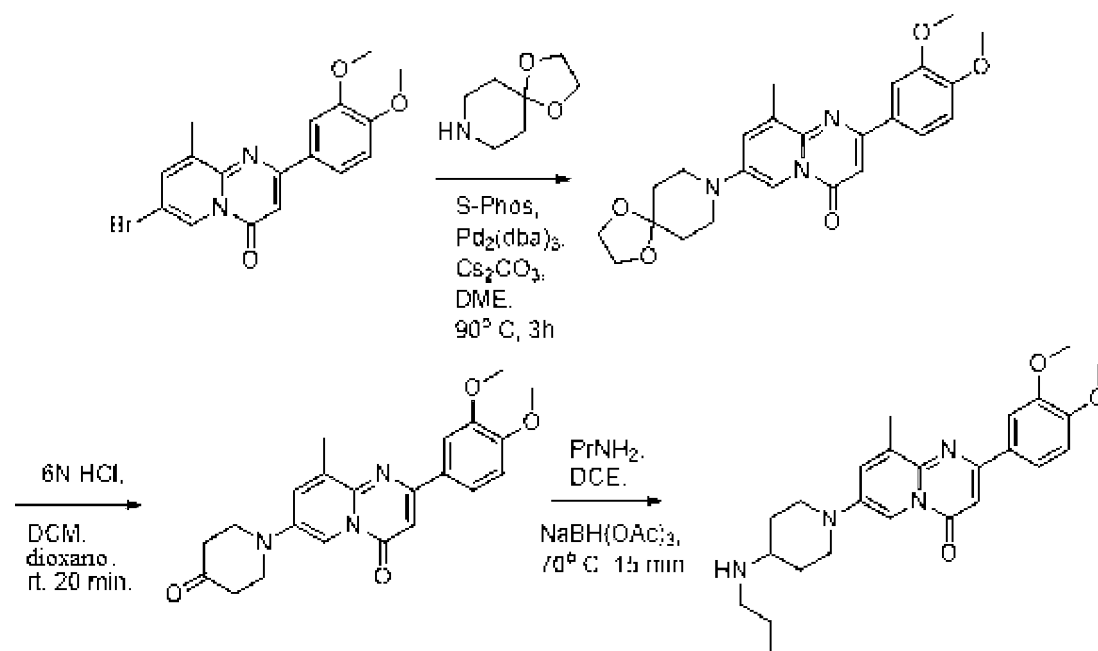
[001135] Etapa C: O produto da Etapa C acima (50 mg, 0,15 mmol) foi misturado com Pd/C (10%, 5 mg) em diclorometano/metanol (1:1, 2 mL) e agitou-se sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite, concentrada e cromatografada numa coluna de sílica, eluindo com CH₂Cl₂/MeOH (85/15) para proporcionar 7-(3-aminopropil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (45 mg, 89%). MS m/z 349.3 [M+H]⁺.

[001136] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 23, o produto acima da Etapa B (45 mg, 0,13 mmol), formaldeído (0,05 mL, 37%, ~ 0,8 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (50 mg, 0,24 mmol) em diclorometano/metanol (10:1, 1 ml) forneceram o composto do título como um sólido branco (20 mg, 41%). M.P.136-138 °C; MS m/z 377.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.79-2.75 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 10 Hz, 2H), 2.15 (bs, 6H), 1.83-1.76 (m, 2H).

[001137] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 52, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 53

[001138] Preparação de Cpd 407



[001139] Etapa A: Uma mistura de 7-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,5 g, 4,0 mmol, preparado de um modo exemplificado no Exemplo 22, Etapas A e B), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (660 µL, 5,05 mmol), S-Phos (140 mg, 0,34 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,1 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,2 mmol), e DME (12 mL) foi aquecida sob argônio a 90° C durante 3 horas. A mistura de reação foi, em seguida, suspensa numa solução de CH₂Cl₂ e acetona, e foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia em sílica gel (1:1 CH₂Cl₂/EtOAc, depois 20% de acetona em CH₂Cl₂), seguida de trituração com hexanos/éter 1:1, originou 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (878 mg, 50%) como um sólido amarelo. MS *m/z* 438.2 [M+H]⁺.

[001140] Etapa B: Uma solução de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (875 mg, 2,0 mmol) em CH₂Cl₂/dioxano (1:1 v/v,

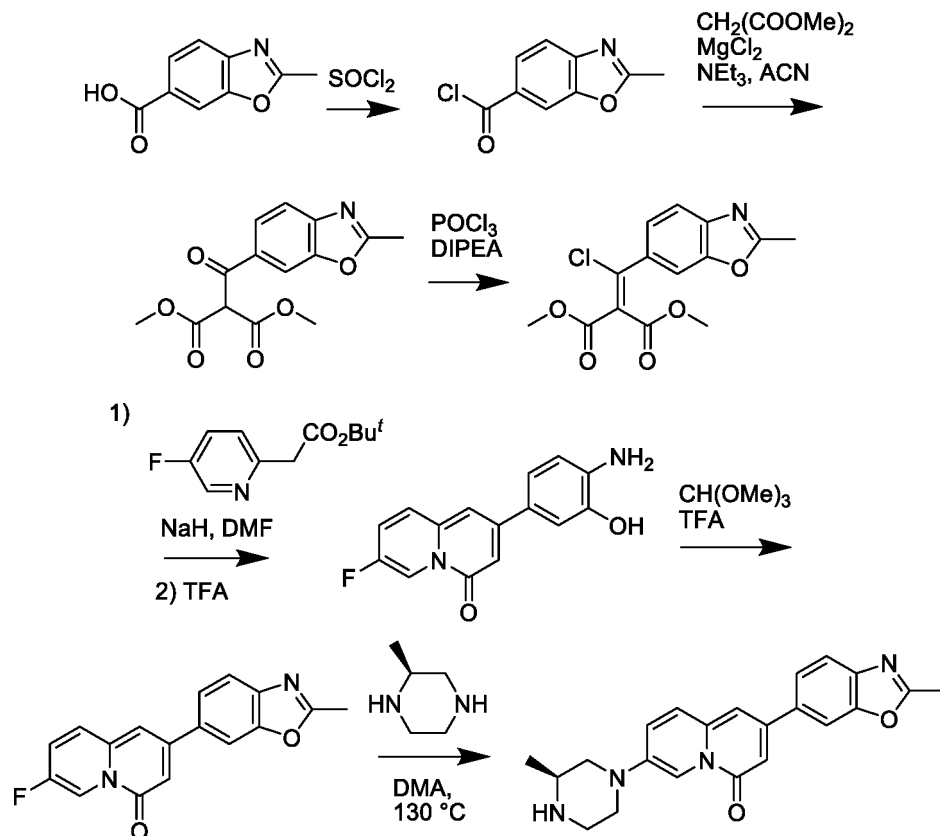
28 mL) foi tratada com ácido clorídrico 6 N (7 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida, tornada básica com K_2CO_3 aquoso. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada sob vácuo. A trituração com hexanos/acetona 1:1 proporcionou 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-oxopiperidin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (758 mg, 96%) como um sólido amarelo. MS m/z 394.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.27 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.08 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz), 7.81 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.96 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (4H, t, $J = 6$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.53 (4H, m, obscurecido por $DMSO-d_6$).

[001141] Etapa C: Uma mistura de 2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-oxopiperidin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (50 mg, 0,13 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (65 mg, 0,31 mmol), DCE (500 mL), e n-propilamina (40 μ l, 0,49 mmol) foi aquecida a 70° C durante 15 minutos. A mistura de reação foi particionada entre K_2CO_3 aquoso e CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi concentrada sob vácuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (10% de MeOH em CH_2Cl_2 , seguida de 9:1:0,1 CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) originou o composto do título (47 mg, 87%) como um sólido amarelo. M.P.178-184 °C; MS m/z 437.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.17 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8.00 (1H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2 Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.95 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.67 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 12.5$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.57 (1H, m), 2.54 (2H, m, obscurecido por pico de $DMSO-d_6$), 1.95 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 1.41 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[001142] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 53, substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 54

[001143] Preparação de Cpd 322



[001144] Etapa A: A uma mistura de ácido 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxílico (2,54 g, 14,4 mmol) e SOCl_2 (2,05 g, 17,2 mmol) em tolueno (70 mL) foram adicionadas 6 gotas de DMF. A mistura foi então agitada a 70°C durante 3 horas, arrefecida e evaporada para dar cloreto de 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonila como um óleo, o qual solidificou em repouso (2,9 g, 100%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 - 8.30 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J=8.4, 1.7$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.5, 0.6$ Hz), 2.73 (3H, s).

[001145] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 1, Etapa A, a reação de cloreto de 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonila (2,9 g, 14,4 mmol), dimetilmalonato (1,9 g, 14,4 mmol), MgCl_2 (1,37 g, 14,4 mmol), e trietilamina (2,9 mL, 28,8 mmol) em acetonitrila (15 mL) proporcionou dimetil 2-(2-

metilbenzo[d]oxazol-6-carbonil)malonato (2,75 g, 66%). MS m/z 292.0 [M+H]⁺.

[001146] Etapa C: Seguindo o procedimento no Exemplo 31, Parte 1, Etapa B, a reação de dimetil 2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbonil)malonato (2,75 g, 9,5 mmol), POCl₃ (10 mL) e DIPEA (2,6 mL, 15,8 mmol) produziu dimetil 2-(cloro(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metileno)malonato (0,7 g, 24%). MS m/z 310.1 [M+H]⁺.

[001147] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 33, Etapa B e C, a reação de dimetil 2-(cloro(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metileno)malonato (0,7 g, 2,3 mmol), terc-butil 2-(5-fluoropiridin-2-il)acetato (0,57 g, 2,7 mmol), preparado como no Exemplo 33, Etapa A, NaH (0,18 g, 4,5 mmol) em DMF seguido por reação com TFA e água a 100° C forneceu 2-(4-amino-3-hidroxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (0,3 g, 48%). MS m/z 271.2 [M+H]⁺.

[001148] Etapa E: A uma mistura de 2-(4-amino-3-hidroxifenil)-7-fluoro-4H-quinolizin-4-ona (0,3 g, 1,1 mmol) e ortoformato de trimetila (1,4 mL, 11,1 mmol) foi adicionado TFA (0,13 mL, 1,8 mmol). A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e depois evaporada para dar 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona (0,3 g, 99%). MS m/z 295.2 [M+H]⁺.

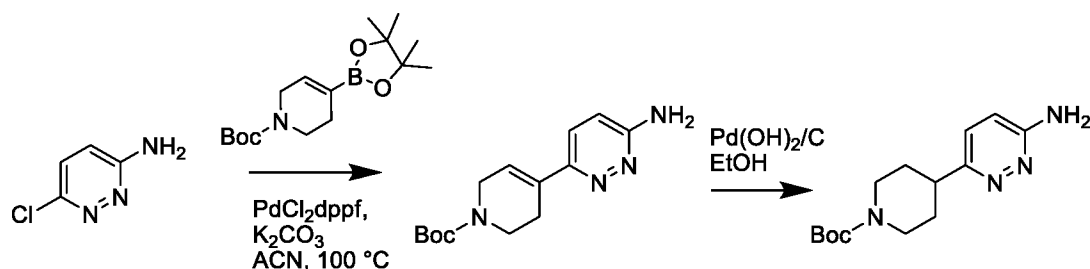
[001149] Etapa F: Uma mistura de 7-fluoro-2-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-4H-quinolizin-4-ona (0,15 g, 0,51 mmol) e (S)-2-metilpiperazina (0,2 g, 2,0 mmol) em DMA (1,0 mL) foi agitada a 130° C durante a noite. O solvente foi removido por uma corrente de nitrogênio e o resíduo foi purificado com metanol em diclorometano (10%) para dar o composto do título como um sólido amarelo (69 mg, 36%). M.P. 115-117 °C; MS m/z 375.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.2, 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.86 - 6.91 (2H, m),

3.60 (2H, br. s.), 3.25 - 3.34 (1H, m), 3.10 - 3.22 (2H, m), 2.93 - 3.03 (1H, m), 2.62 - 2.70 (4H, m), 1.31 (3H, d, $J=6.3$ Hz).

[001150] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 54, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

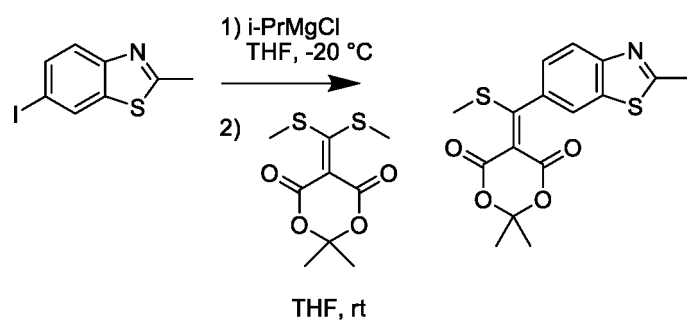
Exemplo 55

[001151] Preparação de Cpd 380

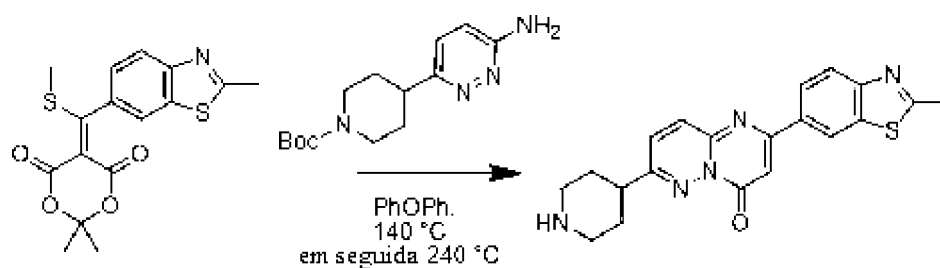


[001152] Parte 1, Etapa A: Uma mistura de 6-cloropiridazin-3-amina (0,26 g, 2,0 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,62 g, 2,0 mmol), PdCl_2dppf (0,16 g, 0,2 mmol), K_2CO_3 (2,0 M, 3,0 mL, 6,0 mmol) em acetonitrila (6,0 ml) foi agitada a 100°C durante a noite. O processamento aquoso seguido de purificação com metanol em diclorometano (0-10%) proporcionou terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,51 g, 93%). MS m/z 277.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001153] Parte 1, Etapa B: Uma solução de terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,4 g, 1,4 mmol) em etanol (25 mL) foi hidrogenada usando $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (20%, 0,2 g) num agitador de Parr (60 psi) durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite, evaporada e purificada com metanol em diclorometano (0-10%) para se obter terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidina-1-carboxilato (0,25 g, 62%). MS m/z 279.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[001154] Parte 2, a uma solução de 6-iodo-2-metilbenzo[d]tiazol (2,24 g, 7,3 mmol) em THF (15 mL) a -20°C foi adicionado $i\text{-PrMgCl}$ em THF (2,0 M, 3,7 ml, 7,4 mmol). A mistura foi mantida entre -10°C a -20°C durante 1 hora, em seguida, transferida por meio de uma cânula para uma solução de 5-(bis(metiltio)metileno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,4 g, 5,6 mmol) em THF (15 mL). A reação foi ligeiramente exotérmica. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos antes de se arrefecer com uma solução aquosa de NH_4Cl . O processamento aquoso seguido de purificação com acetato de etila em diclorometano (0-10%) forneceu 2,2-dimetil-5-((2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)(metiltio)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (1,26 g, 64%). MS m/z 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

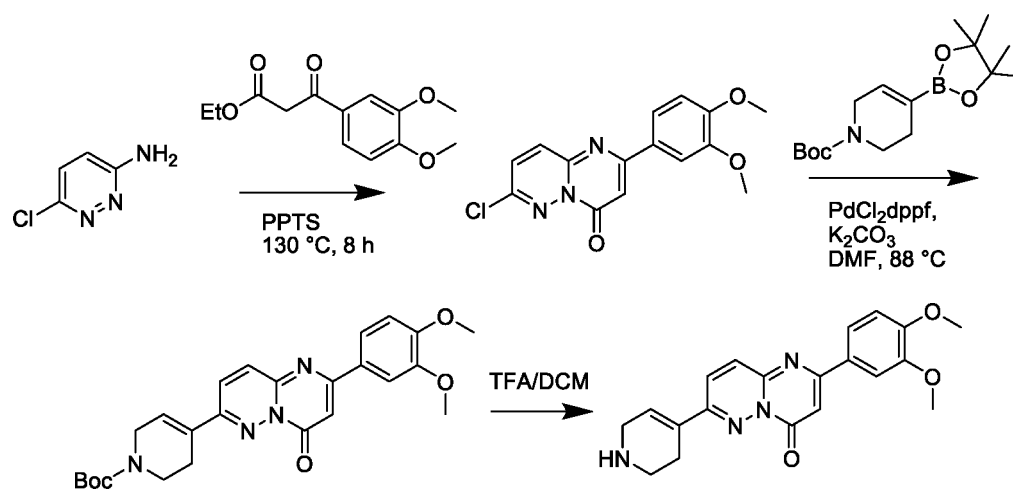


[001155] Parte 3, Uma mistura de 2,2-dimetil-5-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)(metiltio)metileno)-1,3-dioxano-4,6-diona (0,13 g, 0,36 mmol) e terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidina-1-carboxilato (0,1 g, 0,36 mmol) em éter difenílico (2,0 mL) foi agitada a 140°C durante 1 hora. A temperatura foi então aumentada para 240°C e agitada durante 30 minutos. A mistura foi evaporada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título como um sólido amarelo

(33 mg, 24%) de sal de ácido trifluoroacético. M.P. 230-235 °C; MS m/z 378.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 - 8.92 (1H, m), 8.28 - 8.33 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.99 - 8.04 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.26 (1H, s), 3.41 - 3.48 (2H, m), 3.22 - 3.32 (1H, m), 3.03 - 3.11 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.14 - 2.22 (2H, m), 2.08 (1H, s), 1.92 - 2.03 (2H, m).

Exemplo 56

[001156] Preparação de Cpd 398



[001157] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 9, Etapa G, a reação de 6-cloropiridazin-3-amina (0,65 g, 5,0 mmol), etil 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-oxopropanoato (1,77 g, 7,0 mmol) e PPTS (63 mg, 0,25 mmol) proporcionou 7-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (0,23 g, 14%). MS m/z 318.1 [M+H]⁺.

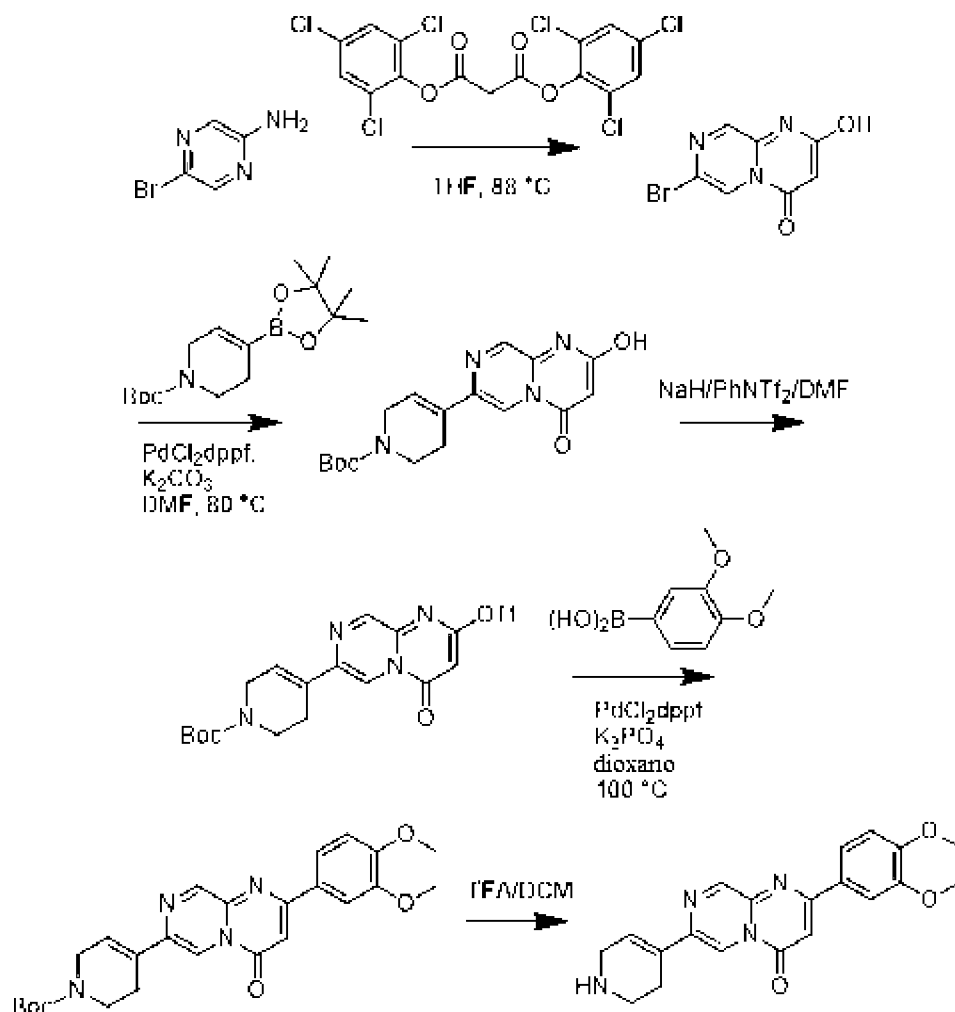
[001158] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa C, a reação de 7-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (0,12 g, 0,38 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,14 g, 0,45 mmol), PdCl₂dppf (35 mg, 0,038 mmol), K₂CO₃ (2,0 M, 0,6 mL, 1,2 mmol) em acetonitrila (1,2 mL) proporcionou terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-

pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-
carboxilato (100 mg, 56%). MS m/z 465.3 [M+H]⁺.

[001159] Etapa C: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa D, o tratamento de terc-butil 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (100 mg, 0,21 mmol) com TFA (1,0 mL) e diclorometano (1,0 mL) proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (50 mg, 65%). M.P.195-200 °C; MS m/z 365.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, br. s.), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.57 (2H, br. s.), 3.00 (2H, br. s.), 2.58 (2H, br. s.).

Exemplo 57

[001160] Preparação de Cpd 402



[001161] Etapa A: Uma mistura de 5-bromopirazina-2-amina (0,17 g, 1,0 mmol) e bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (0,56 g, 1,2 mmol) em THF (4,0 mL) foi agitada a 88° C por 1 hora. A mistura foi então filtrada e o sólido foi lavado com acetato de etila. A torta foi recolhida e seca para dar 7-bromo-2-hidroxi-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,18 g, 74%). MS m/z 242.0 [M+H]⁺, 244.0 [M+2+H]⁺.

[001162] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa C, a reação de 7-bromo-2-hidroxi-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-

ona (0,18 g, 0,74 mmol), terc 4-butil-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,27 g, 0,89 mmol), PdCl₂dppf (60 mg, 0,074 mmol), K₂CO₃ (0,31 g, 2,2 mmol) em DMF (2,5 mL) proporcionou terc-butyl 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,18 g, 70%). MS m/z 345.3 [M+H]⁺.

[001163] Etapa C: A uma solução de terc-butyl 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,18 g, 0,52 mmol) em DMF (3,0 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NaH (60%, 23 mg, 0,57 mmol). A mistura foi agitada durante 15 minutos, em seguida, PhNTf₂ (0,22 g, 0,62 mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada durante a noite. O processamento aquoso seguido de purificação com acetato de etila em diclorometano (0-20%) proporcionou terc-butyl 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,1 g, 40%). MS m/z 377.1 [M-Boc+H]⁺.

[001164] Etapa D: Uma mistura de terc-butyl 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (80 mg, 0,17 mmol), ácido 3,4-dimetoxifenilborônico (46 mg, 0,25 mmol), PdCl₂dppf (14 mg, 0,017 mmol), K₃PO₄ (54 mg, 0,25 mmol) em dioxano (2,0 mL) foi agitada a 100° C durante 24 horas. A mistura foi filtrada, evaporada e purificada com acetato de etila em diclorometano (0-20%) para dar terc-butyl 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (43 mg, 55%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (3H, m), 4.19 - 4.26 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.69 - 3.76 (2H, m), 2.56 - 2.67 (2H, m), 1.51 (9H, s).

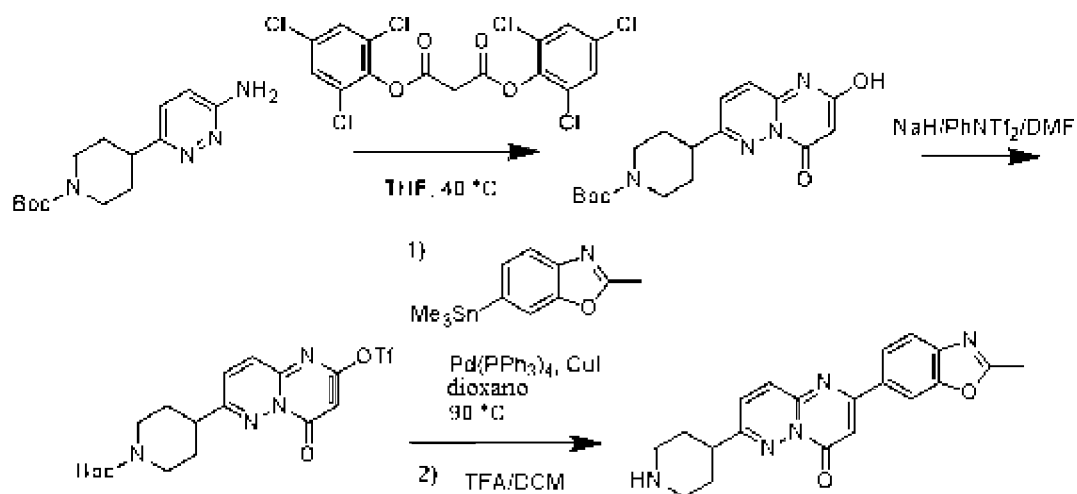
[001165] Etapa E: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa D, o tratamento de terc-butyl 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-

carboxilato (43 mg, 0,09 mmol) com TFA (1,0 mL) e diclorometano (1,0 mL) proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (34 mg, 100%). M.P. 205-208 °C; MS m/z 365.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (1H, d, *J*=0.9 Hz), 8.41 (1H, s), 7.85 - 7.94 (1H, m), 7.78 (1H, d, *J*=1.9 Hz), 7.27 (1H, s), 7.11 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 6.97 - 7.05 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, br. s.), 3.21 - 3.42 (3H, m), 3.07 (2H, t, *J*=5.7 Hz).

[001166] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 57, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 58

[001167] Preparação de Cpd 499



[001168] Etapa A: Uma mistura de terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidina-1-carboxilato (0,88 g, 3,2 mmol) e bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (1.76 g, 3,8 mmol) em THF (12 mL) foi agitada a 40° C durante 1 hora. A mistura foi, em seguida, evaporada e purificada com metanol em diclorometano (0-10%) para se obter terc-butil 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,69 g, 63%). MS m/z 347.2 [M+H]⁺.

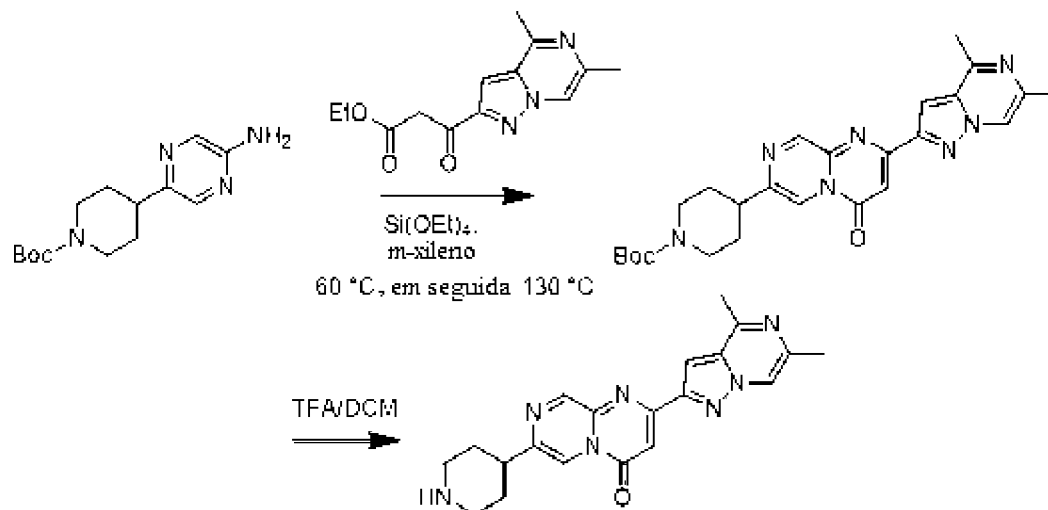
[001169] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 57, Etapa C, a reação de terc-butil 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,69 g, 2,0 mmol), NaH (60%, 88 mg, 2,2 mmol), PhNTf₂ (0,79 g, 2,2 mmol) em DMF (12 mL) proporcionou terc-butil 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,87 g, 91%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.45 (1H, s), 4.28 - 4.36 (2H, m), 3.20 - 3.30 (1H, m), 2.82 - 2.93 (2H, m), 1.94 - 2.02 (2H, m), 1.75 - 1.85 (2H, m), 1.49 (9H, s).

[001170] Etapa C: Uma mistura de terc-butil 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,24 g, 0,5 mmol), 2-metil-6-(trimetilestanil)-benzo[d]oxazol (0,18 g, 0,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), CuI (23 mg, 0,12 mmol) em dioxano (2,0 mL) foi agitada a 90° C durante a noite. A mistura foi concentrada e purificada com metanol em diclorometano (0-10%). As frações desejadas foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi tratado com TFA (1,0 mL) e diclorometano (1,0 mL) e processada tal como descrito no Exemplo 34, Etapa D, para dar o composto do título como um sólido amarelo (86 mg, 48%). M.P. 126-128 °C; MS m/z 362.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 8.20 (1H, s), 7.91 - 7.99 (2H, m), 7.67 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.07 (1H, s), 3.45 (2H, d, J=12.3 Hz), 3.07 - 3.21 (2H, m), 3.30 - 3.24 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.14 (4H, br. s.).

[001171] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 58, substituindo o material de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 59

[001172] Preparação de Cpd 502



[001173] Etapa A: Uma mistura de terc-butil 4-(5-aminopirazin-2-il)piperidina-1-carboxilato (0,2 g, 0,72 mmol), etil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (0,21 g, 0,79 mmol), $\text{Si}(\text{OEt})_4$ (0,16 mL, 0,72 mmol), PPTs (18 mg, 0,072 mmol) em *m*-xileno (0,36 mL) foi agitada a 60°C durante 1 hora, em seguida, 130°C durante a noite. A mistura foi arrefecida e carregada diretamente numa coluna de sílica e purificada com metanol em diclorometano (0-10%). A purificação adicional com acetato de etila em diclorometano (20-100%) proporcionou terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,117 g, 34%). MS m/z 476.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

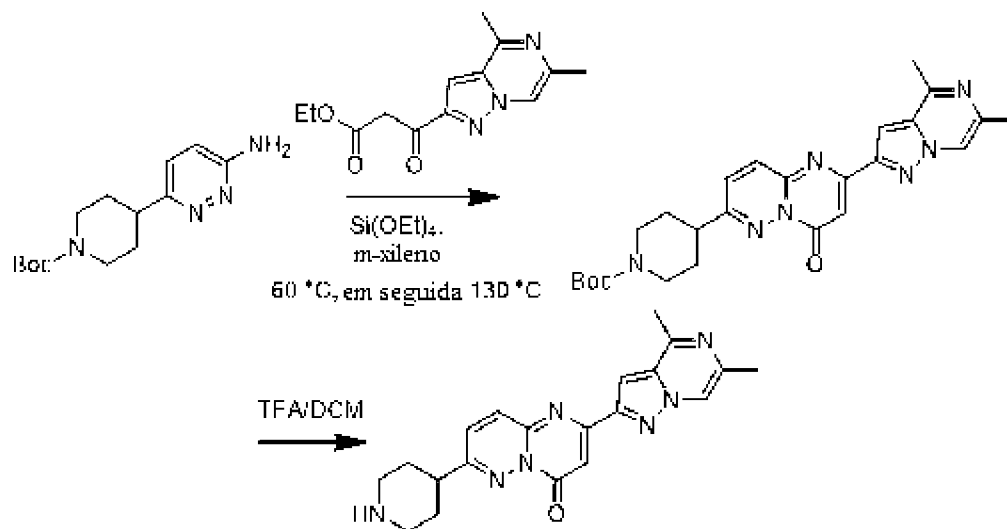
[001174] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa D, o tratamento de terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato (117 mg, 0,25 mmol) com TFA (1,0 mL) e diclorometano (2,0 mL), proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (93 mg, 100%). MS m/z 376.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 9.13 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.53 (1H, s), 8.27

(1H, d, $J=0.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.28 (1H, s), 3.27 - 3.34 (2H, m), 2.99 - 3.09 (1H, m), 2.85 - 2.96 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.47 (3H, d, $J=0.9$ Hz), 2.05 - 2.14 (2H, m), 1.84 - 1.95 (2H, m).

[001175] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 59, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

Exemplo 60

[001176] Preparação de Cpd 512



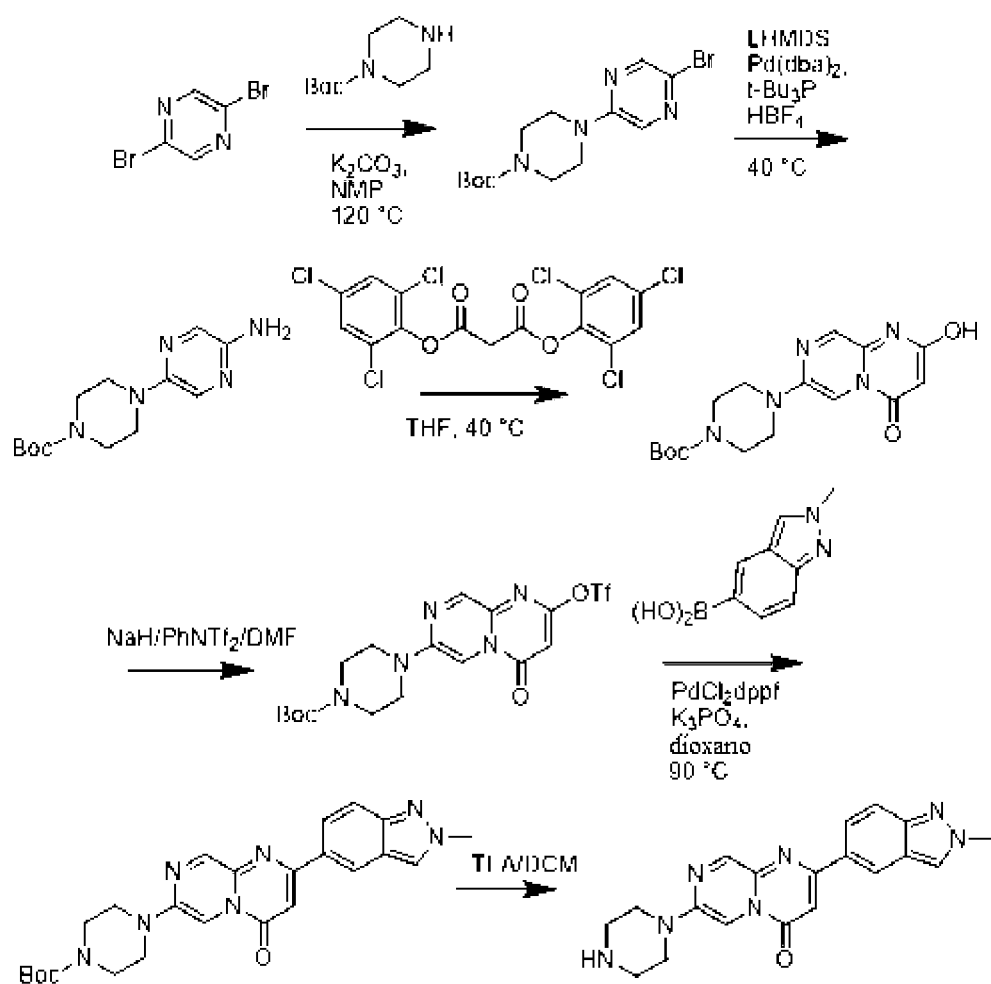
[001177] Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 59, Etapa A, a reação de terc-butil 4-(6-aminopiridazin-3-il)piperidina-1-carboxilato (0,28 g, 1,0 mmol), etil 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (0,28 g, 1,1 mmol), Si(OEt)_4 (0,22 mL, 1,0 mL), PPTs (25 mg, 0,1 mmol) em m-xileno (0,5 ml) proporcionou terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (60 mg, 13%). MS m/z 476.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001178] Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa D, o tratamento de terc-butil 4-(2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-

a]pirazin-2-il)-4-oxo-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-7-il)piperidina-1-carboxilato (60 mg, 0,13 mmol) com TFA (1,0 mL) e diclorometano (1,0 mL), proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (47 mg, 100%). MS m/z 376.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 8.27 - 8.31 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.78 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.39 (1H, s), 3.25 - 3.30 (2H, m), 3.15 - 3.23 (1H, m), 2.82 - 2.90 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.51 (3H, d, J=0.9 Hz), 2.02 - 2.09 (2H, m), 1.85 - 1.96 (2H, m).

Exemplo 61

[001179] Preparação de Cpd 586



[001180] Etapa A: Uma mistura de 2,5-dibromopirazina (1,45 g, 6,1 mmol), terc-butil-piperazina-1-carboxilato (1,13 g, 6,1 mmol)

e K_2CO_3 (1,26 g, 9,2 mmol) em NMP (6,0 ml) foi agitada a 120° C durante a noite. A mistura foi arrefecida, em seguida, o processamento aquoso seguido de purificação com acetato de etila em diclorometano (0-15%) proporcionou terc-butil 4-(5-bromopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato (1,45 g, 69%). MS m/z 343.3 [M+H]⁺, 345.3 [M+2+H]⁺.

[001181] Etapa B: Uma mistura de terc-butil 4-(5-bromopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato (1,25 g, 3,6 mmol), LiHMDS (1,0 M, 4,4 mL, 4,4 mmol), Pd(dba)₂ (105 mg, 0,18 mmol), PtBu₃ HBF₄ (53 mg, 0,18 mmol) em tolueno (4,4 mL) foi agitada a 40° C durante a noite sob uma atmosfera de Ar. A mistura foi, em seguida, arrefecida, tratada com acetonitrila (2,0 mL) e HCl 1N (0,2 mL), agitada durante 15 minutos e purificada sobre gel de sílica com metanol em diclorometano (0-10%) para se obter terc-butil 4-(5-aminopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato (0,96 g, 94%). MS m/z 280.2 [M+H]⁺.

[001182] Etapa C: Uma mistura de terc-butil 4-(5-aminopirazin-2-il)piperazina-1-carboxilato (0,68 g, 2,4 mmol), bis(2,4,6-triclorofenil) malonato (1,36 g, 2,9 mmol) em THF (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 64 horas. A mistura foi, em seguida, filtrada. O sólido foi lavado com acetato de etila e seco para dar terc-butil 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,65 g, 77%). MS m/z 348.3 [M+H]⁺.

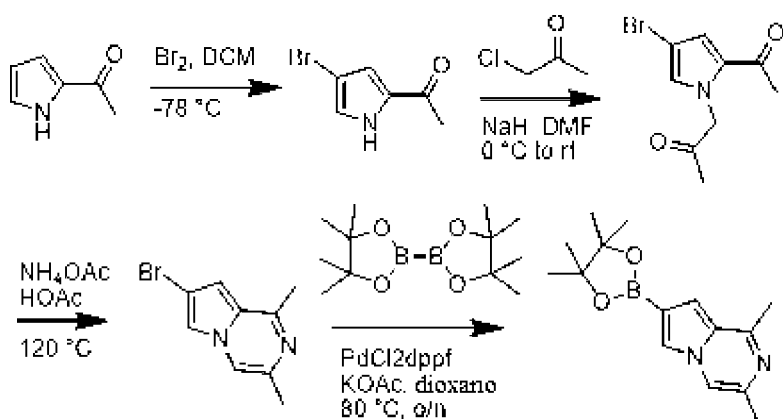
[001183] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 57, Etapa C, a reação de terc-butil 4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,65 g, 1,9 mmol), NaH (60%, 82 mg, 2,1 mmol) e PhNTf₂ (0,74 g, 2,1 mmol) em DMF (10 mL) proporcionou terc-butil 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfonilo)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,72 g, 80%). MS m/z 480.2 [M+H]⁺.

[001184] Etapa E: Seguindo o procedimento do Exemplo 57, Etapa D, a reação de terc-butil 4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfonyloxi)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,38 g, 0,79 mmol) e ácido 2-metil-2H-indazol-5-ilborônico (0,21 g, 1,2 mmol) na presença de PdCl₂dppf (64 mg, 0,08 mmol) e K₃PO₄ (0,25 g, 1,2 mmol) em dioxano (6,0 mL) proporcionou terc-butil-4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,22 g, 60%). MS m/z 462.3 [M+H]⁺.

[001185] Etapa F: Seguindo o procedimento do Exemplo 34, Etapa D, o tratamento de terc-butil 4-(2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-oxo-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,22 g, 0,48 mmol) com TFA (1,0 mL) e diclorometano (1,0 mL) proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (0,17 mg, 99%). M.P. 160-162 °C; MS m/z 362.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ 9.04 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J=1.6, 0.9 Hz), 8.18 (1H, s), 7.97 - 8.02 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.01 (1H, s), 4.23 (3H, s), 3.61 - 3.67 (4H, m), 3.13-3.20 (4H, m).

Exemplo 62

[001186] Preparação de Cpd 695



[001187] Parte 1, Etapa A: A uma suspensão de 1-(1H-pirrol-2-il)etanona (2,18 g, 20 mmol) em diclorometano (100 mL) a -78° C foi adicionada uma solução de bromo (1,23 mL, 24 mmol) em

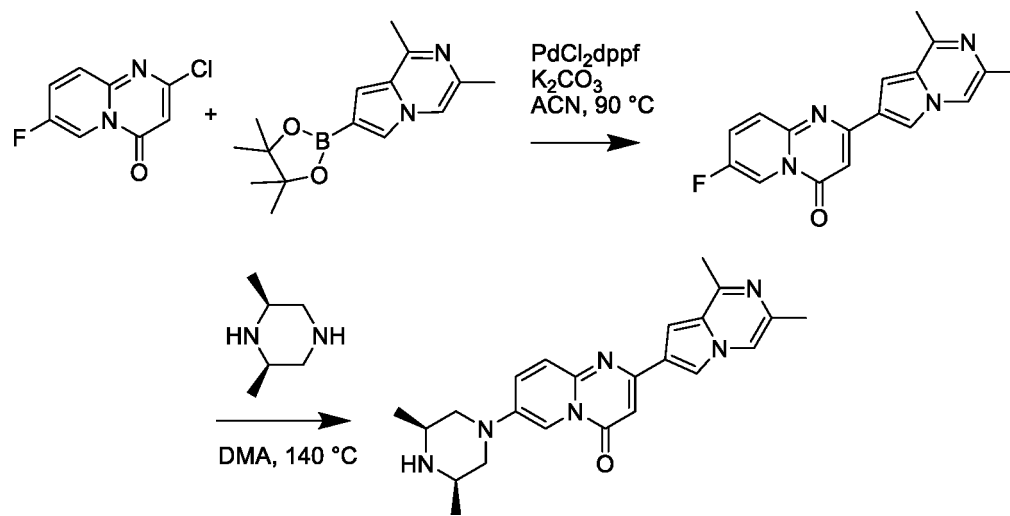
diclorometano (25 mL) gota a gota ao longo de 30 minutos. A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura de -78°C após a adição e, em seguida, vertida em gelo-água. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram combinados, secos e evaporados. O resíduo foi purificado com acetato de etila em diclorometano (0-20%) para dar 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etanona (3,48 g, 92%). MS m/z 188.0 [M+H]⁺, 190.0 [M+2+H]⁺.

[001188] Parte 1, Etapa B: A uma solução de 1-(4-bromo-1H-pirrol-2-il)etanona (3,48 g, 18,5 mmol) em DMF (40 mL) a 0°C foi adicionado NaH (60 %, 0,81 g, 20,4 mmol) em porções. A temperatura foi deixada subir à temperatura ambiente e 1-cloropropan-2-ona (1,54 mL, 19,4 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O processamento aquoso seguido de purificação com acetato de etila em hexano (5-30%) proporcionou 1-(2-acetil-4-bromo-1H-pirrol-1-il)propan-2-ona (2,9 g, 64%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (1H, d, J=1.9 Hz), 6.77 (1H, d, J=1.6 Hz), 5.00 (2H, s), 2.39 (3H, s), 2.25 (3H, s).

[001189] Parte 1, Etapa C: Uma mistura de 1-(2-acetil-4-bromo-1H-pirrol-1-il)propan-2-ona (2,9 g, 11,9 mmol) e acetato de amônio (18 g, 238 mmol) em ácido acético (100 mL) foi agitada a 120°C durante a noite. O ácido acético foi, em seguida, removido por meio de evaporação rotativa, em seguida, foi adicionada água gelada ao resíduo e a mistura foi tornada básica com NaOH a pH 9. A mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos e evaporados. O resíduo foi purificado com acetato de etila em diclorometano (0-10%) para se obter 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (2,4 g, 90%). MS m/z 225.1 [M+H]⁺, 227.1 [M+2+H]⁺.

[001190] Parte 1, Etapa D: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 2, a reação da 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (0,67 g, 3,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-

2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,99 g, 3,9 mmol), PdCl₂dppf (0,24 g, 0,3 mmol), KOAc (0,88 g, 9,0 mmol) em dioxano (10 ml) proporcionou 1,3-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[1,2-a]pirazina, a qual foi utilizada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS m/z 191.2 [M-pinacol+H]⁺.



[001191] Parte 2, Etapa A: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa A, a reação de 2-cloro-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,3 g, 1,5 mmol) com 1,3-dimetil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[1,2-a]pirazina (1,5 mmol) produziu 2-(1,3-dimetil-pirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,34 g, 74%). MS m/z 309.2 [M+H]⁺.

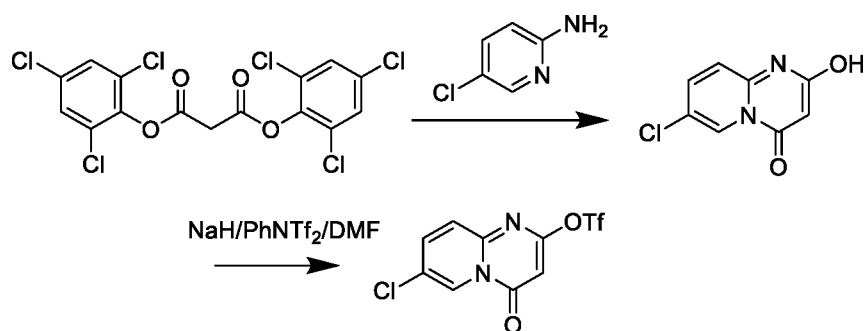
[001192] Parte 2, Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 14, Parte 3, Etapa B, a reação de 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-fluoro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,14 g, 0,45 mmol) com 2,6-dimetilpiperazina (0,26 g, 2,27 mmol) produziu o composto do título como um sólido amarelo (57 mg, 32%). M.P. 254-256 °C; MS m/z 403.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8.20 (1H, d, *J*=2.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.84 - 7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, *J*=0.6 Hz), 7.58 (1H, d, *J*=9.5 Hz), 7.25 (1H, t, *J*=1.1 Hz), 6.69 (1H, s), 3.60 (2H, d, *J*=9.5 Hz), 3.03 - 3.11 (2H,

m), 2.62 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J=11.3$ Hz), 2.31 (3H, d, $J=0.9$ Hz), 1.21 (6H, d, $J=6.3$ Hz).

[001193] Como se mostra na Tabela 1 abaixo, os compostos adicionais aqui descritos podem ser preparados de acordo com o Exemplo 62, substituindo os materiais de partida, reagentes e condições de reação apropriadas.

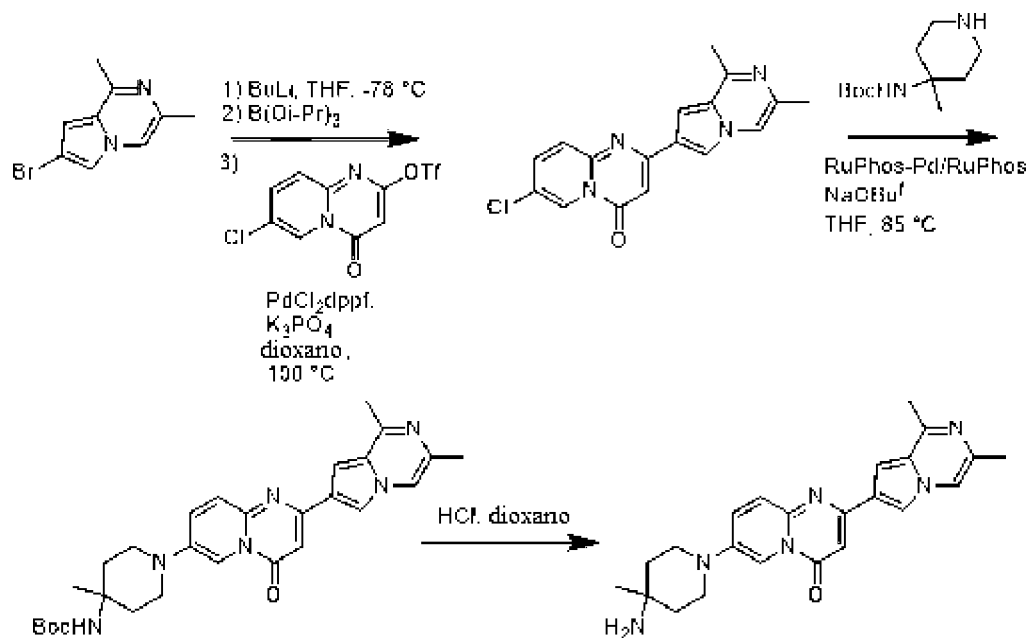
Exemplo 63

[001194] Preparação de Cpd 731



[001195] Parte 1, Etapa A: Seguindo o procedimento do Exemplo 57, Etapa A, a reação de 5-cloropiridin-2-amina (2,57 g, 20 mmol) e bis(2,4,6-triclorofenil) malonato (10,2 g, 22 mmol) em THF (100 mL) proporcionou 7-cloro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,89 g, 97%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (1H, br. s.), 8.89 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J=9.3, 2.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.19 (1H, br. s.).

[001196] Parte 1, Etapa B: Seguindo o procedimento do Exemplo 57, Etapa C, a reação da 7-cloro-2-hidroxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,89 g, 19,8 mmol) com NaH (60%, 0,87 g, 21,8 mmol) e PhNTf₂ (7,78 g, 21,8 mmol) em DMF (50 mL) proporcionou 7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il trifluorometanossulfonato (5,9 g, 91%). MS m/z 370.0 [M+H]⁺.



[001197] Parte 2, Etapa A: A uma solução de 7-bromo-1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazina (1,1 g, 4,9 mmol) em THF (20 mL) a -78° C foi adicionado BuLi (1,6 M, 4,7 mL, 7,5 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada a -78° C durante 30 minutos, e foi adicionado borato de triisopropilo (1,7 mL, 7,4 mmol). A temperatura foi deixada subir até a temperatura ambiente lentamente. A reação foi interrompida com água (1,0 mL) e a mistura foi evaporada até à secura sob vácuo. Ao resíduo foi adicionado 7-cloro-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo (1,6 g, 4,9 mmol), PdCl₂dppf (0,4 g, 0,49 mmol), K₃PO₄ (1,55 g, 7,3 mmol) e dioxano (40 mL). A mistura foi agitada a 100° C durante a noite sob uma atmosfera de Ar, após a qual a mistura foi arrefecida, evaporada e purificada através de sílica com metanol em diclorometano (0-10%) para dar 7-cloro-2-(1,3-dimetil[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,34 g, 22%). MS m/z 325.2 [M+H]⁺.

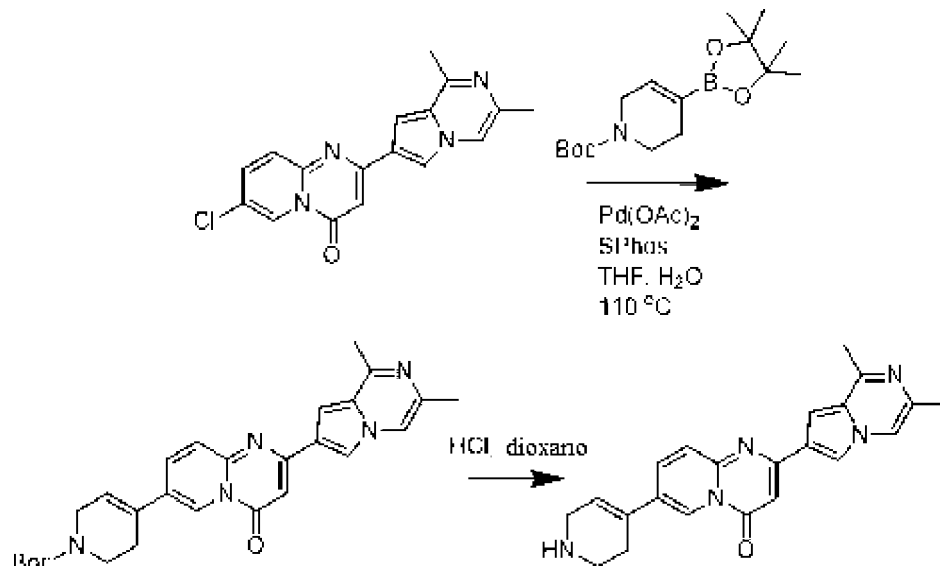
[001198] Parte 2, Etapa B: Uma mistura de 7-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,2 g, 0,62 mmol), terc-butil 4-metilpiperidin-4-ilcarbamato (0,17 g, 0,8 mmol), RuPhos-Pd (22 mg, 0,031 mmol), RuPhos (14 mg,

0,031 mmol) e t-butóxido de sódio (83 mg, 0,87 mmol) em THF (1,5 mL) foi agitada a 85° C durante a noite sob uma atmosfera de Ar. A mistura foi, em seguida, arrefecida, na qual foi adicionado ácido acético (1,4 eq) e, em seguida, purificada sobre sílica com metanol em diclorometano (0-10%) para dar terc-butil 1-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamate (70 mg, 22%). MS m/z 503.4 [M+H]⁺.

[001199] Parte 2, Etapa C: O composto terc-butil 1-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato (70 mg, 0,14 mmol) foi tratado com HCl em dioxano (4 N, 1,0 mL) durante 30 minutos. O solvente foi então removido. O resíduo foi re-tratado com amônia em metanol e evaporou-se. O resíduo foi purificado com metanol em diclorometano (0-10%) para dar o composto do título como um sólido amarelo (36 mg, 64%). M.P. 244-246 °C; MS m/z 403.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 - 8.27 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J=9.8, 2.8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.41 (1H, t, J=1.3 Hz), 6.82 (1H, s), 3.25 - 3.30 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.27 (3H, d, J=0.9 Hz), 1.47 - 1.65 (6H, m), 1.10 (3H, s).

Exemplo 64

[001200] Preparação de Cpd 743



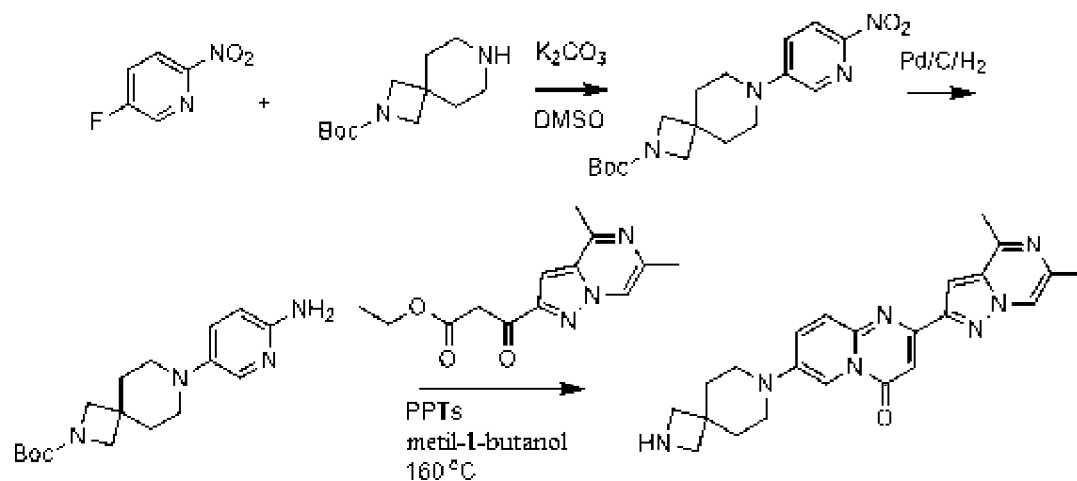
[001201] Etapa A: Uma mistura de 7-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,14 g, 0,43 mmol) e terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,2 g, 0,65 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,9 mg, 0,0086 mmol), SPhos (7,0 mg, 0,0172 mmol) e K_3PO_4 (0,18 g, 0,86 mmol) em THF (1,0 mL) e água (0,5 mL) foi agitada a 110°C durante a noite. O processamento aquoso seguido de purificação com metanol em diclorometano (0-10%) proporcionou terc-butil 4-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,13 g, 65%). MS m/z 472.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001202] Etapa B: Seguindo o procedimento no Exemplo 63, Parte 2, Etapa C, o tratamento de terc-butil 4-(2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (0,13 g, 0,28 mmol) com HCl em dioxano (1,0 mL) proporcionou o composto do título como um sólido amarelo (5 mg, 5%). M.P. $189-191^\circ\text{C}$; MS m/z 372.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.81 (1H, d, $J=1.9$

Hz), 8.03 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.28 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.41 - 6.50 (1H, m), 3.58 (2H, d, $J=2.5$ Hz), 3.15 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.63 (3H, s), 2.54 (2H, br. s.), 2.32 (3H, d, $J=0.6$ Hz).

Exemplo 65

[001203] Preparação de Cpd 804



[001204] Etapa A: 5-fluoro-2-nitropiridina (200 mg, 1,41 mmol), terc-butil 2,7-diazaespiro[3.5]-nonano-2-carboxilato (319 mg, 1,41 mmol) e K_2CO_3 (195 mg, 1,41 mmol) foram combinados em DMSO (8 mL). A mistura de reação foi aquecida a 70° C durante 15 horas e arrefecida à temperatura ambiente, antes de o solvente ser evaporado. Uma extração (CH_2Cl_2 e H_2O) seguida por cromatografia com sílica gel ($CH_2Cl_2/MeOH$: 98/2) deu éster terc-butílico do ácido 7-(6-nitro-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]-nonano-2-carboxílico (320 mg, 65%) como um sólido amarelo. MS m/z 349.5 $[M+H]^+$.

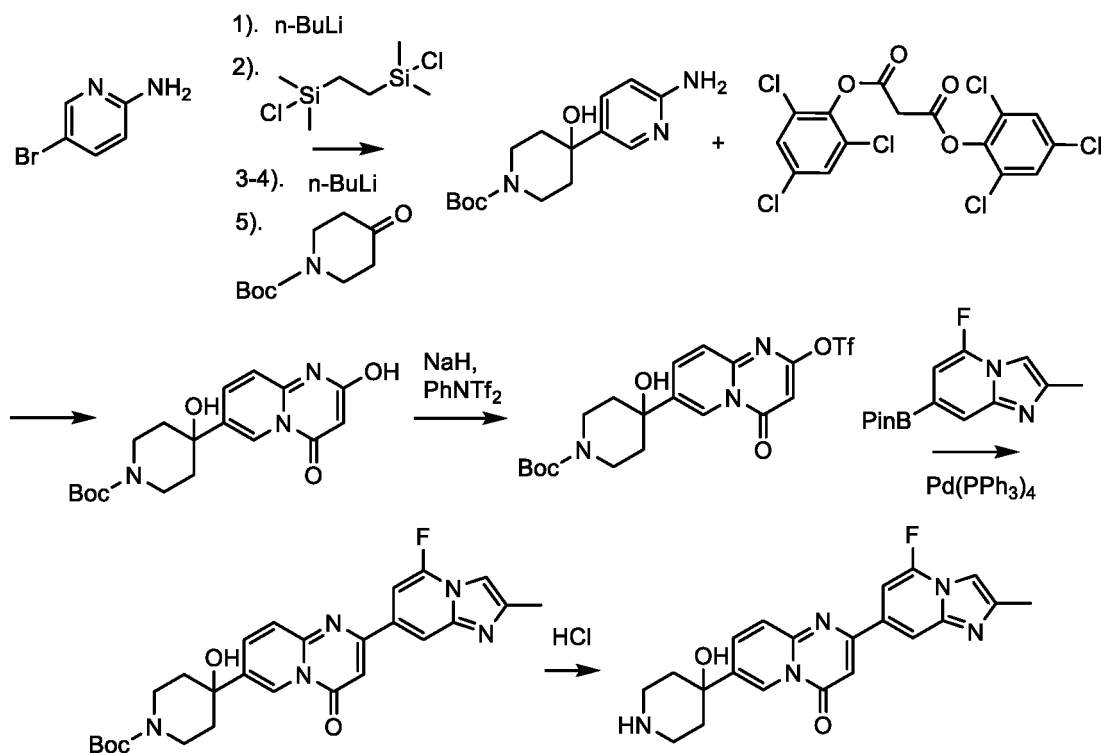
[001205] Etapa B: éster terc-butílico do ácido 7-(6-nitro-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (315 mg, 0,90 mmol) e Pd/C (32 mg) foram combinados em MeOH (40 mL) e colocados sob uma atmosfera de hidrogênio (balão de H_2) durante 15 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e cromatografada

com sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 98/2) para dar o éster terc-butílico do ácido 7-(6-amino-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (227 mg, 78%) como um sólido esbranquiçado. MS *m/z* 319.6 [M+H]⁺.

[001206] Etapa C: Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 7-(6-amino-piridin-3-il)-2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico (100 mg, 0,31 mmol), 3-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-oxopropanoato (90 mg, 0,31 mmol, preparação descrita no Exemplo 9, Etapas A a F) e PPTs (87 mg, 0,345 mmol) em metil-1-butanol (2 mL) foi aquecida a 160° C durante 15 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, vertida para uma solução aquosa de NaOH (1M) e extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e o resíduo foi cromatografado com sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1, e, NH₃ 1% aquoso) para se obter o produto do título (40 mg, 31%) como um sólido amarelo. MS *m/z* 416.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.18 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H) 7.80 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

Exemplo 66

[001207] Preparação de Cpd 811



[001208] Etapa A: 5-Bromopiridina-2-amina (1,0 g, 5,8 mmol) em THF (20 mL), arrefecida a -78°C sob Ar, foi combinada com n-BuLi (3,6 ml, 5,8 mmol, 1,6 M em hexano) e agitou-se durante 0,5 horas. 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (1,2 g, 5,8 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A mistura foi, em seguida, re-arrefecida a -78°C e um segundo equivalente de n-BuLi (3,6 ml, 5,8 mmol, 1,6 M em hexanos) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 0,5 horas a -78°C e em seguida deixou-se aquecer até a temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A mistura foi, em seguida, re-arrefecida a -78°C e um terceiro equivalente de n-BuLi (3,6 ml, 5,8 mmol, 1,6 M em hexanos) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura de -78°C , em seguida, terc-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (1,3 g, 6,4 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado e a reação foi deixada

a ir para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi eluído a partir de sílica com EtOAc (0-100%) em n-heptano para se obter terc-butil 4-(6-aminopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato como um sólido amarelo claro (1,1 g, 64%). MS m/z 294.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001209] Etapa B: Uma mistura de bis(2,4,6-triclorofenil)malonato (0,80 g, 1,7 mmol) e terc-butil-4-(6-aminopiridin-3-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (0,50 g, 1,7 mmol) foi aquecida em tolueno (10 mL) a 60°C durante 2 horas. A reação foi concentrada para remover os voláteis. O resíduo foi eluído a partir de sílica com MeOH (0-20%) em CH_2Cl_2 , para se obter terc-butil-4-hidroxi-4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido amarelo claro (0,43 g, 70%). MS m/z 362.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001210] Etapa C: Uma mistura de terc-butil-4-hidroxi-4-(2-hidroxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato (0,17 g, 0,5 mmol), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanossulfonamida (0,19 g, 0,5 mmol) e carbonato de potássio (0,13 g, 0,9 mmol) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi eluído a partir de sílica com EtOAc (10-50%) em n-heptano para se obter terc-butil 4-hidroxi-4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato como um sólido cristalino amarelo (0,08 g, 35%). MS m/z 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[001211] Etapa D: Seguindo o procedimento do Exemplo 15, Etapa A, terc-butil 4-hidroxi-4-(4-oxo-2-(trifluorometilsulfoniloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxilato (80 mg, 0,16 mmol), 8-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina (67 mg, 0,24 mmol, preparado no Exemplo 16, Etapa B), tetraquis(trifenilfosfina)

paládio (0) (9 mg, 0,01 mmol) e K_2CO_3 (31 mg, 0,32 mmol) em MeCN/água (2 ml/0,3 ml) proporcionaram terc-butil 4-(2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-7-il)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato como um sólido cristalino esbranquiçado (60 mg, 75%). MS m/z 494.5 $[M+H]^+$.

[001212] Etapa E: Seguindo o procedimento do Exemplo 24, Etapa B, o produto acima da Etapa D e HCl em dioxano (4 M, 2 mL) forneceram 2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-hidroxi-piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como um sólido branco (11 mg, 49%). MS m/z 394.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 12.6, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 2.91 (t aparente, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H).

[001213] A Tabela 1 apresenta os compostos isolados de uma forma de base livre de um composto de Fórmula (I) que podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Exemplo indicado ao substituir os materiais de partida apropriados, os reagentes e as condições de reação. A preparação de qualquer sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero de uma forma de base livre de um composto de Fórmula (I) também é contemplada e adicionalmente incluída no âmbito da presente descrição. Quando uma forma de base livre do composto não foi isolada a partir da forma de sal, é esperado que uma pessoa versada na técnica realize as reações necessárias para preparar e isolar a forma de base livre do composto.

[001214] O termo "Cpd" representa o número do Composto, o termo "Ex" representa "Exemplo Número" (em que * indica que o Exemplo correspondente para o Composto é proporcionado acima), o termo "M.P." representa "Ponto de Fusão ($^{\circ}C$)", o termo "MS" representa

"Pico(s) de Espectroscopia de Massa m/z $[M+H]^+$, $[M+2+H]^+$, $[M-H]^-$ ou $[M+2-H]^-$ ", o termo "D" representa "Decomposição/Decomposto", o termo "DR" representa "Faixa de Decomposição", o termo "S" representa "Suaviza", o termo "ND" indica que o valor foi "Não Determinado" e o termo "NI" indica que o composto foi "Não Isolado".

Tabela 1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4*	1	2-(4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	337.3
4	2	2-(4-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-182	351.3
4	3	2-(4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-154	351.3
4	4	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-187	365.3
4	5	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	149-152	351.3
3*	6	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	367.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
3	7	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	138-140	395.3
3	8	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-184	381.3
3	9	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-162	395.3
3	10	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.3
3	11	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-168	395.3
3	12	2-(4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	351.3
3	13	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-185	381.3
3	14	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-187	395.3
3	15	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-189	409.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4	16	2-(4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	137-141	365.3
4	17	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	365.3
4	18	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-201	351.3
4	19	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-237	365.2
4	20	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-197	365.3
4	21	2-(1,3-benzodioxol-5-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-201	379.3
4	22	2-(3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	147-149	337.2
4	23	2-(3-metoxifenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-175	351.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4	24	2-(3-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	164-166	351.2
4	25	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-191	365.3
4	26	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	365.3
4	27	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	351.2
4	28	2-(3-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	130-132	365.2
8*	29	2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	193-198	361.3
3	30	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	153-158	381.3
4	31	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	365.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
4	32	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-207	379.3
3	33	2-fenil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	151-153	307.2
3	34	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-173	321.3
4	35	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	379.2
4	36	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-198	393.3
4	37	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	247-250	393.3
4	38	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-182	379.3
4	39	2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	150-152	393.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
1	40	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-185	399.3
1	41	2-(3-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-189	341.2
1	42	2-(4-clorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-212	341.2
1	43	7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	199-207	375.2
1	44	7-(piperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	285 (D)	375.2
1	45	2-(3-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-187	321.2
1	46	2-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	325.2
1	47	2-(4-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-242	352.2
1	48	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-fluoro-7-(piperidin-4-ilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	224-226	399.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
3	49	2-[4-(dimetilamino)fenil]-9-fluoro-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	368.3
3	50	2-[4-(dimetilamino)fenil]-9-fluoro-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-207	382.3
1	51	2-(2-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	142-146	325.2
28*	52	3-(3,4-dimetoxifenil)-8-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-179	367.2
3	53	2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	211-215	350.3
3	54	2-[4-(dimetilamino)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	199-202	364.3
3	55	2-(3,4-dimetilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-188	335.2
3	56	2-(3,4-dimetilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-209	349.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
3	57	2-[3-(dimetilamino) fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-180	350.2
3	58	2-[3-(dimetilamino) fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	144-146	364.3
3	59	2-[4-(difluorometoxi) fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	131-133	373.5
3	60	2-[4-(difluorometoxi) fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-168	387.2
1	61	2-(3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	153-156	325.2
1	62	2-(3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (D)	352.2
1	63	2-(4-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-195	321.2
3	64	2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-180	385.2
3	65	2-(2-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-170	399.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
3	66	7-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-161	393.3
1	67	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-181	405.1
1	68	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-212	419.3
1	69	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-200	419.3
6*	70	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-187	397.3
11	71a	2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	NI	NI
1*	72	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-195	355.0
3	73	4-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzotrila	146-151	332.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
7*	74	2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-225	362.2
7	75	2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-238	376.2
1	76	2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	393
1	77	2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-217	393.1
1	78	2-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-200	405.1
1	79	2-(3,5-difluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-198	343
1	80	7-(piperazin-1-il)-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	140-143	391

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
5*	81	2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-162	421.1
5*	82	2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-248	407.2
5	83	2-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	435.9
5	84	2-[4-hidroxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-155	421.2
31*	85	2-(3,4-dimetoxifenil)-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizina-1-carbonitrila	199-202	391.2
1	86	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	369.1
1	87	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	369.1
1	88	2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-178	338.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
1	89	2-(2,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	171-173	367.3
1	90	2-(2,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-177	381.2
32*	91	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	243-245	380.2
11*	92	2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-208	326.2
11	93	2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-199	340.1
11	94	2-(5-cloropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-218	342
11	95	2-(5-cloropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-232	356
1	96	2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-209	372.1
12	97	2-(1H-indol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-206	346.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
12*	98	2-(1H-indol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	266-272	346.2
3	99	2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.4
3	100	2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-237	389.2
3	101	2-[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-169	417
3	102	2-[3-(difluorometoxi)-4-hidroxifenil]-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-197	403.2
33	103	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	200-202	354.1
33	104	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	188-192	368.1
1	105	2-(3,5-difluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-194	357.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
33*	106	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	170-172	366.1
13*	107	2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-270	347
12	108	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	347
15*	109	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	259-267	361.1
3	110	2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-203	371.4 , 373.4
3	111	2-(3-cloro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-189	385.5 , 387.5
1	112	2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	381.1
1	113	2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-162	395.1
15	114	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
15	115	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.1
15	116	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.1
15	117	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-186	389.1
7	118	2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-192	376.5
7	119	2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-208	390.5
9	120	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-200	376.5
9	121	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-194	390.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
22	122	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2-metilpiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	197-200	374
15	123	7-(piperazin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-255	415.5
15	124	2-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-232	375.5
15	125	2-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-240	375.5
2	126	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	286-290	393.1
2	127	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-185	381.1
19*	128	7-(piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	252-255	347.1
19	129	2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-233	361.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
19	130	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	265-268	389.1
9	131	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	404.5
9	132	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.5
14	133	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	219-222	362.5
14	134	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-193	376.5
14	135	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-180	392.2
14	136	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	378.1
14	137	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-180	361.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	138	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-170	375.5
14	139	2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	168-170	355.5
14	140	2-(3-fluoro-5-metoxifenil)-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	154-156	369.5
16	141	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2- a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	270-274	375.1
2	142	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-182	395.5
22*	143	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6- tetrahidropiridin-4-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-198	364.1
24*	144	2-(3,4-dimetoxifenil)-7- (piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	214-217	366.4
1	145	2-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-7- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	385.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
3	146	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(4-hidroxipiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	383.5
2	147	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	156-158	395.4
2	148	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-161	409.1
14	149	2-(4-metoxi-3-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-203	351.5
14	150	3-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrila	224-231	332.1
14	151	2-metoxi-5-[4-oxo-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]benzonitrila	191-197	362
14	152	2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	259-266	341.5
20*	153	2-(4-etoxi-3-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-186	369.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
20	154	2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-201	423.1
14	155	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-183	362
14	156	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.5
14	157	2-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-176	339.5
14	158	2-(3-fluoro-4-metilfenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	353.5
2	159	7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148-151	367.1
2	160	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (S), 216-222	381.1
14	161	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-212	392.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
10	162	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-230	342.1
10*	163	2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	142-147	328.2
25*	164	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-183	380.1
2	165	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)-3-(propan-2-ilamino)pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	169-172	409.1
1	166	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	383.1
14	167	2-(4-metoxi-3-nitrofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-187	382.5
14	168	2-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-176	371.1
15	169	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-213	389.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9*	170	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	390.4
14*	171	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-183	376.5
14	172	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-235	390.3
17	173	2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-180	370.5
17	174	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-165	384.5
14	175	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-212	406.1
14	176	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	392.1
14	177	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	165-170	406.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	178	7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	418.1
21*	179	2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	311.1
21	180	2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	325.5
2	181	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{[2-(metilamino)etil]amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	135-138	355
17*	182	2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	166-170	356.4
17	183	2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-169	373.4
17	184	2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	387.5
2	185	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-201	397.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	186	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	352
2	187	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-4-ilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.1
23*	188	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	165-168	378.3
14	189	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-190	373
14	190	2-(3-cloro-5-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-184	359.1
18*	191	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	325.2
18	192	2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	311.1
14	193	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-177	376.5
14	194	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-162	390.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	195	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	134-137	376.5
14	196	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	146-150	390.5
14	197	7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-217	402.5
14	198	7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-199	402.5
14	199	2-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-209	368.4
33	200	7-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona	259-261	382.1
33	201	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona	ND	368.2
14	202	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-216	390.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
33	203 a	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona	NI	NI
23	204	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	129-132	366
2	205	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-192	383.1
2	206	7-[(3R,4R)-3-(dimetilamino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	223-228	399
2	207	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	173-179	369.1
2	208	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-171	383.1
16*	209	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	282-288	379.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	210	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-259	407.1
16	211	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-266	407.6
2	212	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-200	381.1
2	213	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-210	395.1
25	214	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	145-148	410
14	215	2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	130-135	369.2
14	216	2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	355.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	217	2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-164	387.1
14	218	2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-7- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	155-160	373.1
14	219	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)- 7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	218-220	378.1
29*	220	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	202-206	355
14	221	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)- 7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-216	392.1
2	222	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7- [(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1- il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	208-216	369.1
2	223	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-{4- [(metilamino)metil]piperidin-1- il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	163-170	397.1
2	224	7-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2- (3-fluoro-4-metoxifenil)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	193-198	355

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	225	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7- {[(3R)-1-metilpirrolidin-3- il]amino}-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	197-202	369.1
2	226	7-{4- [(dimetilamino)metil]piperidin-1- il}-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-185	411.1
14	227	2-(6-metoxipiridin-2-il)-7- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	214-218	338.1
14	228	7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	175-178	308
14	229	2-(5-metoxipiridin-3-il)-7- (piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	192-195	338
14	230	3-fluoro-5-{7-[(3S)-3- metilpiperazin-1-il]-4-oxo-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-2- il}benzotrila	185-188	364.2
14	231	3-fluoro-5-[4-oxo-7-(piperazin-1- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2- il]benzotrila	238-244	350.1
2	232	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7- [(3'S,4'S)-4'-hidroxi-1,3'- bipirrolidin-1'-il]-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	226-232	425.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	233	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7- {metil[(3R)-pirrolidin-3- il]amino}-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	143-147	369.1
14	234	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1- il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	205-209	390.6
27	235	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(1- metilpiperidin-4-il)oxi]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	396.2
27	236	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3S)- pirrolidin-3-iloxi]-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	164-166	368.1
27*	237	2-(3,4-dimetoxifenil)-7- (piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	221-224	382.2
2	238	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(3,4- dimetoxifenil)-9-metil-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-177	395.5
2*	239	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7- {metil[(3R)-1-metilpirrolidin-3- il]amino}-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	143-149	383.5
14	240	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1- il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	206-210	404.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	241	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-193	390.5
14	242	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.2
14	243	7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	388.3
14	244	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-187	390.5
34*	245	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona	174-176	363.2
2	246	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR,6aR)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-209	395.2
2	247	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-191	378.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	248	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	134-137	408.2
35*	249	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-quinolizin-4-ona	194-196	377.2
24	250	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-181	380.3
23	251	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-196	392.2
25	252	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-174	394.2
14	253	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-207	392.2
14	254	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	406.1
14	255	7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-260 (DR)	418.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	256	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-234	392.1
2	257	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215 (S), 246-251	407.3
9	258	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	404.3
9	259	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-260	418.3
2	260	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-218	421.2
2	261	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-171	423.3
22	262	7-[(1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-194	390.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
26*	263	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	146-150	364.2
14	264	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	203-207	390.2
14	265	2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-175	376.2
14	266	2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	390.2
14	267	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-204	402.2
29	268	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	308 (D)	379.2
16	269	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	283-286	393.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	270	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	393.3
16	271	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	270-274	419.3
16	272	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	277-280	419.2
16	273	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	393.3
16	274	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	300 (D)	407.3
16	275	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	294-297	407.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
30*	276	2-(4-aminopiperidin-1-il)-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	268-283	369.3
30	277	2-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-170	383.2
30	278	2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-169	383.2
2	279	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR, 6aS)-5-(2-hidroxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-186	425.3
2	280	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aS, 6aS)-1-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-211	395.3
2	281	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(3aR, 6aS)-5-(propan-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-192	423.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	282	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-191	383.3
14	283	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	406.3
14	284	7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	418.2
14	285	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	420.2
27	286	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-220	393.1
16	287	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-251	395.2
16	288	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	289-295	423.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	289	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-244	423.2
16	290	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-239	409.1
16	291	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-239	409.1
16	292	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	274-280	435.2
16	293	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	269-275	435.2
46*	294	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-192	352.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	295	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	269-275	407.3
39	296	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	279-282	407.3
39	297	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-257	421.3
39	298	2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-160	397.2
37	299	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-180	377.2
23	300	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-181	391.3
2	301	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-201	395.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
37	302	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	359.2
23	303	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	132-135	373.3
23	304	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	128-131	387.3
36	305	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-186	380.3
36*	306	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-209	394.3
39	307	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	408.3
36	308	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	219-221	394.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
36	309	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	408.2
36	310	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-178	422.1
2	311	7-[(3aR,6aS)-5-etilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-167	409.1
22	312	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	211-215	366.1
2	313	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-[(4aR,7aR)-1-metiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	223-227	409.1
2	314	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-184	395.2
23	315	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-190	380.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	316	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	278-281	354.1
25	317	7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-205	368.1
23	318	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	151-154	405.2
23	319	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-162	419.3
25	320	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.2
2	321	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	381.1
54*	322	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-quinolizin-4-ona	115-117	375.3
54	323	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-quinolizin-4-ona	ND	375.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	324	7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizina-4-ona	288-290	403.2
39	325	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizina-4-ona	>300	389.2
45	326	7-(4-aminopiperidina-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-quinolizina-4-ona	288-290	375.2
2	327	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-ona	198-202	383.1
2	328	7-[4-(dimetilamino)piperidina-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-ona	141-145	411.2
25	329	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-9-metil-7-(1-metilpiperidina-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-ona	198-203	382.2
53	330	7-[4-(ciclopropilamino)piperidina-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-ona	141 (S), 158-161	435.3
39	331	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-ona	258-262	423.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	332	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-233	409.3
2	333	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148 (S), 168-177	409.3
9	334	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	169-171	404.4
9	335	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.4
9	336	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-218	416.3
9	337	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	416.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	338	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4- etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	251-253	404.4
9	339	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	418.4
9	340	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-197	404.4
9	341	7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-192	416.4
38*	342	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-210	373.3
39	343	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.4
2	344	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-198	395.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	345	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-9-etil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	146-150	437.3
23	346	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	169-179	422.3
14	347	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-220	420.2
45	348	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	392.1
45	349	7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	404.1
23	350	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	193-197	387.4
23	351	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	401.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	352	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-193	415.5
49*	353	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	365.1
23	354	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	413.4
23	355	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-189	415.4
23	356	7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-193	427.4
23	357	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	429.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
53	358	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	409.3
53	359	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	423.4
2	360	2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	161-169	381.3
39	361	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	423.3
23	362	7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-154	418.3
23	363	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	116-118	406.3
23	364	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-180	420.3
23	365	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	406.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
22	366	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(metilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	392.3
23	367	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(dimetilamino)ciclohex-1-en-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	162-164	406.2
23	368	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[etil(metil)amino]ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	132-134	420.4
23	369	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[metil(propil)amino]ciclohex-1-en-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	116-118	434.4
23	370	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	392.3
46	371	7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-178	364.3
46	372	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.2
16	373	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-264	421.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	374	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	287-292	437.4
46	375	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	197-201	358.2
23	376	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	203-207	372.2
23	377	7-(3,4-dimetoxifenil)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	149-152	378.3
23	378	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	171-177	420.3
23	379	7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	167-178	432.3
55	380 a	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	NI	NI

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
45	381	7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-194	392.2
45	382	7-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-200	378.2
14	383	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-240	406.3
37	384	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	124-126	375.2
16	385	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-262	437.5
23	386	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-195 (DR)	434.3
23	387	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	153-163	420.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	388	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.4
22	389	2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175 (D)	378.3
23	390	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-189	418.4
23	391	2-(3,4-dimetoxifenil)-8-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	174-178	392.4
23	392	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	389.2
23	393	7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-180	419.2
23	394	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	168-170	417.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	395	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	158-160	415.3
23	396	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	128-130 (DR)	403.2
39	397	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	247-249	404.5
56*	398	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	195-200	365.3
9	399	7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-221	388.3
39	400	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	188-191	402.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	401	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-177	416.4
57*	402	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-208	365.4
24	403	2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	122-125	354.3
25	404	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	155-157	394.4
24	405	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[cis-4-(metilamino)ciclohexil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	156-158	394.4
24	406	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(piperidin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	126-129	366.3
53*	407	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-184	437.5
22	408	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	171-177	392.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	409	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	360.4
24	410	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	295-298	378.4
23	411	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-222	390.4
16	412	7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-258	419.4
57	413 a	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	NI	NI
2	414	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	421.4
23	415	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-182	406.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
53	416	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-183	437.5
2	417	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	183-189	421.4
23	418	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	148-153	420.5
53	419	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-7-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	219-224	465.5
9	420	2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	362.2
57	421	Hidrocloreto de 2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (1:1)	ND	360.1
23	422	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	374.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	423	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-227	388.4
24	424	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	222-224	377.1
9	425	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-218	444.4
9	426	7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	458.4
9	427	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	473.5
9	428	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-195	460.4
37	429	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	358.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	430	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	137-140	372.2
23	431	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	386.4
14	432	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	403.4
53	433	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-hidroxi-etil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-193	439.4
25	434	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	146 (S), 166-169	408.4
53	435	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	149-155	451.5
25	436	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	157-162	422.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	437	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	429.4
51	438	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	298-300	360.1
25	439	2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	391.4
9	440	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-240 (DR)	376.2
9	441	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-240 (DR)	376.2
9	442	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	390.3
37*	443	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-203	358.2
37	444	2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-257	348.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
37	445	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]- 2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	208-210	431.4
53	446	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2- hidroxietil)(metil)amino]piperidin -1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	164-171	453.5
2	447	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7- [(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	140-147	409.2
25	448	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6- il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-220	374.3
23	449	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1- metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4- il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	148-150	372.3
23	450	2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]- 7-(1-metil-1,2,3,6- tetrahidropiridin-4-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-216	362.4
9	451	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]- 2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	232-235	446.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	452	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.4
25	453	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	389.3
25	454	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	403.3
2	455	2-(3,4-dimetoxifenil)-9-etil-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-184	435.3
53	456	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(2-metoxietil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	178-182	453.3
9	457	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-271	404.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	458	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-256	430.3
2	459	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-241	432.4
25	460	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-230	374.3
25	461	7-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-218	402.3
25	462	7-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-238	392.3
23	463	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	172-174	386.3
23	464	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	152-154	400.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	465	2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	350.3
9	466	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-230 (DR)	390.3
9	467	7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-250 (DR)	402.3
9	468	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	404.3
9	469	7-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	406.3
25	470	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	159-161	402.4
23	471	7-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	402.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	472	7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-244	376.2
38	473	2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-265 (DR)	359.2
37	474	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	358.4
37	475	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	374.4
25	476	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-228	372.3
23	477	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	386.4
23	478	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	388.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	479	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	415.3
22	480	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	> 300	387.4
23	481	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	401.4
23	482	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	415.5
23	483	7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	427.4
23	484	2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	126-128 (DR)	373.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	485	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	387.3
50*	486	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	376.3
50	487	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	390.2
50	488	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	390.3
14	489	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	375.3
14	490	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	361.3
14	491	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	209-212	403.5
14	492	7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	493	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	205-207	388.4
16	494	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-268	423.4
39	495	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-245	437.5
39	496	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	234-245	437.5
39	497	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	278-281	451.3
39	498	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-270	451.3
58*	499	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	126-128	362.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	500	2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	272-275	376.4
25	501	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	284-286	390.4
59*	502	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.4
25	503	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-259	390.3
25	504	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	404.3
57	505	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	359.2
23	506	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	234-236	373.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
23	507	7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	387.4
2	508	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	241-252	418.5
2	509	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	213-222	404.5
2	510	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-253	418.4
2	511	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-245	432.5
60*	512	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	ND	376.4
25	513	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	265-267	390.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	514	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	283-285	404.4
2	515	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	416.3
24	516	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	287-293	394.2
25	517	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	292-296	408.3
25	518	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-246	422.3
25	519	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	279-285	436.5
2	520	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
58	521	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	ND	361.4
25	522	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	260-262	375.2
25	523	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	253-255	389.3
25	524	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	289-291	409.3
25	525	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	284-286	423.2
25	526	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	255-257	439.3
50	527	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	260-262	404.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
50	528	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	418.3
50	529	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	420.3
25	530	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	419.3
9	531	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-248	420.4
39	532	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietyl)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-240	434.3
43	533	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietyl)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	179-183	467.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
43	534	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]-3-metilpiperazin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-205	497.3
39	535	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	253-257	449.3
39	536	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-232	463.3
43	537	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-234	453.3
43	538	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-219	451.3
43	539	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	270-274	437.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
43	540	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-[2-(2-hidroxi)etoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-181	481.3
39	541	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	191-194	435.3
39	542	7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-246	433.4
39	543	7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-267	447.3
2	544	7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.3
14	545	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	375.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	546	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-233	390.5
9	547	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	404.5
9	548	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	418.5
9	549	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	434.5
9	550	7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	432.5
9	551	7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	460.6
14	552	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	389.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
14	553	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7- [(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	375.4
25	554	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6- il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4- il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4- ona	218-220	402.4
16	555	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7- il)-7-(piperazin-1-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	272-277	361.3
24	556	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7- il)-7-(piperidin-4-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-260	360.3
39	557	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7- il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	285-288	375.3
39	558	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2- metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)- 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	219-222	389.3
25	559	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7- il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H- pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-260	374.3
25	560	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2- metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)- 4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-233	388.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	561	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	210-219	404.4
2	562	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	273-283	418.4
2	563	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-253	418.4
2	564	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	297-310	432.4
23	565	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	400.5
58	566	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-237	361.3
25	567	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	275-277	375.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	568	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	198-200	389.3
25	569	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-232	405.3
9	570	7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	432.3
9	571	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	177-180	458.5
9	572	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	192-195	472.6
9	573	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	182-184	423.3
9	574	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	449.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	575	2-(3,4-dimetoxifenil)-7-[4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-186	463.5
25	576	7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	404.4
23	577	7-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	248-250	402.2
25	578	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	374.3
25	579	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	277-280	375.3
25	580	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	389.3
25	581	7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	405.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
53	582	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-259	462.4
53	583	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-241	446.4
2	584	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-203	404.5
58	585	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	361.3
61*	586	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-162	362.3
58	587	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	395.3
58	588	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	375.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	589	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.4
39	590	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-216	390.4
39	591	7-[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	406.4
25	592	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-251	389.3
25	593	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	403.4
25	594	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	419.4
25	595	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	437.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
53	596	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-236	432.4
53	597	7-{4-[bis(2-hidroxietyl)amino]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-227	492.4
25	598	7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	205-207	406.3
25	599	2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	266-268	439.3
25	600	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	150-152	431.3
50	601	2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	404.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	602	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	210-212	430.3
51*	603	2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	268-270	360.4
25	604	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-186	388.5
25	605	7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	204-206	404.5
24	606	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	360.4
24	607	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	282-284	374.3
25	608	2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	402.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
53	609	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietyl) amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-232	448.4
53	610	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-227	418.4
53	611	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	215-225	446.4
25	612	7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	388.5
25	613	7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	404.5
25	614	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	388.5
25	615	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	402.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	616	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	416.5
25	617	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.5
9	618	2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	432.5
9	619	2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	432.5
9	620	7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	430.5
39	621	7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	275-278	444.5
39	622	2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-208	446.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	623	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	176-178	444.5
39	624	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	184-187	460.5
40*	625	2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	406.5
40*	626	2-(4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	280-283	392.4
25	627	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-231	403.3
25	628	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-251	415.2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39*	629	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-259	418.5
39	630	7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	256-258	432.5
39	631	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-propilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-245	446.5
39	632	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-241	448.5
9	633	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-260	418.4
9	634	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-232	458.6

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	635	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	404.4
9	636	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	175-180	418.4
16	637	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	264-271	389.4
16	638	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	230-234	403.4
16	639	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-236	403.4
25	640	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-198	417.5
25	641	7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	180-183	415.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	642	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-191	429.5
39	643	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	446.5
39	644	7-[(3R)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-247	444.5
39	645	7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	261-264	458.6
39	646	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-219	460.5
39	647	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	248-253	433.3
39	648	7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	274-279	443.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	649	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	217-220	447.4
39	650	7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	209-212	457.4
39	651	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxi-etil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	447.4
39	652	7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	457.5
59	653	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	390.4
25	654	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	261-263	404.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	655	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	273-275	418.3
24	656	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	389.4
25	657	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	403.5
25	658	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	417.5
25	659	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	207-209	433.5
25	660	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	203-204	431.5
9	661	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-188	404.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
43*	662	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	197-199	421.5
43	663	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	186-188	435.5
43	664	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-247	436.5
43	665	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	240-242	450.6
43	666	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-257	450.6
43	667	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(3-fluoropropil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	464.6

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
43	668	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	206-208	435.6
43	669	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	449.6
43	670	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	492.4
24	671	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	247-255	389.3
25	672	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-248	403.4
39	673	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	273-281	448.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
48*	674	2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	>320	391.3
16	675	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	417.4
16	676	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	417.3
39	677	2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	262-266	405.3
39	678	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	258-262	419.3
25	679	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	431.5
25	680	7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-199	429.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	681	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-229	443.5
25	682	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	190-192	445.5
9	683	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-229	402.4
9	684	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-240	416.5
9	685	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	430.5
9	686	2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	446.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	687	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	185-187	417.4
41*	688	2-[4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	245-248	405.4
14	689	2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	292-294	375.3
39	690	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	283-285	389.3
58	691	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	215-217	375.4
58	692	2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona	249-251	361.3
25	693	7-[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-238	503.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
42*	694	7-[1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	463.6
62*	695	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-256	403.4
24	696	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	221-224	388.3
25	697	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-218	402.4
25	698	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-200	416.5
25	699	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-247	432.4
39	700	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	217-220	417.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
39	701	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	179-182	431.4
25	702	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-240	417.4
25	703	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	224-233	433.3
25	704	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-237	443.5
25	705	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	222-227	388.3
2	706	7-[4-(dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-239	432.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	707	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	187-189	432.4
2	708	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-metil-4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	181-183	446.4
2	709	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxi-etil)amino]-4-metilpiperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	196-198	448.4
25	710	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	232-235	428.4
25	711	7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-222	418.4
25	712	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-223	431.4
62	713	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
47*	714	2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	274-277	401.4
47	715	2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-250	415.4
47	716	2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-250	415.4
47	717	2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-209	429.5
25	718	7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-231	414.4
25	719	7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	237-241	402.5
2	720	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	254-264	390.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	721	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	211 (S), 223-227	374.3
27	722	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-252	405.4
9	723	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	250-252	404.4
9	724	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-248	418.4
9	725	7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-233	432.5
9	726	7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-227	448.4
9	727	7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-197	418.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	728	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	195-197	418.4
9	729	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-251	432.5
39	730	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	249-251	431.3
63*	731	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	403.3
2	732	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	243-251	418.5
16	733	2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	325-328	429.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	734	7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	303-306	443.2
16	735	7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	>320	443.2
16	736	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	293-296	457.3
2	737	7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	418.5
14	738	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	375.4
24	739	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	374.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
52	740	7-(3-aminoprop-1-in-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	242-244	345.4
14	741	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	170-172	389.4
52	742	7-(3-aminopropil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	349.3
64*	743	2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	189-191	372.3
38	744	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	218-221	429.5
38	745	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-258	443.5

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
45	746	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-242	402.4
2	747	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	246-249	416.4
62	748	7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	238-241	417.4
62	749	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	200-202	403.4
14	750	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	308-310	389.4
39	751	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	202-204	403.4
25	752	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	388.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	753	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	162-164	402.4
2	754	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	233-243	375.3
2	755	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.4
2	756	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.3
2	757	7-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	226-228	390.4
2	758	7-[3-(dietilamino)azetidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-233	418.5
2	759	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-237	416.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	760	7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	404.4
45	761	7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-214	430.4
38	762	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	257-260	401.4
38	763	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	287-289	387.4
45*	764	7-[(3S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	244-246	390.4
2	765	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(piperidin-1-il)azetidín-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-223	430.5
24	766	2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	403.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	767	7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	208-210	416.4
14	768	2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	216-218	389.5
52*	769	7-[3-(dimetilamino)propil]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	136-138	377.3
39	770	7-{(3S)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	239-241	418.4
24	771	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	241-249	403.4
24	772	9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	212-217	374.3
22	773	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	265 (D)	401.3

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
25	774	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-227	417.3
51	775	2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	374.2
14	776	2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	160-163	375.3
14	777	2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	248-250	389.3
39	778	7-[(3S)-3-[(dietilamino)metil]pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	194-196	446.4
39	779	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-[(etilamino)metil]pirrolidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.4
2	780	7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-230	404.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	781	7-{3-[(dietilamino)metil]azetidina-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	205-207	432.4
62	782	2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	220-222	429.3
2	783	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	223-233	418.4
25	784	9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	255-263	388.3
39	785	7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	234-240	432.4
25	786	7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	236-240	402.4
2	787	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	227-236	418.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
2	788	7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	225-228	418.4
2	789	7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	235-241	432.4
25	790	2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etyl)piperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	201-208	431.4
22	791	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	> 240 (D)	373.3
25	792	7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-237	457.3
25	793	2-(4-etyl-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	210-216	447.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	794	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	231-235	429.3
16	795	2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-233	429.3
51	796	9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-235	375.3
2	797	7-[(3R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	214-217	390.4
44*	798	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(2S,6S)-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	228-231	401.3
2	799	7-[(3R)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	229-231	418.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
24	800	7-[(2S,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	248-250	403.3
16	801	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	423.5
16	802	2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	361.5
36	803	2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	420.6
65*	804	7-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	416.2
14	805	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	376.1

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
16	806	7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	443.6
16	807	2-metil-6-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrila	ND	400.6
16	808	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	389.5
16	809	7-(4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	401.4
25	810	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	392.4
66*	811	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-hidroxipiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	394.4

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	812	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	430.7
9	813	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	430.6
9	814	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.7
9	815	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	418.7
16	816	2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-8a-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	433.6
9	817	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	432.6

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	818	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	444.6
16	819	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.7
16	820	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	415.7
16	821	2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(8a-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	429.7
9	822	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	432.6
9	823	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	434.6

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
9	824	7-{{2-(dimetilamino)etil}amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	392.6
9	825	7-{{2-(dimetilamino)etil}(metil)amino}-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	406.6
9	826	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{{metil[2-(metilamino)etil}amino]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	392.6
16	827	7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.7
16	828	7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	403.7
27	829	7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	ND	407.6

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
27	830	7-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-(4- etil-6-metilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	393.6
27	831	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4- ilmetoxi)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	419.5
27	832	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-7-[2-(piperidin-1- il)etoxi]-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	433.6
27	833	2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-7-[3-(morfolin-4- il)propoxi]-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	449.6
27	834	7-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-(4- etil-6-metilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	407.6
9	835	2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5- a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-5- metilhexahidropirrolo[3,4- c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2- a]pirimidin-4-ona	ND	416.5

ou um sal, isotopólogo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero seu.

[001215] A Tabela 2 proporciona ainda certos compostos isolados de uma forma de sal de um composto de Fórmula (I) que podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Exemplo indicado utilizando os reagentes e condições de reação apropriados. A preparação de qualquer base livre, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero de uma forma de sal de um composto de Fórmula (I) também é contemplada e adicionalmente incluída no âmbito da presente descrição. Quando uma forma de base livre do composto não foi isolada a partir da forma de sal, é esperado que uma pessoa versada na técnica realize as reações necessárias para preparar e isolar a forma de base livre do composto.

[001216] O termo "Cpd" representa o número do Composto, o termo "Ex" representa "Exemplo Número" (em que * indica que o Exemplo correspondente para o Composto é proporcionado acima), o termo "M.P." representa "Ponto de Fusão (°C)", o termo "MS" representa "Pico(s) de Espectroscopia de Massa m/z $[M+H]^+$, $[M+2+H]^+$, $[M-H]^-$ ou $[M+2-H]^-$ ", o termo "D" representa "Decomposição/Decomposto", o termo "DR" representa "Faixa de Decomposição", o termo "S" representa "Suaviza", o termo "ND" indica que o valor foi "Não Determinado".

Tabela 2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
1	71	Hidrocloreto de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	290 (D)	359. 2
33	203	acetato de 7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4H-quinolizin-4-ona	188- 192	396. 2

Ex	Cpd	Nome	M. P.	MS
55*	380	trifluoroacetato de 2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona (1:1)	230- 235	378. 2
57	413	Hidrocloreto de 2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona (1:2)	>300	373. 3

ou uma base livre, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero seu.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

[001217] Para descrever em mais detalhes e auxiliar a compreensão da presente descrição, os seguintes exemplos biológicos não limitativos são apresentados para ilustrar mais completamente o âmbito da descrição e não são para ser interpretados como limitando especificamente o seu âmbito. Tais variações da presente descrição que podem ser agora conhecidas ou mais tarde desenvolvidas, que estariam dentro do âmbito em que um versado na técnica poderia determinar, são considerados como caindo dentro do âmbito da presente descrição e tal como a seguir reivindicado. Estes exemplos ilustram o teste de certos compostos aqui descritos, *in vitro* e/ou *in vivo* e demonstram a utilidade dos compostos para o tratamento da SMA, aumentando a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm transcrito a partir do gene SMN2. Os compostos de Fórmula (I) aumentam a inclusão de éxon 7 de SMN2 em RNAm transcrito a partir de genes SMN2 e aumentam os níveis de proteína Smn produzida a partir do gene SMN2 e, assim, podem ser utilizados para tratar a SMA num sujeito humano em necessidade.

Exemplo 1

[001218] **Construto de Minigene SMN2**

[001219] **Preparação dos Construtos do Minigene**

[001220] O DNA correspondente à região do gene SMN2 a partir da extremidade 5' do éxon 6 (ATAATCCCC) (**SEQ ID NO. 14**) e terminando no resíduo de ácido nucleico 23 do éxon 8 (CAGCAC) (**SEQ ID NO. 15**) foi amplificado por PCR utilizando os seguintes iniciadores:

[001221] Iniciador De sentido direto: 5'-
CGCGGATCCATAATCCCCACCACCTC-3' (**SEQ ID NO. 16**)

[001222] Iniciador De sentido reverso: 5'-
CGCGGATCCGTGCTGCTCTATGCCAGCA-3' (**SEQ ID NO. 17**)

[001223] A extremidade 5' de cada iniciador foi designada para adicionar um sítio de reconhecimento da endonuclease de restrição BamHI em ambas a extremidade 5' do éxon 6 (GGATCC) (**SEQ ID NO. 18**) e na extremidade 3' após o 23º nucleotídeo do éxon 8. Utilizando os sítios de reconhecimento da endonuclease de restrição BamHI, o fragmento PCR foi clonado em um derivado do vetor pcDNA3.1/*Hygro* original que foi modificado como revelado na Publicação de Patente dos Estados Unidos US2005/0048549.

[001224] Novos UTRs foram adicionados ao vetor modificado utilizando o sítio da HindIII e os sítios de restrição da BamHI compreendendo um 5' DEG UTR:
5'-TAGCTTCTTACCCGTACTIONTCCACCGTTGGCAGCACGATCGCACGTCCCACGTGAACCATTGGTAAACCCTG-3' (**SEQ ID NO. 19**) clonado no vetor pcDNA3.1/*Hygro* modificado juntamente com um códon de iniciação a montante do sítio de restrição da BamHI, e;

[001225] um 3' DEG UTR:
5'-ATCGAAAGTACAGGACTAGCCTTCTAGCAACCGCGGGCTGGGAGTCTGAGACATCACTCAA
GATATATGCTCGGTAACGTATGCTCTAGCCATCTAACTATTCCCTATGTCTTATAGGG-3'

(SEQ ID NO. 20) clonado no vector pcDNA3.1/*Hygro* modificado utilizando o sítio de reconhecimento da endonuclease de restrição *NotI* e o sítio de reconhecimento da endonuclease de restrição *XhoI* com um códon de parada imediatamente a jusante do sítio de restrição da *NotI*. Além disso, um gene de luciferase de vagalume que não possui o códon de iniciação foi clonado no vetor utilizando os sítios de restrição da *BamHI* e *NotI*.

[001226] O minigene resultante compreende, na orientação 5' para 3': a 5'-DEG UTR, o códon de iniciação, seis nucleotídeos adicionais que formam um sítio de restrição da *BamHI*, os resíduos de ácido nucleico do éxon 6, os resíduos de ácido nucleico de íntron 6 de *SMN2*, os resíduos de ácido nucleico do éxon 7 de *SMN2*, os resíduos de ácido nucleico do íntron 7 de *SMN2*, e os primeiros 23 resíduos de ácido nucleico do éxon 8 de *SMN2*, um adicional de seis nucleotídeos que formam um sítio de restrição da *BamHI* e o gene de luciferase de vagalume que não possui o códon de iniciação.

[001227] Um único resíduo de adenina foi inserido após o nucleotídeo 48 do éxon 7 de *SMN2* por mutagênese dirigida. Este construto de minigene é referido como *SMN2-A*.

[001228] Transcritos de *SMN2* derivados de minigenes contendo o éxon 6 a 8 e os íntrons intervenientes recapitulam a união de seus pré-RNAm endógenos (Lorson et al, Proc. Natl. Acad. Sei. EUA, 1999, 96 (11), 6307). Um construto repórter de união *alternativa* de *SMN2* que contém os éxons 6 a 8 e os íntrons intervenientes seguidos de um gene repórter da luciferase foi gerado. Características importantes deste construto são a ausência do códon de iniciação do gene da luciferase, a inativação do códon de terminação (no quadro de leitura aberta que codifica a proteína SMN) do éxon 7 por meio da inserção de um nucleotídeo após o ácido nucleico 48 de éxon 7 e adição de um códon de iniciação (ATG) imediatamente a montante do éxon 6. Uma

única adenina (SMN2-A) foi inserida após o resíduo nucleico 48 do éxon 7.

[001229] O minigene SMN2 foi concebido de tal modo que o repórter da luciferase está em enquadro com o códon de iniciação ATG imediatamente a montante do éxon 6, quando o éxon 7 está presente no RNAm e o repórter da luciferase não está enquadro com o códon de iniciação ATG imediatamente a montante do éxon 6 se o éxon 7 de SMN2 é removido durante a união do pré-RNAm. Além disso, na ausência de éxon 7, o quadro de leitura aberta que começa a partir do códon de iniciação ATG imediatamente a montante do éxon 6 contém um códon de parada no fragmento do éxon 8 de SMN. Assim, na presença de compostos que aumentam a inclusão do éxon 7 de SMN2 em RNAm transcrito a partir do gene SMN2, mais transcritos contendo o éxon 7 e mais repórter funcional são produzidos. Uma ilustração esquemática da presente descrição pode ser encontrada na Figura 1.

[001230] A sequência de DNA do minigene a partir do construto SMN2-A de **SEQ ID NO. 21** é fornecida na Figura 2a. Uma imagem das subsequências do minigene SMN2-A é mostrada na Figura 2b.

Exemplo 2

Ensaio RT-qPCR de união de RNAm de minigene SMN2 em células de cultura

[001231] O ensaio com base em PCR de transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR) é utilizado para quantificar o nível do comprimento completo do RNAm de minigene SMN2 contendo éxon 7 de SMN2 em uma linha celular HEK293H estavelmente transfectada com o referido minigene e tratada com um composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Células HEK293H	Catálogo ATCC No. CRL-1573
Tampão de lise Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços de fundo chato	Becton Dickinson Catálogo No.: 353072
Mistura de enzimas de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Part No.: 4388520 (também incluso no Kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)
Tampão de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Part No.: 4388519 (também incluso no kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)
Kit AgPat-ID de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4387391
Termociclador	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) 7900HT

[001232] **Protocolo.** Células HEK293H estavelmente transfectadas com o construto de minigene SMN2-A descrito acima (10000 células/poço) são semeadas em 200 µL de meio de cultura celular (DMEM mais 10% de FBS, com 200 µg/ml de higromicina) em placas de 96 poços de fundo chato e a placa é imediatamente

agitada para assegurar a dispersão adequada de células, formando uma monocamada homogênea de células. As células são deixadas a ligar-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em 100% de DMSO para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200x em DMSO) é adicionada a cada poço contendo células e a placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). 2 replicatas são preparadas para cada concentração de composto de teste. As células são então lisadas em tampão de lise Cells-To-Ct e o lisado é armazenado a -80° C.

[001233] O RNAm de minigene SMN2-A de comprimento completo e GAPDH são quantificados utilizando os seguintes iniciadores e sondas fornecidos na Tabela 3. O iniciador de sentido direto de SMN A (SEQ ID NO. 1) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 7 (nucleotídeo 22 ao nucleotídeo 40), o iniciador de sentido reverso de SMN A (SEQ ID NO. 2) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos na sequência de codificação de luciferase de vagalume, a sonda de SMN A (SEQ ID NO. 3) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 7 (nucleotídeo 50 ao nucleotídeo 54) e o éxon 8 (nucleotídeo 1 ao nucleotídeo 21). A combinação destes três oligonucleotídeos detecta apenas minigenes SMN1 ou SMN2 (RT-qPCR) e não vai detectar genes SMN1 ou SMN2 endógenos.

Tabela 3

Iniciadores/Sondas	Sequência	Fonte
Iniciador De sentido direto de SMN A	SEQ ID NO.1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC ¹

Iniciadores/Sondas	Sequência	Fonte
Iniciador De sentido reverso de SMN A	SEQ ID NO.2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC ¹
Sonda De sentido direto de SMN A	SEQ ID NO.3: 6FAM- AAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGC-TAMRA	PTC ¹
Sonda De sentido direto hGAPDH	SEQ ID NO.4: VIC- CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²
Iniciador De sentido direto hGAPDH	SEQ ID NO.5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²
Iniciador De sentido reverso hGAPDH	SEQ ID NO.6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

[001234] ¹Iniciadores e sondas projetadas por PTC Therapeutics, Inc.; ²Comercialmente disponível a partir de Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen).

[001235] Os iniciadores de SMN de sentido direto e de sentido reverso são utilizados a uma concentração final de 0,4 µM. A sonda de SMN é utilizada a uma concentração final de 0,15 µM. Os iniciadores GAPDH são utilizados a concentrações finais de 0,2 µM e a sonda a 0,15 µM.

[001236] A mistura do minigene SMN2 GAPDH (volume total de 15 μ L) é preparada através da combinação de 7,5 μ L de tampão 2x RT-PCR, 0,4 μ L de mistura enzimática 25x de RT-PCR, 0,75 μ L de mistura 20x iniciador-sonda GAPDH, 4,0075 μ L de água, 2 μ L de lisado celular diluído em 10 vezes, 0,06 μ L de iniciador de sentido direto de SMN 100 μ M, 0,06 μ L de iniciador de sentido reverso de SMN 100 μ M, e 0,225 μ L de sonda SMN 100 μ M.

[001237] A PCR é realizada com as seguintes temperaturas durante o tempo indicado: Etapa 1: 48° C (15 min); Etapa 2: 95° C (10 min); Etapa 3: 95° C (15 seg); Etapa 4: 60° C (1 min); em seguida, repita as Etapas 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[001238] Cada mistura de reação contém ambos o Minigene SMN2-A e conjuntos de iniciadores/sonda GAPDH (design multiplex), permitindo a medição simultânea de níveis de duas transcrições.

[001239] Dois produtos SMN de união são gerados a partir do minigene SMN2. O primeiro produto de união contendo éxon 7, correspondendo ao RNAm de SMN2 de comprimento completo, é referido aqui utilizando o termo "minigene SMN2 FL". O segundo produto de união que não possui o éxon 7 é referido aqui utilizando o termo "minigene SMN2 Δ 7."

[001240] O aumento de RNAm de minigene FL SMN2 relativo a aquele nas células tratadas com controle de veículo é determinado a partir dos dados de PCR em tempo real, usando um método $\Delta\Delta$ Ct modificado (como descrito em Livak e Schmittgen, *Methods*, 2001, 25: 402-8). A eficiência de amplificação (E) é calculada a partir da inclinação da curva de amplificação para o minigene SMN2 FL e GAPDH individualmente. As abundâncias do minigene SMN2 FL e de GAPDH são então calculadas como $(1 + E)^{-Ct}$, onde Ct é o valor limite para cada amplicon. A abundância do minigene SMN2 FL é normalizada para a abundância de GAPDH. A abundância de minigene SMN2 FL normalizada a partir de amostras tratadas com composto de teste é então dividida por abundância de minigene SMN2 FL

normalizada a partir de células tratadas com o veículo para determinar o nível de RNAm de SMN2 FL relativo ao controle de veículo.

[001241] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 3, as células tratadas com o Composto **6** (Figura 3a) e o Composto **170** (Figura 3b) aumentaram o RNAm de minigene SMN2 FL em baixas concentrações. Os dois compostos de teste restauraram completamente a inclusão de éxon 7 em relação às células não tratadas.

[001242] Para os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua aqui divulgados, a Tabela 4 fornece a $EC_{1.5x}$ para a produção do RNAm de SMN2 de comprimento completo que foi obtido a partir dos dados de concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 2. O termo " $EC_{1.5x}$ para a produção de RNAm de SMN2 de comprimento completo " é definido como a concentração do composto de teste que é eficaz no aumento da quantidade de RNAm de SMN2 de comprimento completo para um nível de 1,5 vezes maior em relação a aquele nas células tratadas com o veículo. Um $EC_{1.5x}$ para a produção de RNAm de SMN2 de comprimento completo entre $> 3 \mu\text{M}$ e $\leq 30 \mu\text{M}$ é indicado por um asterisco (*), um $EC_{1.5x}$ entre $> 1 \mu\text{M}$ e $\leq 3 \mu\text{M}$ é indicado por duas estrelas (**), um $EC_{1.5x}$ entre $> 0,3 \mu\text{M}$ e $\leq 1 \mu\text{M}$ é indicado por três estrelas (***), uma $EC_{1.5x}$ entre $> 0,1 \mu\text{M}$ e $\leq 0,3 \mu\text{M}$ é indicado por quatro estrelas (****) e um $EC_{1.5x} \leq 0,1 \mu\text{M}$ é indicado por cinco estrelas (*****).

Tabela 4

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
1	***	280	**	558	**
2	**	281	****	559	**

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
3	***	282	***	560	**
4	**	283	*****	561	*****
5	*	284	***	562	***
6	*****	285	*****	563	****
7	***	286	***	564	**
8	****	287	*****	565	*****
9	**	288	*****	566	*****
10	**	289	*****	567	****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	*****	570	***
14	**	293	*****	571	***
15	**	294	*****	572	***
16	**	295	*****	573	***
17	**	296	*****	574	***
18	***	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	**	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	**	579	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
23	*	302	*****	580	*****
24	**	303	*****	581	****
25	**	304	*****	582	*****
26	*	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	*	307	*****	585	*****
29	*	308	*****	586	****
30	*****	309	*****	587	*****
31	**	310	*****	588	*****
32	**	311	****	589	****
33	**	312	*****	590	***
34	**	313	**	591	***
35	*	314	*****	592	****
36	*	315	*****	593	*****
37	**	316	****	594	****
38	*	317	**	595	*****
39	*	318	*****	596	*****
40	*	319	*****	597	****
41	***	320	**	598	****
42	**	321	**	599	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
43	****	322	*****	600	****
44	**	323	****	601	*****
45	*	324	***	602	*****
46	**	325	***	603	****
47	**	326	**	604	***
48	*	327	*****	605	***
49	*	328	*****	606	*****
50	*	329	*****	607	*****
51	*	330	****	608	****
52	*	331	*****	609	*****
53	**	332	***	610	*****
54	**	333	****	611	***
55	**	334	*****	612	*****
56	**	335	*****	613	*****
57	*	336	****	614	*****
58	*	337	*****	615	*****
59	**	338	*****	616	*****
60	**	339	*****	617	*****
61	***	340	*****	618	*****
62	****	341	***	619	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
63	**	342	*****	620	***
64	*	343	*****	621	***
65	*	344	****	622	**
66	***	345	*****	623	*****
67	****	346	*****	624	*****
68	****	347	*****	625	**
69	***	348	****	626	***
70	**	349	*****	627	****
71	**	350	*****	628	***
72	*****	351	*****	629	*****
73	*	352	*****	630	*****
74	*****	353	****	631	****
75	*****	354	*****	632	*****
76	***	355	*****	633	*****
77	***	356	*****	634	*****
78	**	357	****	635	*****
79	****	358	*****	636	*****
80	**	359	*****	637	*****
81	***	360	**	638	*****
82	**	361	****	639	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
83	***	362	***	640	*****
84	**	363	***	641	*****
85	**	364	**	642	*****
86	****	365	****	643	****
87	****	366	*****	644	****
88	**	367	*****	645	*****
89	**	368	*****	646	***
90	**	369	*****	647	*****
91	**	370	****	648	*****
92	**	371	****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****
94	**	373	*****	651	*****
95	**	374	*****	652	*****
96	***	375	*****	653	*****
97	**	376	*****	654	*****
98	**	377	***	655	*****
99	***	378	*****	656	*****
100	***	379	****	657	*****
101	***	380	****	658	*****
102	***	381	****	659	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
103	***	382	*****	660	*****
104	***	383	***	661	*****
105	****	384	*****	662	*****
106	***	385	*****	663	*****
107	***	386	***	664	***
108	****	387	***	665	****
109	*****	388	*****	666	****
110	****	389	**	667	*****
111	****	390	***	668	*****
112	***	391	**	669	*****
113	**	392	****	670	*****
114	**	393	*****	671	*****
115	*****	394	****	672	*****
116	****	395	***	673	*****
117	*****	396	****	674	*****
118	****	397	*****	675	*****
119	****	398	***	676	*****
120	*****	399	**	677	*****
121	*****	400	****	678	*****
122	**	401	****	679	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
123	**	402	*****	680	*****
124	***	403	*****	681	*****
125	***	404	***	682	***
126	****	405	****	683	*****
127	***	406	***	684	****
128	***	407	*****	685	****
129	***	408	*****	686	***
130	**	409	*****	687	*****
131	*****	410	*****	688	**
132	*****	411	*****	689	****
133	*****	412	*****	690	*****
134	*****	413	*****	691	*****
135	*****	414	*****	692	****
136	*****	415	*****	693	**
137	****	416	*****	694	*****
138	****	417	****	695	*****
139	**	418	*****	696	*****
140	**	419	****	697	*****
141	*****	420	*****	698	*****
142	***	421	*****	699	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
143	*****	422	*****	700	*****
144	*****	423	*****	701	*****
145	**	424	*****	702	*****
146	**	425	*****	703	*****
147	**	426	***	704	****
148	****	427	**	705	*****
149	***	428	***	706	*****
150	***	429	*****	707	*****
151	****	430	*****	708	*****
152	****	431	*****	709	*****
153	***	432	*****	710	*****
154	**	433	*****	711	*****
155	****	434	***	712	*****
156	***	435	****	713	*****
157	**	436	***	714	*****
158	**	437	****	715	*****
159	**	438	*****	716	*****
160	*****	439	****	717	****
161	***	440	*****	718	*****
162	***	441	*****	719	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
163	**	442	*****	720	*****
164	***	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	***	445	*****	723	*****
167	*****	446	*****	724	***
168	***	447	****	725	****
169	*****	448	*****	726	***
170	*****	449	*****	727	*****
171	*****	450	***	728	****
172	*****	451	*****	729	****
173	***	452	*****	730	*****
174	**	453	*****	731	*****
175	*****	454	*****	732	***
176	***	455	****	733	*****
177	****	456	****	734	*****
178	***	457	*****	735	*****
179	***	458	*****	736	*****
180	**	459	*****	737	*****
181	**	460	****	738	*****
182	***	461	***	739	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
183	**	462	*****	740	***
184	**	463	*****	741	*****
185	*****	464	****	742	****
186	*****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	*****
188	****	467	*****	745	*****
189	***	468	*****	746	*****
190	***	469	****	747	*****
191	**	470	*****	748	*****
192	**	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****
194	*****	473	*****	751	*****
195	*****	474	*****	752	*****
196	*****	475	***	753	*****
197	****	476	*****	754	*****
198	*****	477	*****	755	*****
199	***	478	*****	756	*****
200	**	479	*****	757	***
201	*****	480	*****	758	***
202	***	481	*****	759	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
203	**	482	*****	760	*****
204	*****	483	*****	761	*****
205	***	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	*****	486	*****	764	**
208	*****	487	****	765	**
209	*****	488	*****	766	*****
210	*****	489	****	767	*****
211	*****	490	*****	768	*****
212	****	491	***	769	****
213	****	492	***	770	*****
214	***	493	*****	771	*****
215	***	494	*****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****
217	***	496	*****	774	*****
218	****	497	*****	775	***
219	*****	498	*****	776	**
220	***	499	*****	777	**
221	*****	500	****	778	*****
222	***	501	****	779	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
223	***	502	*****	780	*****
224	***	503	*****	781	*****
225	**	504	*****	782	*****
226	***	505	*****	783	*****
227	**	506	*****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	*****	786	****
230	***	509	*****	787	*****
231	***	510	*****	788	*****
232	**	511	*****	789	*****
233	***	512	*****	790	*****
234	*****	513	****	791	*****
235	***	514	****	792	*****
236	**	515	*****	793	*****
237	**	516	*****	794	*****
238	***	517	*****	795	*****
239	**	518	*****	796	*****
240	*****	519	*****	797	**
241	****	520	****	798	*****
242	*****	521	****	799	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
243	*****	522	*****	800	*****
244	*****	523	*****	801	****
245	***	524	****	802	**
246	**	525	****	803	*****
247	*****	526	**	804	*****
248	***	527	*****	805	****
249	***	528	*****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****
252	****	531	****	809	*****
253	**	532	*****	810	*****
254	****	533	*****	811	***
255	***	534	*****	812	*****
256	***	535	*****	813	*****
257	*****	536	*****	814	*****
258	*****	537	*****	815	*****
259	*****	538	*****	816	*****
260	****	539	*****	817	*****
261	*****	540	*****	818	****
262	****	541	****	819	*****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
263	***	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	**	544	*****	822	****
266	**	545	****	823	*
267	*****	546	*****	824	***
268	*****	547	*****	825	***
269	*****	548	*****	826	****
270	*****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	****	829	****
273	*****	552	***	830	*****
274	*****	553	****	831	****
275	*****	554	****	832	****
276	***	555	**	833	*****
277	**	556	***	834	*****
278	**	557	**	835	*****
279	****				

Exemplo 3**Ensaio de união de RNAm de SMN2 endógeno por RT-qPCR em células cultivadas**

[001243] O ensaio com base em PCR de transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR) é utilizado para quantificar os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ em células primárias e as linhas de células que contêm o gene SMN2 tratadas com um composto de teste.

 Materiais

Material	Fonte
Células humanas SMA Tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)
tampão de lise Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços de fundo chato	Becton Dickinson Catálogo # 353072
Mistura enzimática de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Part No.: 4388520 (Também incluso no Kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)
tampão de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Part No.: 4388519 (também incluso no Kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)

Material**Fonte**

AgPat-ID One-Step RT-PCR Kit Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4387391

Termocicler Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) 7900HT

[001244] **Protocolo.** Células de paciente SMA GM03813 (5000 células/poço) são semeadas em 200 µL de meio de cultura celular (DMEM mais 10% de FBS) em placas de 96 poços de fundo chato e a placa é imediatamente agitada para assegurar a dispersão adequada de células, formando uma monocamada homogênea de células. As células são deixadas a ligarem-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em DMSO 100% para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200 x em DMSO) é adicionada a cada poço de teste e 1 µL de DMSO é adicionado a cada poço de controle. A placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). As células são então lisadas em tampão de lise Cells-To-Ct e o lisado é armazenado a -80° C.

[001245] RNAm de produtos de união específicos de SMN2 e GAPDH são identificados usando os seguintes iniciadores e sondas na Tabela 5. O iniciador de sentido direto de SMN FL B (SEQ ID NO. 7) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 7 (nucleotídeo 32 ao nucleotídeo 54) e éxon 8 (nucleotídeo 1 ao nucleotídeo 4), o iniciador de sentido direto de SMN Δ7 B (SEQ ID NO. 8) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 6 (nucleotídeo 87 ao nucleotídeo 111) e éxon 8 (nucleotídeo 1 ao nucleotídeo 3), iniciador de sentido reverso de SMN B (SEQ ID NO. 9) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 8 (nucleotídeo 39 ao nucleotídeo 62), a Sonda de SMN B (SEQ ID NO. 10) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 8 (nucleotídeo 7 ao nucleotídeo 36). Esses iniciadores e sondas

hibridizam a sequências de nucleotídeos comuns para RNAm de SMN1 e SMN2 humano. Uma vez que as células do paciente SMA utilizadas no Exemplo 3 contêm apenas o gene SMN2, RT-qPCR pode quantificar apenas RNAm de SMN2 de comprimento completo e $\Delta 7$.

Tabela 5

Iniciador/ Sonda	Sequência	Fonte
Iniciador de sentido direto de SMN FL B	SEQ ID NO.7: GCTCACATTCCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹
Iniciador de sentido direto de SMN $\Delta 7$ B	SEQ ID NO.8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹
Iniciador de sentido reverso de SMN B	SEQ ID NO.9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹
Sonda De sentido direto B	SEQ ID NO.10: 6FAM-CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	PTC ¹
Sonda De sentido direto hGAPDH	SEQ ID NO.4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGCTGCT-TAMRA	LTI ²
Iniciador De sentido direto hGAPDH	SEQ ID NO.5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI ²

Iniciador/ Sonda	Sequência	Fonte
Iniciador sentido reverso hGAPDH	De SEQ ID NO.6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI ²

¹Iniciadores e sondas projetados por PTC Therapeutics, Inc.;

²Comercialmente disponível a partir de Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen).

[001246] Os iniciadores de sentido direto e de sentido reverso de SMN são utilizados em concentrações finais de 0,4 µM. A sonda de SMN é utilizada a uma concentração final de 0,15 µM. Iniciadores GAPDH são utilizados em concentrações finais de 0,1 µM e a sonda a 0,075 µM.

[001247] A mistura SMN-GAPDH (volume total de 10 µL) é preparada através da combinação de 5 µL de tampão 2x de RT-PCR, 0,4 µL de mistura enzimática 25x de RT-PCR, 0,25 µL de mistura 20x de iniciador-sonda GAPDH, 1,755 µL de água, 2,5 µL de lisado celular, 0,04 µL de iniciador de sentido direto 100 µM de SMN FL ou SMN Δ7, 0,04 µL de iniciador de sentido reverso de SMN 100 µM, e 0,015 µL de sonda 100 µM.

[001248] A PCR é realizada com as seguintes temperaturas durante o tempo indicado: Etapa 1: 48° C (15 min); Etapa 2: 95° C (10 min); Etapa 3: 95° C (15 seg); Etapa 4: 60° C (1 min); em seguida, repita as Etapas 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[001249] Cada mistura de reação contém tanto SMN2 FL e GAPDH ou conjuntos de iniciadores/sonda de SMN2 Δ7 e GAPDH (design multiplex), permitindo a medição simultânea dos níveis de duas transcrições.

[001250] O gene SMN2 endógeno dá origem a dois RNAm de união *alternativas*. O RNAm de SMN2 de comprimento completo que contém o éxon 7 é referido aqui utilizando o termo "SMN2 FL." O RNAm truncado que não tem o éxon 7 é referido aqui utilizando o termo "SMN2 Δ 7".

[001251] O aumento de SMN2 FL e diminuição em RNAm de SMN2 Δ 7 em relação aos de células tratadas com o controle de veículo são determinados a partir de dados de PCR em tempo real, usando um método $\Delta\Delta$ Ct modificado (como descrito em Livak e Schmittgen, *Methods*, 2001, 25: 402-8). A eficiência de amplificação (E) é calculada a partir da inclinação da curva de amplificação para SMN2 FL, SMN2 Δ 7, e GAPDH individualmente. As abundâncias de SMN2 FL, SMN2 Δ 7, e GAPDH são então calculadas como $(1 + E)^{-Ct}$, onde Ct é o valor limite para cada amplicon. As abundâncias de SMN2 FL e SMN2 Δ 7 são normalizadas para a abundância GAPDH. As abundâncias normalizadas de SMN2 FL e SMN2 Δ 7 a partir de amostras tratadas com composto de teste são então divididas por abundâncias normalizadas de SMN2 FL e SMN2 Δ 7, respectivamente, a partir de células tratadas com o veículo para determinar os níveis de RNAm de SMN2 FL e SMN2 Δ 7 relativos ao controle de veículo.

[001252] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 4, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto 6 (Figura 4a) e o Composto 170 (Figura 4b) contêm progressivamente mais RNAm de SMN2 FL e menos RNAm de SMN2 Δ 7 do que aquelas tratadas com veículo, indicando uma correção de união *alternativa* de SMN2.

Exemplo 4

[001253] **Ensaio de união de RNAm de SMN2 endógeno por RT-PCR semi-quantitativa terminal em células cultivadas**

[001254] O ensaio de união por PCR de transcrição reversa terminal é utilizado para visualizar e quantificar os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 Δ 7 em células primárias e

linhas de células que contêm o gene SMN2 tratado com um composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Células humanas SMA Tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)
Tampão de lise Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços de fundo chato	Becton Dickinson Catálogo No.: 353072
Super DNA Polimerase Platinum Taq HiFi	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016
Kit enzimático iScript RT	BioRad: Catálogo No.: 170-8890
Combo duplo de 48 poços de brometo de etídio 2% e gel de agarose E	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: G8008-02
Sistema de documentação de Gel	Sistema de Imagem UVP Gel Doc It 310

[001255] **Protocolo.** Células de paciente SMA GM03813 (5000 células/poço) são semeadas em 200 µL de meio de cultura celular (DMEM mais 10% de FBS) em placas de 96 poços de fundo chato e a

placa é imediatamente agitada para assegurar a dispersão adequada de células, formando uma monocamada homogênea de células. As células são deixadas a ligarem-se durante pelo menos 4-6 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em DMSO 100% para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200 x em DMSO) é adicionada a cada poço de teste e 1 µL de DMSO é adicionado a cada poço de controle. A placa é incubada durante 24 horas numa incubadora de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). As células são então lisadas em tampão de lise Cells-To-Ct e o lisado é armazenado a -80° C.

[001256] RNAm de SMN FL e Δ7 são identificados usando os seguintes iniciadores na Tabela 6. Estes iniciadores hibridizam a uma sequência de nucleotídeos no éxon 6 (SMN De sentido direto C, SEQ ID NO. 11) (nucleotídeo 43 ao nucleotídeo 63) e éxon 8 (SMN de sentido reverso C, SEQ ID NO. 12) (nucleotídeo 51 ao nucleotídeo 73) comuns ao RNAm de SMN1 e SMN2 humano. Uma vez que as células do paciente SMA utilizadas no Exemplo 4 contêm apenas o gene SMN2, a RT-PCR pode visualizar e quantificar apenas RNAm de SMN2 de comprimento completo e SMN2 Δ7.

Tabela 6

Iniciador	Sequência	Fonte
SMN sentido direto C	De SEQ ID NO.11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
SMN sentido reverso C	De SEQ ID NO.12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

¹Iniciadores projetados por PTC Therapeutics, Inc.

[001257] Para sintetizar cDNA, 5 µL de lisado, 4 µL de mistura de reação iScript 5x, 1 µL de transcriptase reversa, e 10 µL de água são combinados e incubados 5 min a 25° C seguidos por 30 min a 42° C, seguido de 5 min a 85° C. A solução de cDNA é armazenada a -20° C.

[001258] Para realizar o PCR terminal, 5 µL de cDNA, 0,2 µL de iniciador de sentido direto 100 µM, 0,2 µL de iniciador de sentido reverso 100 µM, e 22,5 µL de super-mistura de polimerase são combinados em uma placa de PCR de 96 poços semicontornada. A PCR é realizada nas temperaturas seguintes durante o tempo indicado: Etapa 1: 94° C (2 min), Etapa 2: 94° C (30 seg), Etapa 3: 55° C (30 s), Etapa 4: 68° C (1 min), então repetir as Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, em seguida, manter a 4° C.

[001259] 10 µL de cada amostra de PCR são separados por eletroforese em um E-gel de agarose 2% por 14 minutos corados com reagentes de coloração de DNA de cadeia dupla (dsDNA) (por exemplo, brometo de etídio) e visualizados utilizando um gerador de imagens de gel.

[001260] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 5, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 5a) ou Composto **170** (Figura 5b) contêm progressivamente mais RNAm de SMN2 FL e menos RNAm de SMN2 $\Delta 7$, indicando uma correção de união *alternativa* de SMN2.

Exemplo 5

Ensaio de união de RNAm de SMN2 por RT-qPCR em tecidos animais

[001261] O ensaio com base em PCR de transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR) é utilizado para quantificar os níveis de RNAm de comprimento completo e SMN2 $\Delta 7$ em tecidos de ratos tratados com composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Tecidos a partir de ratos SMA de alelo C/C	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 008714 (B6.129- <i>Smn1</i> ^{tm5} (<i>Smn1</i> / <i>SMN2</i>) <i>Mrf</i> /J)
Tecidos a partir de $\Delta 7$ SMA de ratos	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 (FVB.Cg-Tg (SMN2*delta7)4299Ahmb Tg (SMN2)89Ahmb <i>Smn1</i> ^{tmlMsd} /J)
Mistura enzimática de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Parte No.: 4388520 (também incluído no Kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)
Tampão de RT-PCR	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Parte No.: 4388519 (também incluído no Kit AgPat-ID Catálogo No.: 4387391)
Kit de RT-PCR AgPat-ID de uma etapa	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4387391
Iniciadores e sondas GAPDH de rato	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4352339E
Reagente de lise QIAzol	Qiagen Catalog No.: 79306
Mini Kit de tecido adiposo RNeasy	Qiagen Catalog No.: 74804

Material**Fonte**

Esfera de aço inoxidável de 5 mm Qiagen Catalog No.: 69989

TissueLyzer II Qiagen Catalog No.: 85300

Termociclador Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) 7900HT

[001262] **Protocolo.** Ratos SMA de alelo C/C são tratados por cânula oral duas vezes por dia (BID) durante 10 dias, com os compostos de teste re-suspensos em HPMC 0,5% e Tween-80 0,1%. As amostras de tecidos foram coletadas e congeladas rapidamente para purificação de RNA.

[001263] As amostras de tecido (20-40 mg) são homogeneizadas em Reagente de Lise QIAzol durante 2 minutos a 20 Hz no TissueLyzer II utilizando uma esfera de aço inoxidável. Depois da adição de clorofórmio, o produto homogeneizado é separado nas fases aquosa e orgânica por centrifugação. O RNA particionado na fase aquosa superior é extraído e etanol é adicionado para proporcionar condições de ligação adequadas. A amostra é, então, aplicada à coluna de centrifugação RNeasy a partir do Mini Kit RNeasy, em que o RNA total se liga à membrana. O RNA é eluído em água isenta de RNase, em seguida armazenado a -20° C e subsequentemente analisado utilizando a RT-qPCR TaqMan no Termociclador 7900HT. O RNA total é diluído dez vezes e 2,5 µl da amostra diluída são adicionados à mistura de RT-qPCR TaqMan.

[001264] Os produtos de união de SMN2 são identificados utilizando os iniciadores e sonda na Tabela 7. O iniciador de sentido direto de SMN FL B (SEQ ID NO. 7) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos nos éxons 7 e 8, o iniciador de sentido direto de SMN Δ7 B (SEQ ID NO. 8) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos nos éxons 6 e 8, o iniciador de sentido reverso de SMN B (SEQ ID NO. 9) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no

éxon 8, a Sonda de SMN B (SEQ ID NO. 10) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 8. Estes iniciadores e sonda hibridizam às sequências de nucleotídeos comuns ao RNAm de SMN1 e SMN2 humano. Uma vez que as células do paciente SMA utilizadas no Exemplo 5 apenas contêm o gene SMN2, a RT-qPCR pode quantificar apenas RNAm de SMN2 de comprimento completo e $\Delta 7$.

Tabela 7

Iniciador/Sonda	Sequência	Fonte
FL Iniciador de sentido direto de SMN B	SEQ ID NO.7: GCTCACATTCCTTAAATTAAGGAGAAA	PTC ¹
Iniciador de sentido direto de SMN $\Delta 7$ B	SEQ ID NO.8: TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA	PTC ¹
Iniciador de sentido reverso de SMN B	SEQ ID NO.9: TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT	PTC ¹
Iniciador de sentido direto de SMN B	SEQ ID NO.10: CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC-TAMRA	6FAM- PTC ¹

¹ Iniciadores e sonda projetados por PTC Therapeutics, Inc.

[001265] Os iniciadores de SMN de sentido direto e de sentido reverso são utilizados em concentrações finais de 0,4 μ M. A sonda de SMN é utilizada a uma concentração final de 0,15 μ M. A mistura SMN-GAPDH (volume total de 10 mL) é preparada através da combinação de 5 μ L de tampão 2x de RT-PCR, 0,4 μ L de mistura enzimática 25x de RT-PCR, 0,5 μ L de mistura 20x de iniciador-sonda GAPDH, 1,505 μ L de água, 2,5 μ L de solução de RNA, 0,04 μ L

de iniciador de sentido direto 100 μM , 0,04 μL de iniciador de sentido reverso 100 μM , e 0,015 μL de sonda de SMN 100 μM .

[001266] Cada ciclo de PCR foi realizado nas seguintes temperaturas durante o tempo indicado: Etapa 1: 48° C (15 min); Etapa 2: 95° C (10 min); Etapa 3: 95° C (15 seg); Etapa 4: 60° C (1 min); em seguida, repetir as Etapas 3 e 4 para um total de 40 ciclos.

[001267] Cada mistura de reação contém tanto SMN2 FL e mGAPDH ou conjuntos de iniciadores/sonda de SMN2 $\Delta 7$ e mGAPDH (design multiplex), permitindo a medição simultânea dos níveis de duas transcrições.

[001268] O aumento de SMN2 FL e diminuição em RNAm de SMN2 $\Delta 7$ em relação àqueles em tecidos de animais tratados com o controle de veículo são determinados a partir de dados de PCR em tempo real, usando um método $\Delta\Delta\text{Ct}$ modificado (como descrito em Livak e Schmittgen, *Methods*, 2001, 25: 402-8). A eficiência de amplificação (E) é calculada a partir da inclinação da curva de amplificação para SMN2 FL, SMN2 $\Delta 7$, e GAPDH individualmente. As abundâncias de SMN2 FL, SMN2 $\Delta 7$, e GAPDH são então calculadas como $(1 + E)^{-\text{Ct}}$, onde Ct é o valor limite para cada amplicon. As abundâncias de SMN2 FL e SMN2 $\Delta 7$ são normalizadas para a abundância de GAPDH. As abundâncias normalizadas de SMN2 FL e SMN2 $\Delta 7$ a partir de amostras tratadas com composto de teste são então divididas por abundâncias normalizadas de SMN2 FL e SMN2 $\Delta 7$, respectivamente, a partir de células tratadas com o veículo para determinar os níveis de RNAm de SMN2 FL e SMN2 $\Delta 7$ relativos ao controle de veículo.

[001269] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 6, tecidos de animais tratados com o Composto **6** (Figura 6a) e o Composto **170** (Figura 6b) contêm substancialmente mais RNAm de SMN2 FL e menos RNAm de SMN2 $\Delta 7$ do que aqueles tratados com veículo, indicando uma correção de união *alternativa* de SMN2.

Exemplo 6**Ensaio de união de RNAm de SMN2 endógeno por RT-PCR semi-quantitativa terminal em tecidos animais**

[001270] O ensaio de união por PCR de transcrição reversa terminal (RT-PCR) é utilizado para quantificar os níveis do RNAm de SMN2 $\Delta 7$ de comprimento completo em tecidos de ratos tratados com composto de teste.

 Materiais

Material	Fonte
Tecidos a partir de rato SMA de alelo C/C	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 008714 (B6.129- <i>Smn1</i> ^{tm5 (Smn1/SMN2)Mrf} /J)
Tecidos a partir de Δ Éxon7 de rato SMA	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1</i> ^{tm1Msd} /J)
Kit de lipídios Qiagen RNeasy	Qiagen Catálogo No.: 74804
Super mistura de DNA polimerase Taq HiFi	Life Technologies, Inc. (anteriormente Platinum Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016
Kit enzimático iScript RT	BioRad Catálogo No.: 170-8890
Placa de PCR de 96 poços semicontornada Twin.tec	Eppendorf Catálogo No.: 951020389

Material**Fonte**

Combo duplo de 48 poços de brometo de etídio 2% e gel de agarose E

Sistema de documentação de Gel de Sistema de Imagem UVP Gel Doc It 310

[001271] **Protocolo.** Ratos SMA de alelo C/C são tratados por cânula oral duas vezes por dia durante 10 dias com os compostos de teste em HPMC 0,5% e Tween-80 0,1%. As amostras de tecido são coletadas e congeladas rapidamente para purificação de RNA.

[001272] As amostras de tecido (20-40 mg) são homogeneizadas em Reagente de Lise QIAzol durante 2 minutos a 20 Hz no TissueLyser II utilizando uma peróla de aço inoxidável. Depois da adição de clorofórmio, o produto homogeneizado é separado em fases aquosa e orgânica por centrifugação. O RNA particionado na fase superior aquosa é extraído e etanol é adicionado para proporcionar condições de ligação adequadas. A amostra é, então, aplicada à coluna de centrifugação RNeasy do Mini Kit RNeasy, onde o RNA total se liga à membrana. O RNA é eluído em água isenta de RNase e então armazenado a -20° C.

[001273] Os produtos de união de SMN2 são identificados utilizando os seguintes iniciadores de amplificação na Tabela 8. Estes iniciadores hibridizam a uma sequência de nucleotídeos no éxon 6 (SMN De sentido direto D, SEQ ID NO. 13) (nucleotídeo 22 ao nucleotídeo 46) e éxon 8 (SMN de sentido reverso C, SEQ ID NO. 12), comum ao RNAm de SMN1 e SMN2 humano.

Tabela 8

Iniciador	Sequência	Fonte
SMN sentido direto D	De SEQ ID NO.13: ATATGTCCAGATTCTCTTGATGATG	PTC ¹
SMN sentido reverso C	De SEQ ID NO.12: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

¹Iniciadores projetados por PTC Therapeutics, Inc.

[001274] Para sintetizar cDNA, 1 µL de solução de RNA (25-50 ng), 4 µL de mistura de reação iScript 5x, 1 µL de transcriptase reversa, e 10 µL de água são combinados e incubados a 25° C durante 5 min seguido de 42° C durante 30 minutos, seguido de 85° C durante 5 min. A solução de cDNA é armazenada a -20° C.

[001275] Para realizar a PCR terminal, 5 µL de cDNA, 0,2 µL de iniciador de sentido direto 100 µM, 0,2 µL de iniciador de sentido reverso 100 µM, e 22,5 µL de super-mistura de polimerase são combinados em uma placa de PCR de 96 poços semicontornada. A PCR é realizada às temperaturas seguintes durante o tempo indicado: Etapa 1: 94° C (2 min), Etapa 2: 94° C (30 seg), Etapa 3: 55° C (30 s), Etapa 4: 68° C (1 min), em seguida repetir as Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, em seguida, manter a 4° C.

[001276] 10µL de cada amostra de PCR são separados por eletroforese em um gel de agarose E 2% por 14 minutos corados com reagentes de coloração de dsDNA (por exemplo, brometo de etídio) e visualizados utilizando um gerador de imagens de gel.

[001277] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 7, tecidos de ratos tratados com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 7a) e o Composto **170** (Figura 7b) contêm progressivamente mais RNAm de SMN2 FL e menos RNAm de SMN2 Δ7, indicando uma correção de união *alternativa* de SMN2.

Exemplo 7

Ensaio de proteína Smn em células cultivadas

[001278] O ensaio HTRF de SMN (fluorescência homogênea resolvida no tempo) é usado para quantificar o nível de proteína Smn em células de fibroblastos de pacientes SMA tratados com compostos de teste. Os resultados do ensaio estão apresentados na Tabela 9.

Materiais

Material	Fonte
Células humanas SMA Tipo 1	GM03813 (Coriell Institute)

Material	Fonte
Coquetel inibidor da protease	de Roche Applied Science Catálogo No.: da 11836145001
Anti-SMN d2	Blue cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN
Anti-SMN kryptate	Red cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN
Tampão reconstituição de SMN	de Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN-Buffer de
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Tampão de lise RIPA	20 mM Tris-HCl f 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, NP-40 1%, deoxicolato de sódio 1%
Tampão diluente	20 mM Tris-HCl f 7.5, 150 mM NaCl
Leitor de placa Envision	Perkin Elmer Modelo No.: 2103

[001279] **Protocolo.** As células são descongeladas e cultivadas em DMEM FBS 10% durante 72 horas. As células são tratadas com tripsina, contadas e re-suspensas a uma concentração de 25.000 células/ml em DMEM FBS 10%. A suspensão de células foi semeada a 5000 células por poço numa placa de microtitulação de 96 poços e incubadas por 3 a 5 horas. Para fornecer um sinal de controle, três (3) poços na placa de 96 poços não recebem células e, assim, servem como poços de controle branco. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em DMSO 100% para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. 1 µL de solução do composto de teste é transferido para os poços que contêm células e as células são incubadas por 48 horas numa incubadora de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). Triplicatas são

configuradas para cada concentração de composto de teste. Após 48 horas, o sobrenadante é removido dos poços e 25 μL do tampão de lise RIPA, contendo inibidores de protease, são adicionados aos poços e incubados com agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. 25 μL do diluente são adicionados e, em seguida, 35 μL do lisado resultante é transferido para uma placa de 384 poços, onde cada poço contém 5 μL da solução de anticorpo (diluição 1:100 de anti-SMN d2 e anti-SMN kryptate em tampão de reconstituição de SMN). A placa é centrifugada durante 1 minuto para trazer a solução para o fundo dos poços, depois incubada durante a noite à temperatura ambiente. A fluorescência em cada poço da placa a 665 nm e 620 nm é medida num leitor de placas multilabel EnVision (Perkin-Elmer).

[001280] O sinal de fluorescência normalizado é calculado para cada poço de amostra, branco e controle de veículo através da divisão do sinal a 665 nm pelo sinal a 620 nm. A normalização do sinal leva em consideração uma possível extinção da fluorescência devido ao efeito da matriz do lisado. O valor de ΔF (uma medição da abundância de proteína Smn como um valor percentual) para cada poço de amostra é calculado subtraindo-se a fluorescência média normalizada para os poços de controle branco da fluorescência normalizada para cada amostra, em seguida, dividindo esta diferença pela fluorescência média normalizada para os poços de controle branco e multiplicando-se o valor resultante por 100. O valor de ΔF para cada poço de amostra representa a abundância de proteínas Smn de amostras tratadas com composto de teste. O valor de ΔF para cada poço de amostra é dividido pelo valor de ΔF para os poços de controle de veículo para calcular o aumento de vezes na abundância de proteínas Smn relativa ao controle de veículo.

[001281] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 8, células de fibroblastos de pacientes SMA do Tipo 1 tratados com Composto **6** (Figura 8a) e o Composto **170** (Figura 8b) mostram um aumento dependente da dose na expressão da proteína Smn como medido pelo ensaio de HTRF de SMN.

[001282] Para os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua aqui descritos, a Tabela 9 fornece o $EC_{1.5x}$ para a expressão da proteína Smn que foi obtido a partir dos dados de concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 7. O termo " $EC_{1.5x}$ para a expressão da proteína Smn" é definido como a concentração do composto de teste que é eficaz na produção de 1,5 vezes a quantidade de proteína Smn em uma célula de fibroblasto de paciente SMA em comparação com a quantidade produzida a partir do controle de veículo de DMSO. Um $EC_{1.5x}$ para expressão da proteína Smn entre $> 3 \mu M$ e $\leq 10 \mu M$ é indicado por um asterisco (*), um $EC_{1.5x}$ entre $> 1 \mu M$ e $\leq 3 \mu M$ é indicado por dois asteriscos (**), um $EC_{1.5x}$ entre $> 0,3 \mu M$ e $\leq 1 \mu M$ é indicado por três asteriscos (***) e um $EC_{1.5x} \leq 0,3 \mu M$ é indicado por quatro asteriscos (****).

Tabela 9

Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$	Cpd	$EC_{1.5x}$
3	**	380	***	626	**
6	***	381	*	627	**
8	**	382	***	628	*
18	**	384	****	629	****
20	**	385	***	630	****
22	**	393	***	631	***
24	*	396	***	632	****
30	**	397	****	633	****
43	**	398	**	634	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
61	***	399	***	635	****
62	***	400	***	636	****
66	*	401	***	637	****
67	***	402	**	638	****
69	***	403	**	639	****
71	*	404	**	640	****
72	***	405	***	641	****
74	***	406	*	642	****
75	****	409	****	643	***
79	***	410	****	644	***
82	**	412	****	645	****
84	**	413	****	646	**
85	*	414	***	647	****
86	****	416	**	648	****
87	***	417	**	649	****
90	*	420	****	650	****
95	**	422	**	651	****
96	***	423	***	652	****
99	***	424	****	653	****
100	***	425	****	654	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
102	***	426	***	655	****
105	***	427	*	656	****
106	**	428	**	657	****
109	****	429	****	658	****
115	****	430	****	659	****
116	*	431	****	660	****
117	****	432	****	661	****
118	***	437	***	662	****
119	***	438	****	663	****
120	****	439	**	664	***
121	****	440	****	665	****
127	*	441	****	666	***
129	*	442	****	667	****
130	*	443	****	668	****
131	**	444	**	669	****
132	****	445	***	670	****
133	****	446	**	671	****
134	****	448	****	672	****
135	****	449	****	673	****
136	****	451	***	674	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
137	***	452	****	675	****
138	***	453	****	676	***
141	****	454	****	677	***
143	****	457	****	678	****
144	****	458	***	679	****
148	**	460	***	680	****
150	**	461	**	681	****
152	****	462	****	682	**
160	***	463	***	683	***
161	**	464	**	684	***
162	**	466	***	685	**
164	**	467	****	686	**
167	**	468	***	687	****
169	****	469	***	688	**
170	****	470	****	689	***
171	****	471	****	690	***
172	****	472	****	691	****
175	***	473	****	692	***
176	*	474	****	693	**
179	***	475	**	694	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
180	**	476	****	695	****
182	***	477	****	696	****
186	***	478	****	697	****
188	***	480	****	698	****
189	***	481	****	699	****
190	**	482	*	700	****
191	**	484	****	701	****
192	**	485	****	702	****
193	****	486	****	703	****
194	****	487	****	704	****
195	***	488	****	705	****
196	****	489	**	706	****
197	****	490	***	707	****
198	****	491	**	708	****
199	**	492	**	709	****
201	***	493	***	710	****
204	****	494	****	711	****
208	***	495	****	712	****
209	****	496	****	713	****
210	****	497	***	714	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
211	****	498	****	715	****
212	****	499	****	716	***
213	****	500	***	717	***
214	**	501	***	718	***
218	**	502	****	719	****
219	****	503	****	720	****
221	****	504	****	721	****
224	***	505	****	722	****
229	*	506	****	723	****
230	**	507	***	724	***
231	**	508	***	725	***
234	****	509	***	726	**
235	**	510	****	727	****
236	*	511	**	728	****
240	****	512	****	729	***
241	****	513	****	730	****
242	****	514	**	731	****
243	****	515	****	732	***
244	****	516	****	733	****
247	****	517	****	734	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
248	***	518	****	735	****
250	****	519	****	736	****
251	****	520	****	737	****
252	***	521	****	738	****
254	**	522	***	739	****
256	**	523	****	740	***
257	**	524	***	741	****
258	***	525	***	742	***
259	***	526	**	743	****
260	**	527	****	744	***
261	****	528	****	745	****
262	***	529	***	746	****
263	***	530	****	747	****
264	****	531	***	748	****
267	****	532	****	749	****
268	****	533	***	750	****
269	****	534	****	751	****
270	****	535	***	752	****
271	****	536	****	753	****
272	****	537	****	754	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
273	****	538	***	755	****
274	****	539	****	756	****
275	****	541	***	757	***
283	****	542	***	759	***
284	***	543	****	760	****
285	****	544	***	761	****
286	***	545	****	762	****
287	****	546	****	763	****
288	****	547	****	764	*
289	****	548	****	765	**
290	****	549	****	766	****
291	****	550	****	767	****
292	****	551	****	768	****
293	****	552	***	769	***
294	*	553	****	770	***
295	****	554	****	771	****
296	****	555	**	772	****
297	****	556	**	773	****
299	****	561	****	774	****
300	****	563	****	777	**

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
302	****	565	***	778	***
303	****	566	****	779	****
304	****	567	***	780	****
305	****	568	****	781	****
306	****	569	****	782	****
307	****	570	**	783	****
308	****	571	**	784	***
309	****	572	**	785	****
310	***	573	**	786	***
312	****	576	****	787	****
314	***	577	****	788	****
316	**	578	****	789	****
317	**	579	***	790	****
318	****	580	***	791	****
319	****	581	***	792	***
320	**	582	****	793	****
322	***	583	****	794	****
323	**	584	****	795	****
326	**	585	****	796	****
327	****	586	****	797	*

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
329	**	587	****	798	****
331	****	588	****	799	****
333	**	589	***	800	****
334	****	590	**	801	***
335	****	591	**	802	*
336	****	592	***	803	****
337	****	593	****	804	****
338	****	594	***	805	***
339	****	595	****	806	****
340	****	596	****	807	****
341	***	597	***	808	****
342	****	598	***	809	****
343	****	599	****	810	****
344	***	600	**	811	***
346	****	601	***	812	****
349	**	602	****	813	****
350	****	603	***	814	****
351	****	604	****	815	****
352	****	605	***	816	****
354	***	606	**	817	****

Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}	Cpd	EC _{1.5x}
355	***	607	****	818	***
356	***	608	**	819	****
357	***	609	****	820	****
358	**	610	****	821	****
359	**	612	****	822	***
366	****	613	****	824	*
367	*	614	****	825	**
368	***	615	****	826	**
369	**	616	****	827	***
370	***	617	****	828	****
371	***	618	****	829	**
372	****	619	***	830	***
373	****	620	**	831	**
374	****	621	****	832	***
375	****	622	**	833	**
376	***	623	****	834	****
377	**	624	****	835	****
378	**				

[001283] Para os compostos de Fórmula (I) ou uma forma sua aqui descritos, a Tabela 10 fornece o máximo aumento em vezes do aumento de proteína Smn que foi obtido a partir dos dados de

concentração de 7 pontos gerados para cada composto de teste de acordo com o procedimento do Exemplo Biológico 7. Um aumento máximo de vezes de $\leq 1,2$ é indicado por um asterisco (*), um aumento de vezes entre $> 1,2$ e $\leq 1,35$ é indicado por dois asteriscos (**), um aumento de vezes entre $> 1,35$ e $\leq 1,5$ é indicado por três asteriscos (***), um aumento de vezes entre $> 1,5$ e $\leq 1,65$ é indicado por quatro asteriscos (****) e um aumento de vezes $> 1,65$ é indicado por cinco asteriscos (*****).

Tabela 10

<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>	<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>	<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>
1	**	280	*	558	**
2	**	281	**	559	*
3	***	282	**	560	*
4	*	283	****	561	****
5	*	284	****	562	**
6	****	285	*****	563	*****
7	***	286	****	564	*
8	****	287	*****	565	****
9	***	288	*****	566	*****
10	**	289	****	567	****
11	***	290	*****	568	*****
12	***	291	*****	569	*****
13	**	292	****	570	****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
14	***	293	*****	571	*****
15	***	294	***	572	*****
16	*	295	****	573	*****
17	*	296	*****	574	**
18	****	297	*****	575	***
19	**	298	***	576	*****
20	****	299	*****	577	*****
21	*	300	*****	578	*****
22	***	301	*	579	*****
23	***	302	*****	580	*****
24	***	303	****	581	*****
25	*	304	*****	582	*****
26	**	305	*****	583	*****
27	*	306	*****	584	*****
28	**	307	****	585	*****
29	***	308	*****	586	*****
30	****	309	****	587	****
31	*	310	***	588	*****
32	*	311	**	589	****
33	*	312	****	590	****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
34	**	313	*	591	****
35	*	314	****	592	*****
36	*	315	***	593	*****
37	*	316	*****	594	****
38	*	317	****	595	****
39	*	318	*****	596	****
40	*	319	****	597	****
41	***	320	****	598	*****
42	*	321	***	599	*****
43	***	322	****	600	****
44	*	323	***	601	****
45	**	324	***	602	****
46	***	325	***	603	*****
47	***	326	***	604	*****
48	*	327	****	605	*****
49	*	328	***	606	****
50	**	329	****	607	*****
51	**	330	**	608	****
52	*	331	*****	609	*****
53	*	332	*	610	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
54	*	333	*****	611	***
55	*	334	*****	612	*****
56	*	335	*****	613	*****
57	*	336	*****	614	*****
58	*	337	*****	615	****
59	*	338	*****	616	*****
60	*	339	*****	617	*****
61	****	340	*****	618	*****
62	*****	341	*****	619	*****
63	**	342	*****	620	***
64	**	343	*****	621	*****
65	**	344	*****	622	****
66	***	345	***	623	*****
67	***	346	****	624	*****
68	**	347	***	625	**
69	****	348	**	626	*****
70	*	349	***	627	****
71	****	350	*****	628	****
72	***	351	*****	629	*****
73	**	352	****	630	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
74	*****	353	**	631	*****
75	*****	354	****	632	*****
76	**	355	****	633	*****
77	**	356	****	634	*****
78	*	357	****	635	*****
79	****	358	***	636	*****
80	*	359	***	637	*****
81	**	360	*	638	*****
82	*****	361	***	639	*****
83	*	362	***	640	****
84	*****	363	**	641	*****
85	***	364	*	642	*****
86	****	365	***	643	*****
87	****	366	****	644	*****
88	**	367	***	645	*****
89	***	368	****	646	*****
90	***	369	***	647	*****
91	**	370	*****	648	*****
92	**	371	****	649	*****
93	**	372	*****	650	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
94	***	373	*****	651	*****
95	****	374	*****	652	*****
96	****	375	****	653	*****
97	**	376	***	654	*****
98	***	377	****	655	****
99	****	378	****	656	****
100	*****	379	***	657	*****
101	***	380	****	658	*****
102	*****	381	***	659	*****
103	***	382	****	660	****
104	***	383	**	661	*****
105	****	384	*****	662	*****
106	****	385	*****	663	*****
107	**	386	*	664	*****
108	***	387	**	665	*****
109	****	388	***	666	*****
110	***	389	**	667	*****
111	***	390	*	668	*****
112	***	391	*	669	*****
113	***	392	***	670	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
114	***	393	***	671	*****
115	****	394	**	672	*****
116	***	395	**	673	****
117	****	396	****	674	*****
118	*****	397	*****	675	*****
119	*****	398	*****	676	*****
120	*****	399	****	677	*****
121	*****	400	****	678	*****
122	***	401	*****	679	*****
123	*	402	****	680	*****
124	**	403	****	681	*****
125	***	404	****	682	*****
126	**	405	****	683	*****
127	***	406	***	684	*****
128	***	407	***	685	****
129	***	408	**	686	*****
130	***	409	*****	687	****
131	***	410	*****	688	***
132	*****	411	***	689	****
133	****	412	*****	690	****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
134	*****	413	****	691	*****
135	****	414	*****	692	*****
136	*****	415	***	693	****
137	*****	416	***	694	*****
138	*****	417	****	695	*****
139	***	418	***	696	*****
140	***	419	**	697	*****
141	*****	420	****	698	*****
142	***	421	***	699	*****
143	*****	422	***	700	*****
144	****	423	****	701	*****
145	*	424	*****	702	*****
146	*	425	*****	703	*****
147	*	426	*****	704	****
148	***	427	***	705	*****
149	**	428	***	706	*****
150	****	429	****	707	*****
151	***	430	****	708	*****
152	*****	431	*****	709	*****
153	**	432	*****	710	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
154	*	433	***	711	*****
155	**	434	**	712	*****
156	***	435	***	713	*****
157	**	436	**	714	*****
158	*	437	****	715	*****
159	***	438	*****	716	*****
160	***	439	***	717	*****
161	***	440	****	718	****
162	****	441	*****	719	****
163	***	442	*****	720	*****
164	****	443	*****	721	*****
165	**	444	***	722	*****
166	**	445	***	723	*****
167	***	446	***	724	*****
168	*	447	*	725	*****
169	****	448	*****	726	****
170	*****	449	****	727	*****
171	*****	450	**	728	*****
172	*****	451	*****	729	*****
173	**	452	*****	730	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
174	**	453	*****	731	*****
175	****	454	*****	732	****
176	***	455	**	733	*****
177	***	456	***	734	*****
178	**	457	*****	735	****
179	*****	458	****	736	*****
180	****	459	***	737	*****
181	*	460	****	738	*****
182	****	461	****	739	*****
183	**	462	*****	740	*****
184	**	463	*****	741	*****
185	***	464	****	742	*****
186	****	465	***	743	*****
187	**	466	*****	744	***
188	*****	467	*****	745	*****
189	****	468	****	746	*****
190	****	469	*****	747	*****
191	****	470	****	748	*****
192	*****	471	*****	749	*****
193	*****	472	*****	750	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
194	*****	473	*****	751	*****
195	****	474	****	752	*****
196	****	475	***	753	*****
197	*****	476	*****	754	*****
198	****	477	****	755	*****
199	****	478	*****	756	*****
200	*	479	**	757	****
201	***	480	*****	758	***
202	**	481	****	759	*****
203	*	482	***	760	*****
204	****	483	**	761	*****
205	**	484	*****	762	*****
206	**	485	*****	763	*****
207	***	486	****	764	***
208	***	487	****	765	****
209	****	488	****	766	*****
210	****	489	****	767	*****
211	****	490	*****	768	*****
212	****	491	****	769	*****
213	***	492	****	770	****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
214	****	493	****	771	*****
215	***	494	****	772	*****
216	***	495	*****	773	*****
217	***	496	*****	774	*****
218	***	497	****	775	***
219	****	498	*****	776	**
220	**	499	*****	777	***
221	*****	500	*****	778	*****
222	***	501	*****	779	*****
223	***	502	*****	780	*****
224	****	503	*****	781	*****
225	*	504	*****	782	*****
226	*	505	****	783	*****
227	***	506	****	784	****
228	**	507	****	785	*****
229	***	508	****	786	****
230	****	509	****	787	*****
231	****	510	*****	788	*****
232	*	511	****	789	*****
233	*	512	*****	790	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
234	*****	513	*****	791	*****
235	****	514	*****	792	*****
236	***	515	*****	793	*****
237	***	516	****	794	*****
238	**	517	*****	795	*****
239	*	518	****	796	*****
240	****	519	*****	797	***
241	*****	520	****	798	*****
242	****	521	*****	799	*****
243	****	522	*****	800	*****
244	****	523	*****	801	*****
245	**	524	*****	802	*****
246	*	525	*****	803	*****
247	*****	526	*****	804	*****
248	****	527	*****	805	*****
249	*	528	****	806	*****
250	*****	529	*****	807	*****
251	*****	530	*****	808	*****
252	****	531	*****	809	*****
253	*	532	*****	810	*****

Cpd	Vezes	Cpd	Vezes	Cpd	Vezes
254	***	533	*****	811	*****
255	**	534	*****	812	*****
256	****	535	*****	813	*****
257	****	536	****	814	*****
258	****	537	****	815	*****
259	****	538	****	816	****
260	***	539	****	817	*****
261	****	540	***	818	*****
262	*****	541	*****	819	*****
263	****	542	*****	820	*****
264	*****	543	*****	821	*****
265	***	544	****	822	****
266	**	545	*****	823	**
267	*****	546	*****	824	****
268	*****	547	*****	825	*****
269	*****	548	*****	826	*****
270	****	549	*****	827	*****
271	*****	550	*****	828	*****
272	*****	551	*****	829	*****
273	*****	552	****	830	*****

<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>	<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>	<u>Cpd</u>	<u>Vezes</u>
274	*****	553	*****	831	****
275	*****	554	*****	832	*****
276	*	555	***	833	*****
277	***	556	***	834	*****
278	**	557	*	835	*****
279	**				

Exemplo 8

Ensaio de contagem de Gems (contagem de manchas nucleares dependente de Smn)

[001284] O nível de proteína Smn correlaciona-se diretamente com a quantidade de focos nuclear, também conhecido como gems, produzidos por coloração da célula com um anticorpo anti-Smn marcado por fluorescência (Liu e Dreyfuss, EMBO J., 1996, 15:3555). Os gems são complexos de multi-proteínas cuja formação é nucleada pela proteína Smn e o ensaio de contagem de gems é utilizado para avaliar o nível de proteína Smn na célula. Como aqui descrito, o ensaio de contagem de gems é utilizado para quantificar o nível de proteína Smn em células de fibroblastos de pacientes SMA tratados com um composto de teste.

Materiais

Material

Fonte

Células humanas SMA do GM03813 (Coriell Institute)
Tipo 1

Material**Fonte**

Anticorpo Primário - clone 2B1 de anti-SMN de rato	Sigma Catálogo No.: S2944
Anticorpo secundário - Alexa Fluor 555 anti- rato	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: A21422
Albumina do soro bovino (BSA)	Sigma Catálogo No.: A3294
Paraformaldeído 4%	Electron Microscopy Sciences Catálogo No.: 15710
Bortezomib	LC Labs, Catálogo No.: B-1408
Triton X-100 0,05%	Sigma Catálogo No.: 93443-100mL
Meio de montagem- Reagente ProLong Gold Antifade com DAPI	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo Nos.: P7481 e P36935
Lamelas estéreis 22x22 #1	Fisher Catálogo No.: 12-548-B
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
PBS	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 10010-031
esmalte de unha <i>Clear-</i> <i>coat</i>	Revlon brand Catálogo No.: 1271-76

Material**Fonte**

Microscópio de Zeiss
fluorescência Zeiss
Axovert 135

[001285] **Protocolo:** As células são descongeladas e incubadas em DMEM FBS 10% durante 72 horas, em seguida, tratadas com tripsina, contadas e ressuspensas a 100.000 células/mL em DMEM FBS 10%. A suspensão de células (2 mL) é revestida em uma placa de cultura de células de 6 poços com uma lamela esterilizada e incubada durante 3 a 5 horas. Os compostos de teste são diluídos em série 3,16 vezes em DMSO 100% para gerar uma curva de diluição de 7 pontos. 10 µL de solução do composto de teste são adicionados a cada poço que contém células e incubados durante 48 horas numa incubadora de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). Duplicatas são criadas para cada concentração de composto de teste. As células contendo DMSO a uma concentração final de 0,5% são utilizadas como controles.

[001286] O meio de cultura celular é aspirado dos poços contendo lamelas e suavemente lavado três vezes com PBS frio. As células são fixadas através da incubação durante 20 minutos à temperatura ambiente, enquanto em paraformaldeído. As células são então lavadas duas vezes com PBS gelado seguido por incubação durante 5 minutos à temperatura ambiente, com Triton X-100 0,05% em PBS para permeabilizar as células. Após as células fixadas serem lavadas três vezes com PBS frio, elas são bloqueadas com FBS 10% durante 1 hora. 60 µL de anticorpo primário diluído de 1:1000 em tampão de bloqueio são adicionados e a mistura é incubada durante uma hora à temperatura ambiente. As células são lavadas três vezes com PBS e 60 µL de anticorpo secundário diluído de 1:5000 em tampão de bloqueio são adicionados, e então a mistura é incubada durante uma hora à temperatura ambiente. As lamelas são montadas sobre as lâminas com a ajuda do meio de montagem e deixadas a secar durante a noite. O esmalte de unha é aplicado

aos lados da lamelas e as lâminas são armazenadas, protegidas da luz. Um Axovert Zeiss 135 com um Plan-Apochromat 63x, NA = 1,4 objetivo é utilizado para a detecção de imunofluorescência e contagem. O número de gems é contado por ≥ 150 núcleos e a % de ativação é calculada utilizando DMSO e bortezomib 10 nM como controles. Para cada composto de teste, as células são examinadas em todos os comprimentos de onda para identificar os compostos de teste com fluorescência inerente.

[001287] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 9, células de pacientes SMA Tipo 1 tratadas com o Composto **6** (Figura 9a) e o Composto **170** (Figura 9b) contêm progressivamente mais gems em relação às células tratadas com DMSO.

Exemplo 9

Ensaio de proteína Smn em neurônios motores humanos

[001288] A microscopia confocal de imunofluorescência de Smn é usada para quantificar o nível de proteína Smn em neurônios motores humanos tratados com compostos de teste.

[001289] **Protocolo.** Neurônios motores humanos derivados de células iPS SMA (Ebert et al, *Nature*, 2009, 457:2770; e, Rubin et al., *BMC Biology*, 2011, 9:42) são tratados com composto de teste em várias concentrações durante 72 horas. O nível de proteína Smn no núcleo das células é quantificado usando imunocoloração de Smn e microscopia confocal de fluorescência essencialmente como descrito em Makhortova et al., *Nature Chemical Biology*, 2011, 7:544. O nível de proteína Smn em amostras tratadas com composto é normalizado para aquele nas amostras tratadas com o veículo e representado graficamente em função da concentração de composto.

[001290] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 10, os neurônios motores humanos tratados por 72 horas com concentrações crescentes de Composto **6** contêm progressivamente mais proteína Smn no núcleo.

Exemplo 10**Ensaio de proteína Smn em tecidos animais**

[001291] Este ensaio de proteína Smn compara os tecidos a partir de ratos tratados com composto teste com os de ratos tratados com veículo de DMSO para determinar o aumento dos níveis de proteína Smn produzida a partir do gene SMN2 humano.

 Materiais

Material	Fonte
Tecidos a partir de rato SMA de alelo C/C	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 008714 (B6.129-Smn1 ^{tm5 (Smn1/SMN2)Mxf/J})
Tecidos a partir de rato Δ7 SMA	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb Smn1 ^{tm1Msd/J})
Coquetel inibidor de protease	Roche Applied Science Catálogo No.: 11836145001
Anti-SMN d2	Blue cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN
Anti-SMN kryptate	Red cap Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN
Tampão de reconstituição de SMN	Cisbio Catálogo No.: 63IDC002-SMN-Buffer
Tampão de lise RIPA	20 mM Tris-HCl f 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, NP-40 1%, deoxicolato de sódio 1%
Tampão diluente	20 mM Tris-HCl f 7.5, 150 mM NaCl

Material**Fonte**

Kit de ensaio de Pierce Catálogo No.: 23225
proteína BCA

Placa de 384 poços Nunc Catálogo No.: 351190
branca

Placa de Falcon Catálogo No.: 165195
polipropileno de
fundo em V

Placa de Nunc Catálogo No.: 442404
poliestireno de 96
poços Clear

Perólas de aço Qiagen Catálogo No.: 69989
inoxidável de 5 mm

Tubos Safe-Lock de Eppendorf Catálogo No.: 022363352
2,0 mL

Placa de PCR Eppendorf Catálogo No.: 951020389
semicontornada de
96 poços Twin.tec

TissueLyzer II Qiagen Catálogo No.: 85300

Leitor de placa Perkin Elmer Modelo No.: 2103
Envision

[001292] **Protocolo.** As amostras de tecidos em tubos Safe-Lock são pesadas e o volume de tampão RIPA contendo o coquetel de inibidor de protease é adicionado com base na razão peso para volume para cada tipo de tecido: Cérebro (50 mg/mL), Músculo (50 mg/mL) e Medula Espinhal (25 mg/mL).

[001293] Os tecidos são homogeneizados usando o TissueLyzer por moagem de esferas. Esferas de aço inoxidável de 5 mm são adicionadas à amostra e agitou-se vigorosamente durante 5 minutos a 30 Hz no TissueLyzer. As amostras são então centrifugadas durante 20 minutos a 14.000 x g numa microcentrífuga e os homogeneizados transferidos para a placa de PCR. Os homogeneizados são diluídos em tampão RIPA a aproximadamente 1 mg/mL para HTRF e aproximadamente 0,5 mg/mL para a medição de proteína total utilizando o ensaio de proteína BCA. Para o ensaio de HTRF de SMN, 35 µL do homogeneizado de tecido são transferidos para uma placa de 384 poços contendo 5 µL da solução de anticorpo (diluição de 1:100 de cada um dos anti-SMNd2 e anti-SMN Kryptate no tampão de reconstituição). Para fornecer um sinal de controle, três (3) poços na placa contêm apenas um tampão de lise RIPA e, assim, servem como cavidades de controle branco. A placa é centrifugada durante 1 minuto para trazer a solução para o fundo dos poços e depois incubada durante a noite à temperatura ambiente. A fluorescência em cada poço da placa a 665 nm e 620 nm é medida num leitor de placas multilabel EnVision (Perkin-Elmer). A proteína total no homogeneizado de tecido é medida usando o ensaio BCA de acordo com o protocolo do fabricante.

[001294] O sinal de fluorescência normalizado é calculado para cada poço de amostra, branco e controle de veículo através da divisão do sinal a 665 nm pelo sinal a 620 nm. A normalização do sinal leva em consideração uma possível extinção da fluorescência devido ao efeito da matriz do homogeneizado de tecido. O valor de ΔF (uma medição da abundância de proteína Smn como um valor percentual) para cada poço de amostra é calculado subtraindo-se a fluorescência média normalizada para os poços de controle branco da fluorescência normalizada para cada amostra, em seguida, dividindo esta diferença pela fluorescência média normalizada para os poços de controle branco e multiplicando-se o valor resultante por 100. O valor de ΔF para cada poço de amostra é dividido pela quantidade de proteína total (determinada

utilizando o ensaio BCA) para aquela amostra de tecido. A mudança na abundância de proteína Smn para cada amostra de tecido em relação ao controle de veículo é calculada como a diferença percentual no valor de ΔF da amostra de tecido na presença do composto de teste e o valor de ΔF médio do sinal de controle de veículo dividido pelo valor ΔF médio do sinal de controle de veículo.

Exemplo 11

Ensaio de proteína Smn em tecidos de ratos SMA adultos de alelo C/C

[001295] Os tecidos para uso no ensaio para proteína Smn em ratos SMA adultos de alelo C/C são preparados como descrito no Exemplo 10. O ensaio avalia se o tratamento de ratos SMA de alelo C/C com um composto de teste durante 10 dias aumenta os níveis de proteína Smn produzida a partir do gene SMN2.

Materiais

Material

Fonte

Tecidos a partir de rato SMA de alelo C/C	Te Jackson Laboratory, No.: 008714 <i>Smn1^{tm5 (Smn1/SMN2)Mrf/J}</i>	linhagem (B6.129-
---	---	----------------------

[001296] **Protocolo.** Ratos SMA de alelo C/C são dosados por via oral duas vezes por dia (em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 0,5% com Tween-80 0,1%) com um composto de teste ou veículo a 10 mg/kg durante 10 dias. Ratos heterozigóticos com a mesma idade são tratados com veículo para uso como um controle. Os tecidos são recolhidos para análise de níveis de proteína de acordo com o Exemplo 10.

[001297] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 11, o nível total da proteína Smn não normalizado foi aumentado no cérebro,

medula espinhal, e tecidos musculares do rato SMA adulto de alelo C/C tratado a 100 mg/kg duas vezes por dia durante 10 dias com o Composto **6** (Figura 11a) ou tratado a 10 mg/kg duas vezes por dia durante 10 dias com o Composto **170** (Figura 11b) em relação ao do grupo de veículo.

Exemplo 12

Proteína Smn em tecidos de rato neonatal $\Delta 7$ SMA

[001298] O ensaio para a proteína Smn em tecidos de ratos SMA neonatais é usado para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta os níveis de proteína Smn produzida a partir do gene SMN2.

Materiais

Material

Fonte

Tecidos a partir de rato SMA $\Delta 7$ The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025
(FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb
Tg(SMN2)89Ahmb *Smn1^{tm1Msd/J}*)

[001299] **Protocolo.** Ratos *knockout* SMA $\Delta 7$ homozigóticos são dosados uma vez por dia (QD), por via intraperitoneal (IP) com um composto de teste ou veículo (DMSO a 100%) a partir do dia pós-natal (PND) 3 ao PND 9. Os tecidos são recolhidos para análise dos níveis de proteína de acordo com o Exemplo 10.

[001300] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 12, o nível total de proteína Smn normalizado foi aumentado dependentemente da dose no cérebro, medula espinhal, músculo, e tecidos da pele de ratos *knockout* SMA $\Delta 7$ homozigóticos neonatais tratados com o Composto **6** (Figuras 12a, 12b, 12c e 12d, respectivamente) e no cérebro, medula espinhal e músculos de ratos *knockout* SMA $\Delta 7$ homozigóticos neonatais tratados com o composto **170** (Figuras 12e, 12f e 12g, respectivamente).

Exemplo 13**Peso corporal de ratos SMA Δ 7 neonatais**

[001301] A alteração no peso corporal de ratos neonatais SMA é usado para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta o peso corporal.

 Materiais

Material	Source
-----------------	---------------

Tecidos partir ratos SMA de Δ Éxon7	a The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 de (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd}/J</i>)
--	---

[001302] **Protocolo.** Ratos *knockout* SMA Δ 7 homozigóticos são dosados por via intraperitoneal (IP) com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) QD a partir do PND 3 até que o regime de dosagem seja alternado para uma dose de duas vezes por dia por via oral em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 0,5% com Tween-80 0,1% a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para IP. Os pesos corporais de ratos SMA Δ 7 tratados com composto de teste ou veículo e ratos heterozigóticos de mesma idade são registrados todos os dias.

[001303] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 13, o peso corporal de ratos *knockout* SMA Δ 7 homozigóticos neonatais tratados com o Composto **6**, dosados IP QD do PND 3 ao PND 30, em seguida, por via oral duas vezes por dia do PND 31 até o final do estudo (Figura 13a) e o Composto **170**, dosados IP QD do PND 3 ao PND 23, em seguida por via oral duas vezes por dia do PND 24 até o final do estudo (Figura 13b), melhorou em comparação com ratos tratados com veículo.

Exemplo 14**Reflexo de endireitamento em ratos SMA Δ 7 neonatais**

[001304] A mudança funcional no reflexo de endireitamento de ratos SMA neonatais é usada para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta o reflexo de endireitamento.

 Materiais

Material	Fonte
-----------------	--------------

Tecidos partir ratos SMA Δ Éxon7	a The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 de (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb de Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1^{tm1Msd}/J</i>)
---	--

[001305] **Protocolo.** Ratos *knockout* SMA Δ 7 homozigóticos são dosados por via intraperitoneal (IP) com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) QD a partir do PND 3 até que o regime de dosagem seja alternado para uma dose de duas vezes por dia por via oral em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 0,5% com Tween-80 0,1% a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP. O tempo de reflexo de endireitamento é medido como o tempo gasto por um rato para virar para seus pés depois de terem sido colocados em suas costas. O reflexo de endireitamento é medido cinco vezes para cada rato (permitindo um tempo máximo de 30 segundos para cada tentativa) com 5 minutos entre cada medida. O tempo de reflexo de endireitamento para ratos *knockout* SMA Δ 7 homozigóticos tratados com composto de teste ou veículo e ratos heterozigotos pareados por idade é medido no PND 10, 14 e 18 e plotados.

[001306] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 14, o reflexo de endireitamento de ratos *knockout* SMA Δ 7 homozigóticos neonatais tratados com o Composto **6** (Figura 14a) e o Composto **170** (Figura 14b) dosados IP QD a partir do PND 3 melhorou em relação

aos ratos tratados com veículo. O tempo de endireitamento do ratos *knockout* SMA $\Delta 7$ homozigóticos neonatais tratados com composto foi semelhante ao dos ratos heterozigóticos de mesma idade no PND 18.

Exemplo 15

Sobrevivência de ratos SMA $\Delta 7$ neonatais

[001307] A alteração no número de ratos sobreviventes ao longo do tempo é utilizada para determinar se o tratamento com um composto de teste aumenta a sobrevivência.

Materiais

Material

Fonte

Tecidos a partir de ratos SMA $\Delta 7$	The Jackson Laboratory, linhagem No.: 005025 (FVB.Cg-Tg(SMN2*delta7)4299Ahmb Tg(SMN2)89Ahmb <i>Smn1</i> ^{tm1Msd/J})
--	---

[001308] **Protocolo.** Ratos *knockout* homozigóticos SMA $\Delta 7$ são dosados por via intraperitoneal (IP) com o composto teste ou veículo (DMSO a 100%) QD a partir do PND 3 até que o regime de dosagem seja alternado para uma dose de duas vezes por dia por via oral em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 0,5% com Tween-80 0,1% a uma dose de 3,16 vezes mais elevada do que a dose utilizada para a IP e depois alternada para uma dose oral QD em hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 0,5% com de Tween-80 0,1% a uma dose de 6,32 vezes mais elevada do que a dose utilizada para o IP. O número de ratos sobreviventes em cada grupo é registrado todo dia e representado graficamente como uma percentagem do número total de ratos. Os tecidos de ratos heterozigotos SMA $\Delta 7$ e pareados por idade são recolhidos para a medição dos níveis de proteína *Smn* e processados conforme detalhado no Exemplo 10. Os níveis totais normalizados de proteína da proteína *Smn* medidos nos tecidos são representados como um porcentual daqueles nos

tecidos de ratos heterozigotos pareados por idade, com o nível de Smn em ratos heterozigotos definido em 100 por cento. O nível de proteína Smn no tecido de ratos tratados com composto teste em relação ao do tecido de ratos heterozigóticos é indicado como um valor percentual acima de cada barra no gráfico.

[001309] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 15, a sobrevivência de ratos *knockout* homozigóticos SMA $\Delta 7$ neonatais tratados com o Composto **6** (Figura 15a), dosados IP QD do PND 3 ao PND 30, em seguida, por via oral duas vezes por dia do PND 31 até final do estudo, e o Composto **170** (Figura 15b), dosado IP QD do PND 3 ao PND 23, em seguida, por via oral duas vezes por dia do PND 24 até o final do estudo, melhorou em relação aos ratos tratados com veículo. Como pode ser visto na Figura 16, os níveis de proteína Smn no cérebro, medula espinal, e tecidos musculares de ratos *knockout* homozigóticos SMA $\Delta 7$ após o tratamento com o Composto **6** dosados IP 10 mg/kg QD do PND 3 ao PND 30, em seguida, por via oral a 30 mg/kg duas vezes por dia do PND 31 ao PND 156 (Figura 16a) e Composto **170** dosados IP 3 mg/kg QD do PND 3 ao PND 23, em seguida, por via oral de 10 mg/kg duas vezes por dia do PND 24 ao PND 88, por via oral de 20 mg/kg QD do PND 89 ao PND 185 (Figura 16b) foram medidos e plotados em relação aos ratos heterozigotos tradaos com veículo e pareados por idade.

Exemplo 16

Ensaio de união de RNAm de minigene SMN1 humano por RT-PCR semi-quantitativa terminal em células cultivadas

[001310] O ensaio de RT-PCR é utilizado para visualizar e quantificar os níveis do RNAm de minigene SMN1 humano de comprimento completo e $\Delta 7$ em células primárias e linhas de células que expressam o construto de minigene SMN1 humano tratadas com um composto de teste.

Materiais

Material	Fonte
Células HEK293H	ATCC Catálogo No.: CRL-1573
Tampão de lise Cells-To-Ct	Life Technologies, Inc. (anteriormente Applied Biosystems) Catálogo No.: 4399002
Reagente de transfecção lipídico FuGENE-6	Roche Applied Science, Catálogo No.: 11 814 443 001
DMEM	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11960-044
Placas de 96 poços de fundo chato	Becton Dickinson Catálogo No.: 353072
Super Mistura de DNA Polimerase Platinum Taq HiFi	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: 11304-016
Kit enzimático iScript RT	BioRad Catálogo No.: 170-8890
Combo duplo de 48 poços de brometo de etídio 2% e gel de agarose E	Life Technologies, Inc. (anteriormente Invitrogen) Catálogo No.: G8008-02
Sistema de documentação de Gel	Sistema de Imagem UVP Gel Doc It 310

Construto de Minigene SMN1

Preparação dos Construtos de Minigene

[001311] Usando o procedimento para a preparação do construto de minigene SMN2 descrito no Exemplo Biológico 1, a versão de SMN1 do minigene é gerada ao substituir o sexto nucleotídeo no éxon 7 (um resíduo de timina) do construto de minigene SMN2-A por citosina usando mutagênese dirigida. Assim, semelhante ao construto de minigene SMN2-A, o construto de minigene SMN1 tem um único resíduo de adenina inserido após o resíduo nucleico 48 do éxon 7. O construto de minigene SMN1 é referido como SMN1-A.

[001312] **Protocolo.** Células HEK293H (10.000 células/poço/199 µl) foram transfectadas, utilizando o reagente FuGENE-6, numa placa de 96 poços com 15 ng do plasmídeo repórter do minigene SMN1-A por poço. As células foram incubadas durante 24 horas após a transfecção. Os compostos de teste foram diluídos em série 3,16 vezes em DMSO 100% para gerar uma curva de concentração de 7 pontos. Uma solução de composto de teste (1 µL, 200x em DMSO) foi adicionada a cada poço de teste. 1 µL de DMSO foi adicionado a cada poço de controle. A placa foi incubada durante 7 horas em um incubador de cultura de células (37° C, 5% de CO₂, 100% de umidade relativa). As células foram depois lisadas em tampão de lise Cells-To-Ct e os lisados foram armazenados a -80° C.

[001313] Dois RNAm de SMN de união são gerados a partir do minigene SMN1. O termo "minigene SMN1 FL" refere-se ao primeiro produto de união contendo o éxon 7, correspondente ao RNAm de SMN1 de comprimento completo. O termo "minigene SMN1 Δ7" refere-se ao segundo produto que não possui o éxon 7.

[001314] O minigene SMN FL e RNAm Δ7 são amplificados utilizando os iniciadores na Tabela 11. O iniciador de SMN de sentido direto C (SEQ ID NO. 11) hibridiza a uma sequência de nucleotídeos no éxon 6 (nucleotídeo 43 ao nucleotídeo 63), o iniciador de SMN de sentido reverso A (SEQ ID NO. 2) hibridiza a uma sequência de

nucleotídeos na sequência de codificação da luciferase de vagalume. A combinação destes dois oligonucleotídeos detecta apenas minigenes SMN1 ou SMN2 (RT-PCR) e não vai detectar genes SMN1 ou SMN2 endógenos. Uma vez que as células HEK293H utilizadas no Exemplo 16 foram transfectadas apenas com o minigene SMN1 humano, o RT-PCR pode visualizar e quantificar apenas RNAm de minigene SMN1 de comprimento completo e de minigene SMN1 $\Delta 7$.

Tabela 11

Iniciador	Sequência	Fonte
SMN sentido direto C	De SEQ ID NO.11: GATGCTGATGCTTTGGGAAGT	PTC ¹
SMN sentido reverso A	De SEQ ID NO.2: CGCTTCACATTCCAGATCTGTC	PTC ¹

¹Iniciadores projetados por PTC Therapeutics, Inc.

[001315] Para sintetizar cDNA, 5 μ L de lisado, 4 μ L mistura de reação iScript 5x, 1 μ L de transcriptase reversa, e 10 μ L de água são combinados e incubados por 5 min a 25° C seguido por 30 min a 42° C, seguido de 5 min a 85° C. A solução de cDNA é armazenada a -20° C.

[001316] Para realizar a PCR terminal, 5 μ L de cDNA, 0,2 μ L de iniciador de sentido direto 100 μ M, 0,2 μ L de iniciador de sentido reverso 100 μ M, e 22,5 μ L de super mistura de polimerase são combinados numa placa de PCR de 96 poços semicontornada. A PCR é realizada às temperaturas seguintes durante o tempo indicado: Etapa 1: 94° C (2 min), Etapa 2: 94° C (30 seg), Etapa 3: 55° C (30 s), Etapa 4: 68° C (1 min), então repetir as Etapas 2 a 4 para um total de 33 ciclos, em seguida, manter a 4° C.

[001317] 10 µL de cada amostra de PCR são separados por eletroforese em um gel de agarose E 2% por 14 minutos corados com reagentes de coloração de dsDNA (por exemplo, brometo de etídio) e visualizados utilizando um gerador de imagens de gel.

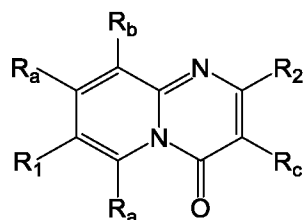
[001318] **Resultados.** Como pode ser visto na Figura 17, as células tratadas com concentrações crescentes de Composto **6** (Figura 17a) e Composto **170** (Figura 17b) contêm progressivamente mais RNAm de minigene SMN1 FL e menos RNAm de minigene SMN1 $\Delta 7$, indicando uma correção de união *alternativa* de SMN1.

[001319] Sem levar em conta se um documento aqui citado foi específica e individualmente indicado como sendo incorporado por referência, todos os documentos aqui referidos são incorporados por referência ao presente pedido para qualquer e todos os efeitos na mesma medida como se cada referência individual tivesse sido totalmente aqui estabelecida.

[001320] Embora determinadas concretizações tenham sido descritas em detalhes acima, aqueles que possuem conhecimentos técnicos no assunto claramente entenderão que são possíveis muitas modificações nas concretizações sem se afastar dos ensinamentos destas. Todas essas modificações se destinam a ser englobadas no âmbito das reivindicações tais como aqui descritas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (IIa1):



(IIa1)

ou um ácido livre, uma base livre, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que:

R₁ é heterociclil;

em que, heterociclil é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₃ e opcionalmente com um substituinte R₄ adicional; ou,

em que, heterociclil é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes R₃;

R₂ é heteroaril;

em que, heteroaril é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes R₆ e opcionalmente com um substituinte R₇ adicional;

R_a é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;

R_b é hidrogênio, halogênio, C₁₋₈alquil ou C₁₋₈alcoxi;

R_c é hidrogênio, halogênio ou C₁₋₈alquil;

R₃ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir de ciano, halogênio, hidroxil, oxo, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alquil-carbonil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi-carbonil, amino,
C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino, amino-C₁₋₈alquil,
C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil, (C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil,
amino-C₁₋₈alquil-amino, C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil-amino,
[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil]₂-amino,
(C₁₋₈alquil-amino-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
[(C₁₋₈alquil)₂-amino-C₁₋₈alquil] (C₁₋₈alquil) amino,
C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil)₂-amino,
(C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino,
C₁₋₈alquil-carbonil-amino, C₁₋₈alcoxi-carbonil-amino,
hidroxi-C₁₋₈alquil, hidroxi-C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil,
hidroxi-C₁₋₈alquil-amino, (hidroxi-C₁₋₈alquil)₂-amino ou
(hidroxi-C₁₋₈alquil) (C₁₋₈alquil) amino;

R₄ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-C₁₋₈alquil,
C₃₋₁₄cicloalquil-amino, aril-C₁₋₈alquil, aril-C₁₋₈alcoxi-carbonil,
aryl-sulfoniloxi-C₁₋₈alquil, heterociclil ou
heterociclil-C₁₋₈alquil; sendo que, cada instância de
C₃₋₁₄cicloalquil, aril e heterociclil é opcionalmente
substituído com um, dois ou três substituintes R₅;

R₅ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir
de halogênio, hidroxi, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, halo-C₁₋₈alquil,
C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi, amino, C₁₋₈alquil-amino,
(C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio;

R₆ é, em cada instância, independentemente selecionado a partir
de halogênio, hidroxi, ciano, nitro, C₁₋₈alquil, C₂₋₈alquenil,
halo-C₁₋₈alquil, hidroxi-C₁₋₈alquil, C₁₋₈alcoxi, halo-C₁₋₈alcoxi,

C₁₋₈alcoxi-C₁₋₈alquil, amino, C₁₋₈alquil-amino, (C₁₋₈alquil)₂-amino ou C₁₋₈alquil-tio; e,

R₇ é C₃₋₁₄cicloalquil, C₃₋₁₄cicloalquil-oxi, aril, heterociclil ou heteroaril.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a forma salina é cloreto, bromidrato, cloridrato, dicloridrato, acetato, trifluoroacetato ou sal de ácido trifluoroacético.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em:

2-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-cloropiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-cloropiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1H-indol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(1H-indol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-
1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-
metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-
4-ona

2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(3,4-dimetoxifenil)-7-(2-metilpiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-etilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-
metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-
benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-
1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(5-fluoro-6-
metoxipiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-
benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-
metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,5-dimetoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metoxipiridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(piperazin-1-il)-2-(piridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5-metoxipiridin-3-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-
dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-
3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-
ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-
benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-etil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-
il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3aR,6aS)-5-
metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-
metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-
hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-iloxi)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propano-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-aminopiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1S,4S)-5-etil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-4H-pirimido[1,2-b]piridazin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietyl)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-metoxietyl)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietyl)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-[2-(2-hidroxietyl)etyl]-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dietilamino)piperidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-{4-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona
7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-{4-[bis(2-hidroxietyl)amino]piperidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(5,7-dimetilfuro[2,3-c]piridin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[(2-hidroxi-etil)amino]piperidin-1-il}-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(metilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[4-(propan-2-ilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxietyl)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etil-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxietil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-metoxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-hidroxi-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-propilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclopropil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-4-ciclobutil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-
etilpiperidin-4-il)-4H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-
hidroxietil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-
propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-
fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-
fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-
ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-
fluoroetil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(3-
fluoropropil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-
ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-
fluoroetil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(3-
fluoropropil)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-
fluoroetil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil]-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-(2-hidroxi)etil]-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-[8-(hidroximetil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-ciclopropil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[4-(dimetilamino)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-benzimidazol-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)piperidin-4-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(etilamino)-4-metilpiperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-metil-4-(propilamino)piperidin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{4-[2-(2-hidroxi-etil)amino]-4-metilpiperidin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-ciclopropil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3-aminopropil)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,3-dimetilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(2-metil-2H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[3-(dimetilamino)azetidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[3-(dietilamino)azetidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(pirrolidín-1-il)azetidín-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1,4-diazepan-1-il)-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3aR,6aS)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrólo-2(1H)-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(aminometil)pirrolidín-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[3-(piperidín-1-il)azetidín-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1,7-dimetil-1H-indazol-5-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-{(3S)-3-[(dietilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{(3S)-3-[(etilamino)metil]pirrolidin-1-il}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-{3-[(dimetilamino)metil]azetidín-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-{3-[(dietilamino)metil]azetidín-1-il}-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(1-etil-3-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-
[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-
ona

7-[1-(2-hidroxi-etil)piperidin-4-il]-9-metil-2-(1-metil-1H-
indazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-
metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-
etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-2-(4-etil-6-
metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(2-
hidroxi-etil)piperidin-4-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aR)-
hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-
hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]-2-(4,6-
dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(2S,6S)-2,6-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-[(dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(2S,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2-metil-8-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-metil-6-[7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il]imidazo[1,2-a]piridina-8-carbonitrila

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4,7-diazaspiro[2.5]oct-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-hidroxipiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aR)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-8a-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(8aS)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(8a-metilhexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-{{2-(morfolin-4-il)etil}amino}-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotopólogo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

4. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz do composto conforme definido na reivindicação 1 e um carreador, excipiente ou diluente farmacêuticamente aceitável.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 **caracterizada** por ser para uso no tratamento de atrofia muscular espinhal (SMA).

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R₁ é heterociclil selecionado a partir de azetidínil, tetrahidrofuranil, pirrolidínil, piperidínil, piperazínil, 1,4-diazepanil, 1,2,5,6-tetrahidropiridínil, 1,2,3,6-tetrahidropiridínil, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aR*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(1*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, (3*aS*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-il, hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, (3*aR*, 6*aS*)-hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-(1*H*)-il, octahidro-5*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridínil, octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, (4*aR*, 7*aR*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, (4*aS*, 7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridínil, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(2*H*)-ona, hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (7*R*, 8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aR*)-hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il, (8*aS*)-octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-(1*H*)-il,

(8aR)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazin-(1H)-il,
 octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinil, 3-azabicciclo[3.1.0]hexil,
 (1R,5S)-3-azabicciclo[3.1.0]hexil, 8-azabicciclo[3.2.1]octil,
 (1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]octil,
 8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
 (1R,5S)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-enil,
 9-azabicciclo[3.3.1]nonil, (1R,5S)-9-azabicciclo[3.3.1]nonil,
 2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 (1S,4S)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptil,
 2,5-diazabicciclo[2.2.2]octil, 3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 (1R,5S)-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octil,
 1,4-diazabicciclo[3.2.2]nonil, azaspiro[3.3]heptil,
 2,6-diazaspiro[3.3]heptil, 2,7-diazaspiro[3.5]nonil,
 5,8-diazaspiro[3.5]nonil, 2,7-diazaspiro[4.4]nonil e
 6,9-diazaspiro[4.5]decil; em que, cada instância de
 heterociclil é opcionalmente substituída com um, dois ou três
 substituintes R₃ e opcionalmente com um substituinte adicional
 R₄.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado**
 pelo fato de que R₂ é heteroaril selecionado a partir de
 furo[3,2-b]piridinil, furo[3,2-c]piridinil,
 furo[2,3-c]piridinil, tieno[3,2-c]piridinil,
 tieno[2,3-d]pirimidinil, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinil,
 1H-pirrolo[2,3-c]piridinil, pirrolo[1,2-a]pirimidinil,
 pirrolo[1,2-a]pirazinil, pirrolo[1,2-b]piridazinil,
 pirazolo[1,5-a]piridinil, pirazolo[1,5-a]pirazinil,
 imidazo[1,2-a]piridinil, imidazo[1,2-a]pirimidinil,
 imidazo[1,2-c]pirimidinil, imidazo[1,2-b]piridazinil,
 imidazo[1,2-a]pirazinil, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolil,

imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolil, [1,3]oxazolo[4,5-b]piridinil e quinoxalinil; sendo que, cada instância de heteroaril é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes R₆ e opcionalmente com um substituinte adicional R₇.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R₃ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou terc-butil.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R₆ é C₁₋₈alquil selecionado a partir de metil, etil, propil, isopropil ou terc-butil.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R_a é hidrogênio.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado** pelo fato de que R_c é hidrogênio ou C₁₋₈alquil.

12. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

7-[(2S,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-propilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-propilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metil-4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotopólogo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(1-etilpiperidin-4-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotopólogo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(2-metilimidazo[1,2-
a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-
4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-
pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-(4-metilpiperazin-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-(4-etilpiperazin-1-il)-2-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-
il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-
metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

7-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-propilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metil-4-propilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou
 2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona
 ou um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

17. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-9-metil-7-(piperazin-1-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(4-etil-6-metilpirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)-9-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotopólogo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

19. Composto de acordo com a reivindicação 3 **caracterizado** pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-etilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-[1-(propan-2-il)piperidin-4-il]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(piperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, ou

2-(8-etil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-7-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

ou um sal, isotópologo, estereoisômero, racemato, enantiômero, diastereoisômero ou tautômero do mesmo.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 6 a 19 **caracterizado** por ser para uso em um método para aumentar a inclusão do exon 7 de SMN2 no mRNA que é transcrito a partir do gene SMN2.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 6 a 19 **caracterizado** por ser para uso em um método para aumentar a quantidade de proteína Smn.

22. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e 6 a 19 **caracterizado** por o referido uso ser para preparar um medicamento para tratar atrofia muscular espinhal (SMA).

FIGURA 1

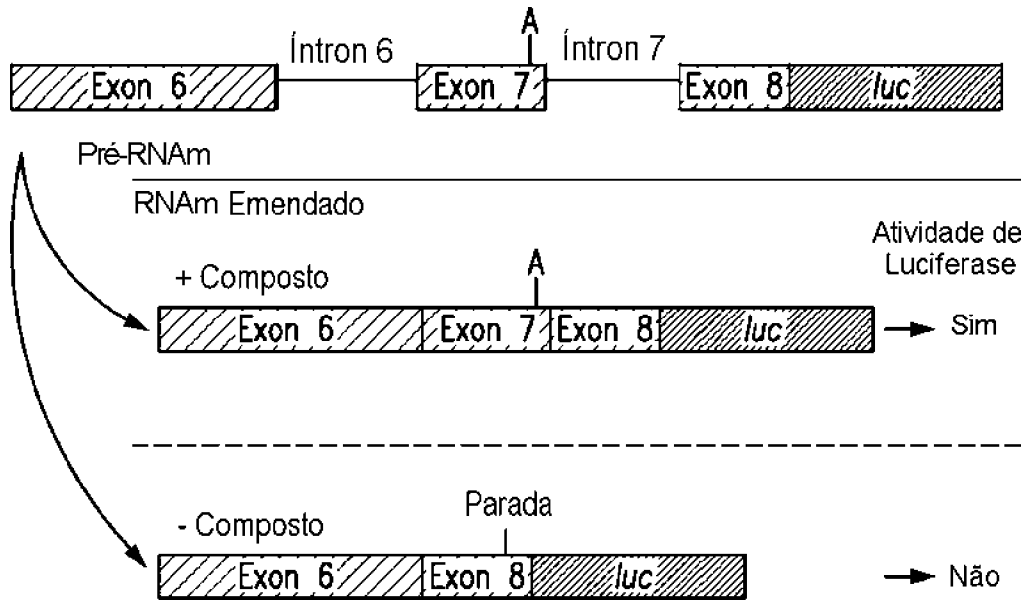


FIGURA 2A (CONTINUAÇÃO)

cccgcigaattggaatcgatatigtftacaacaccccaacatcttcgacgcgggctggcagggcttcccgatgatgacgccgggigaacttcccgcccc
gttgtgttttggagcacggaaagacgatgacggaaaaagagatcgtggattacgtcgcagtcagtaacaaccgcgaaaaagtggcggaggga
gttgtgttttggagcgaagtaccgaaaggcttaccggaaaactcgacgcaagaaaaatcagagagatcctcataaaggccaagaagggcggaaag
tccaaattgcggccgctaatacgaagtaacaggactagccttcttagcaaccgcgggctgggagctgagacatcactcaagatatgctcggta
acgtatgctctagccatcfaactatccctatgtcttataggg

FIGURA 2B

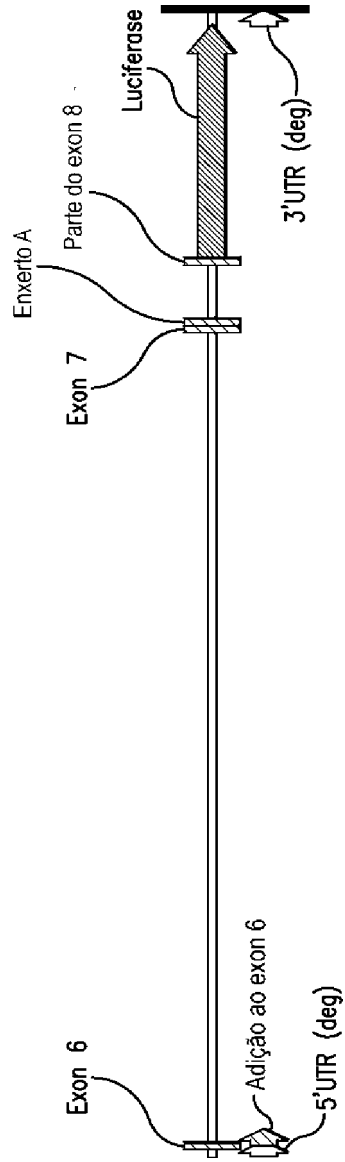


FIGURA 3A

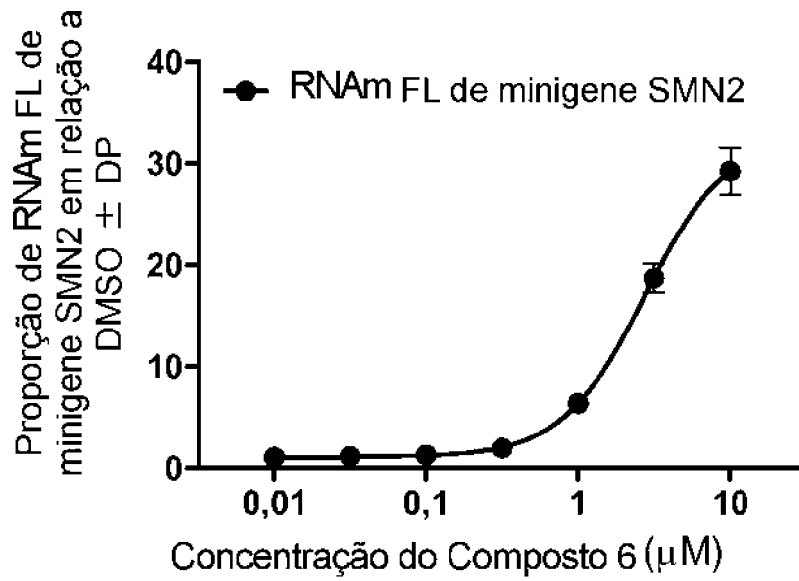


FIGURA 3B

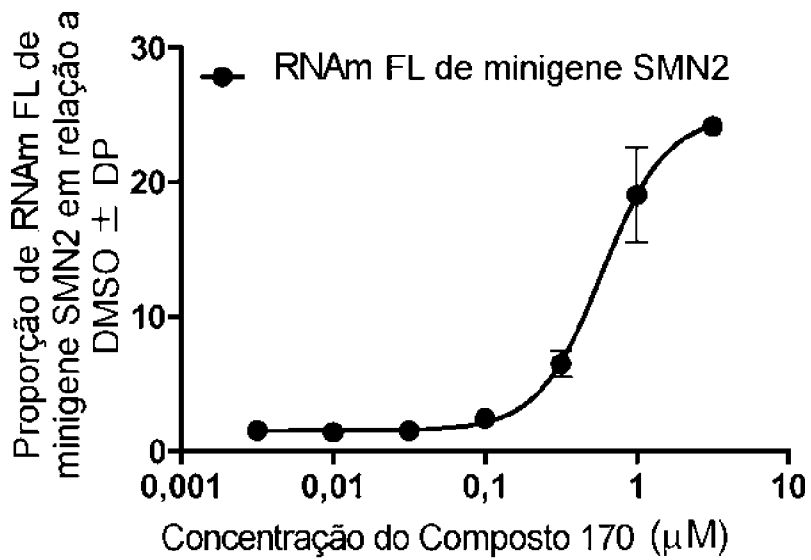


FIGURA 4A

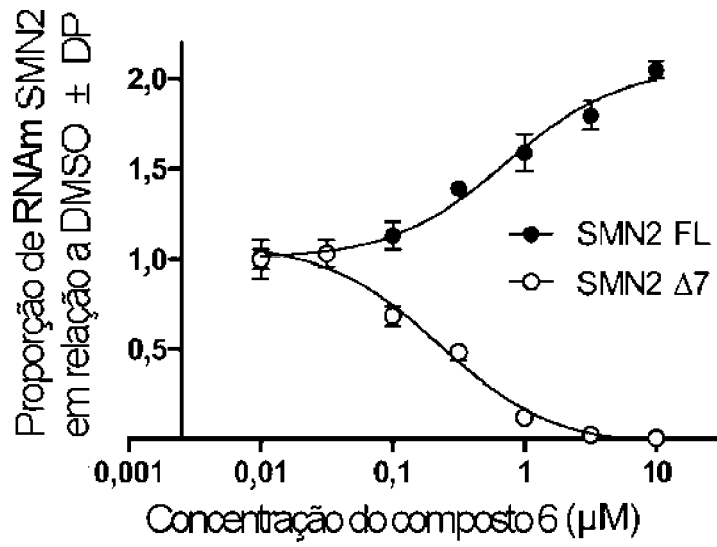


FIGURA 4B

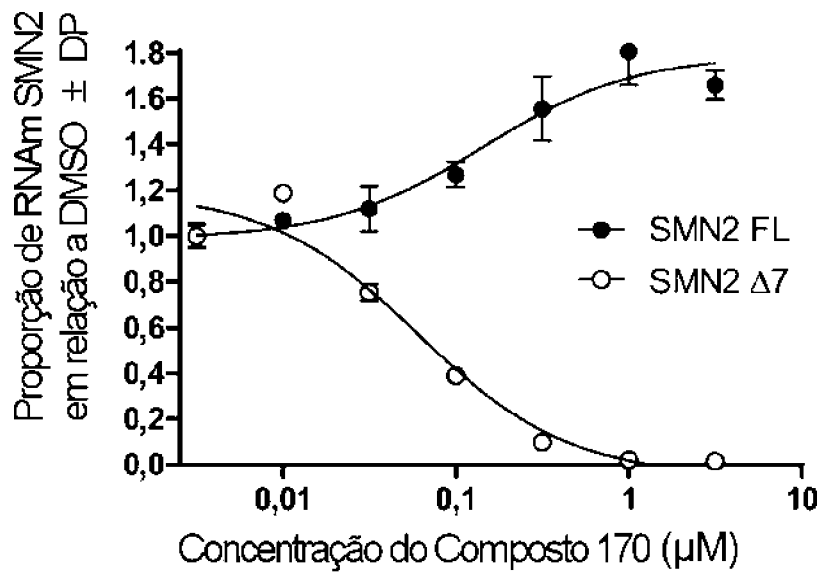


FIGURA 5A

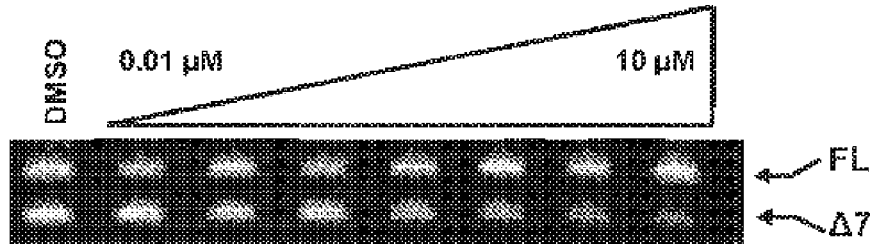


FIGURA 5B

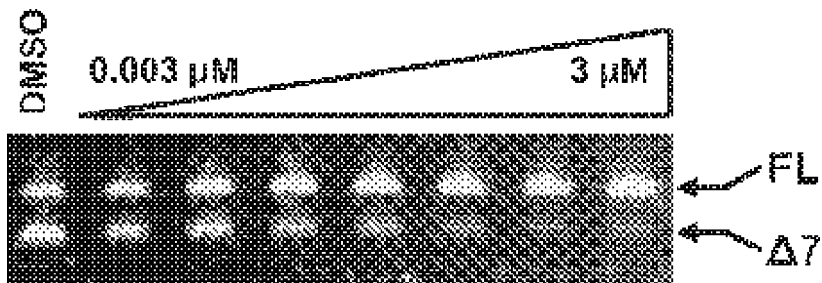


FIGURA 6A

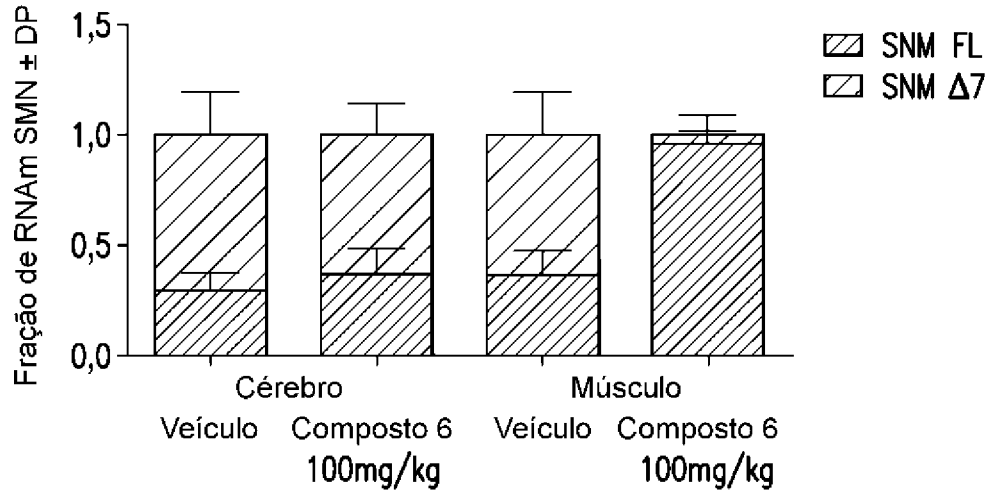


FIGURA 6B

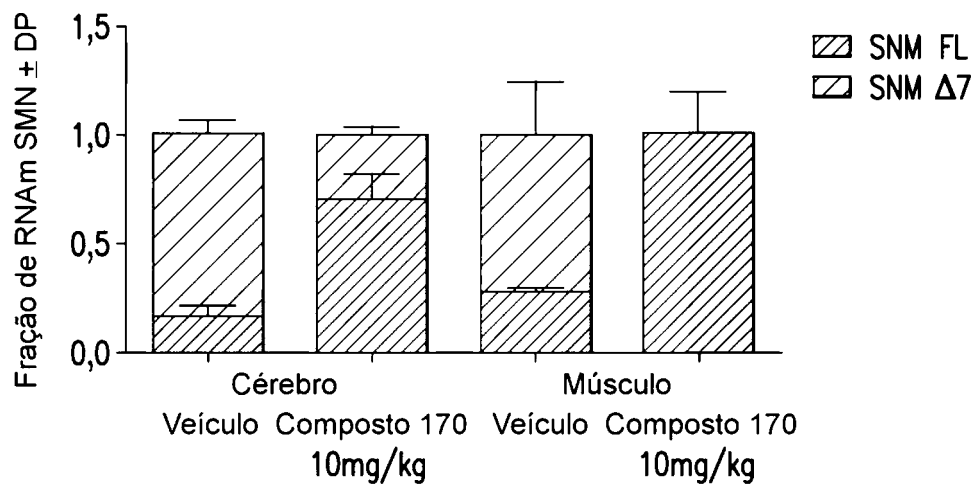


FIGURA 7A

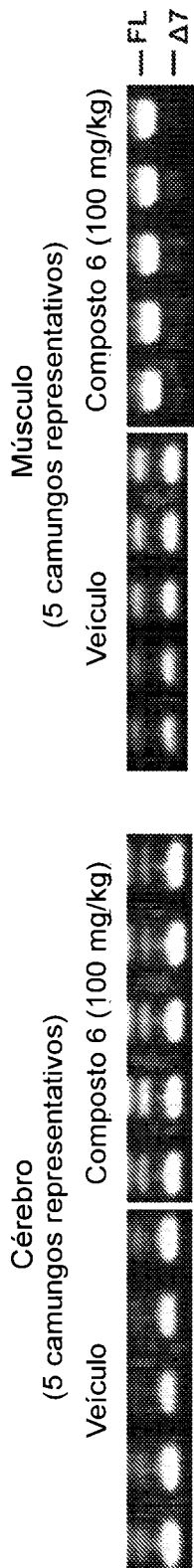


FIGURA 7B

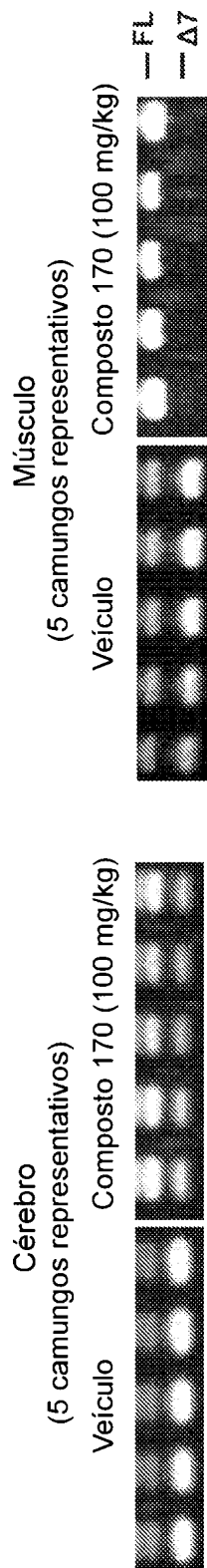


FIGURA 8A

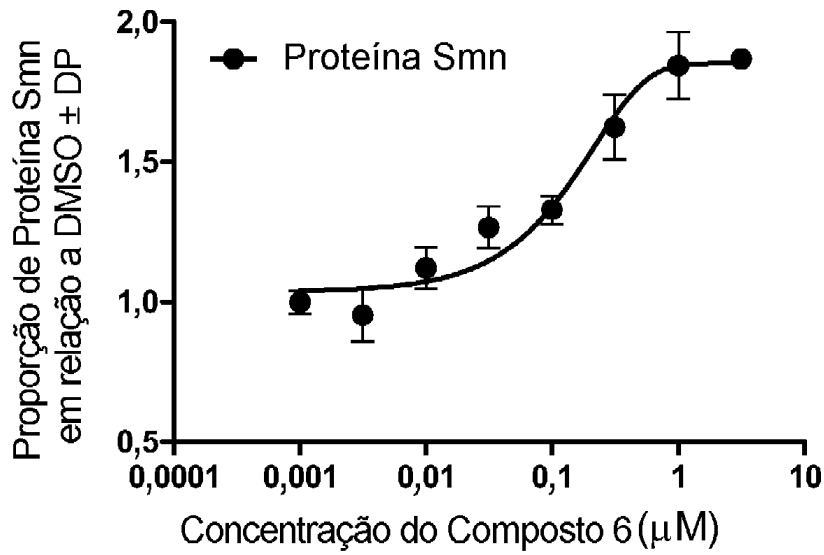


FIGURA 8B

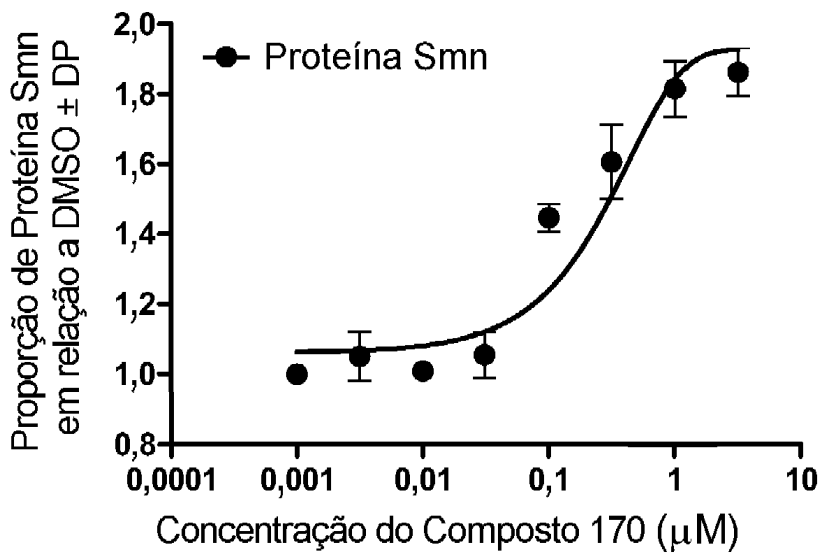


FIGURA 9A

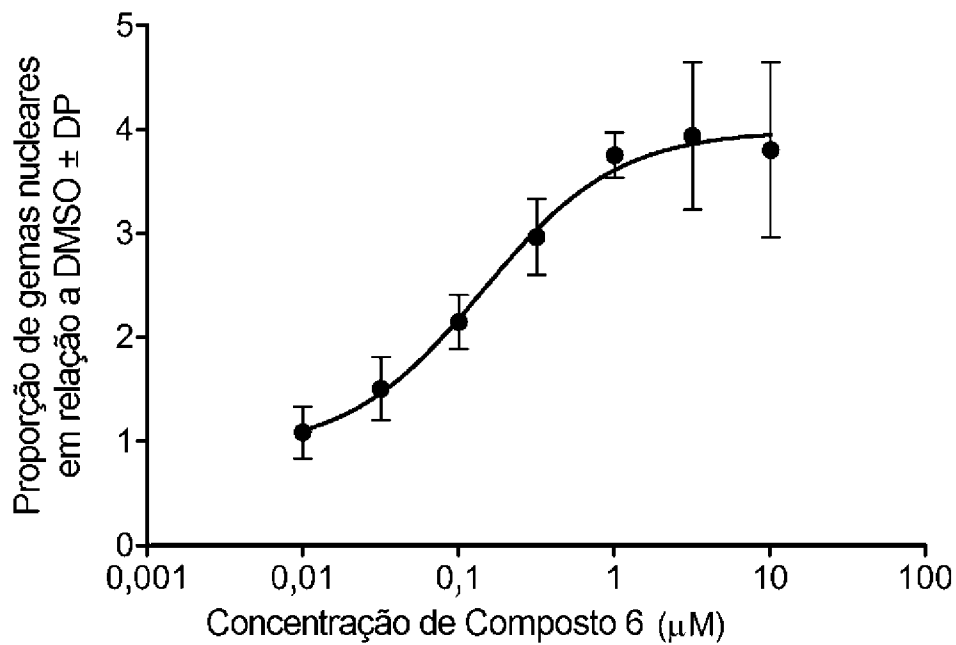


FIGURA 9B

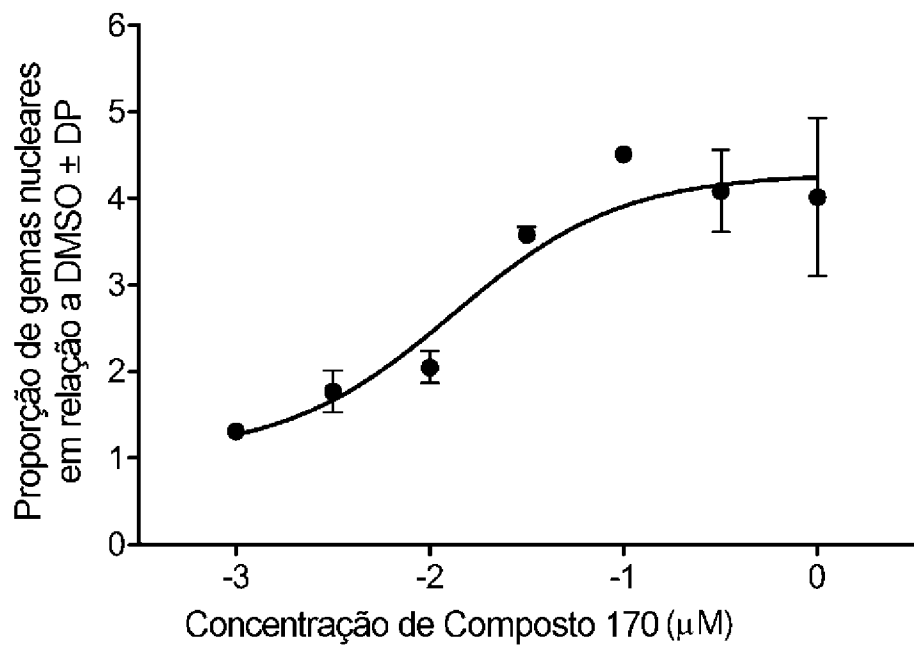


FIGURA 10

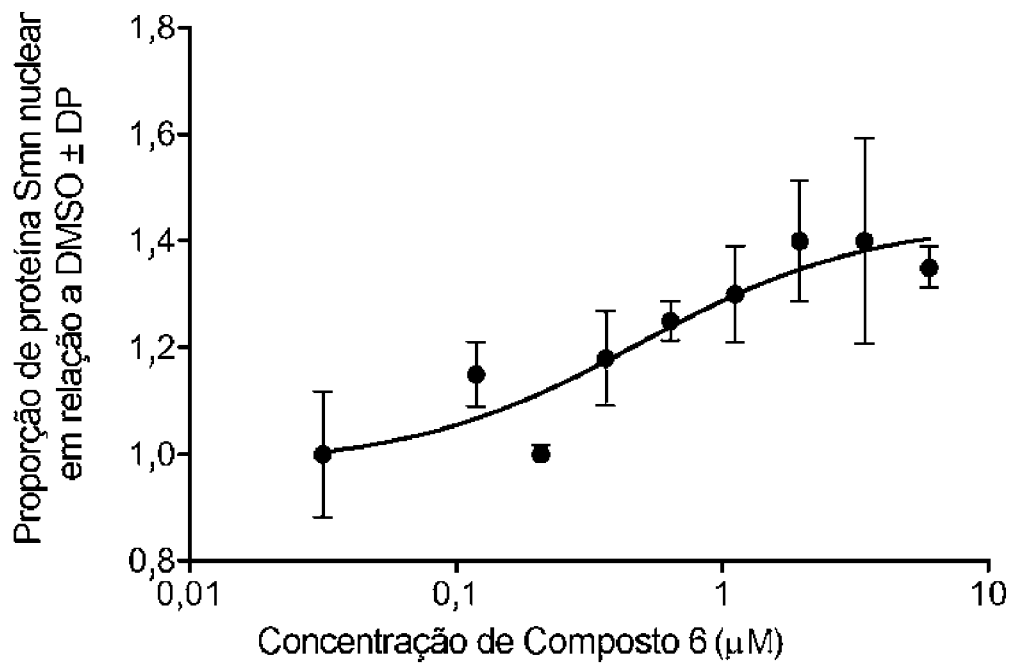


FIGURA 11A

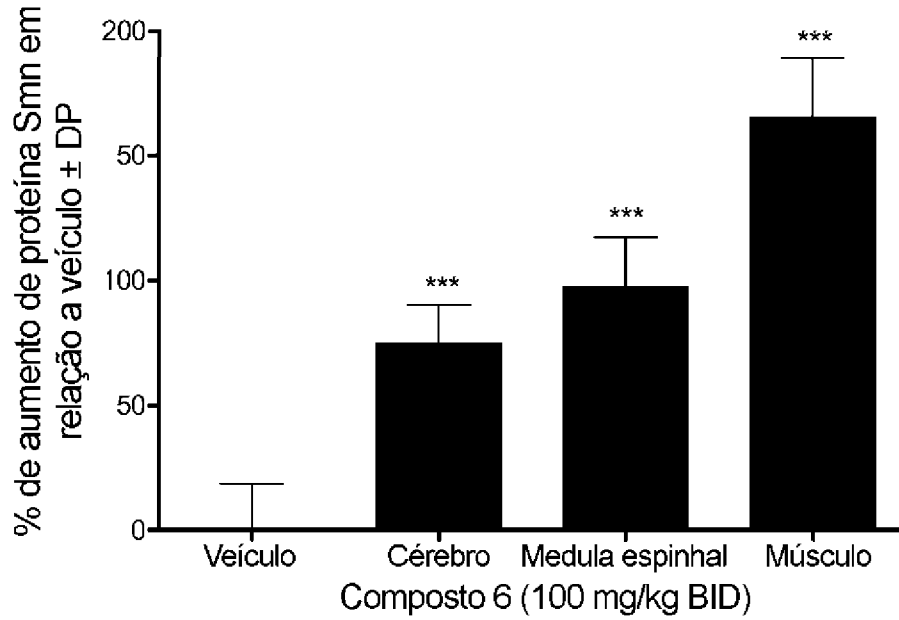


FIGURA 11B

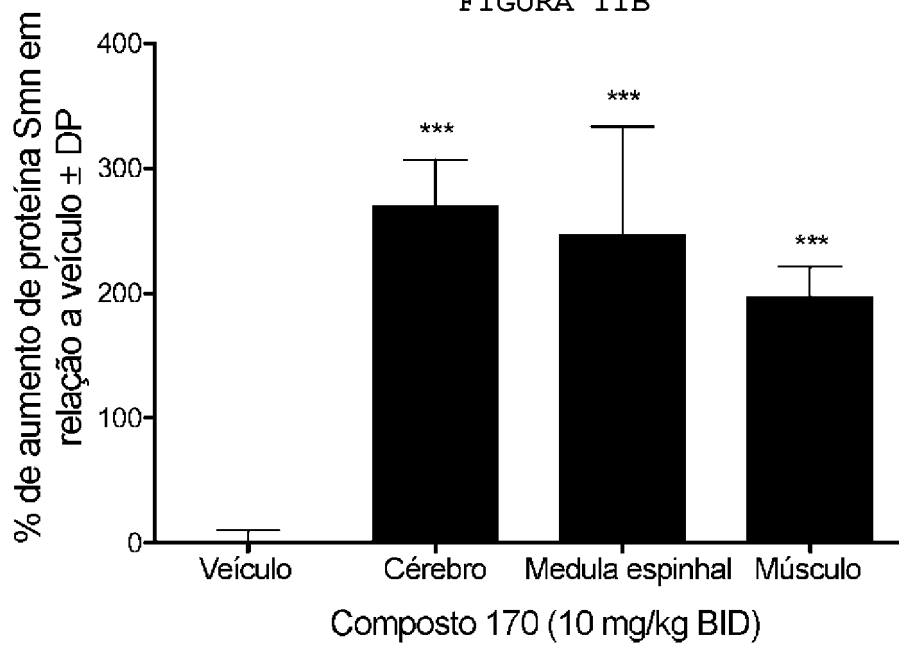


FIGURA 12A

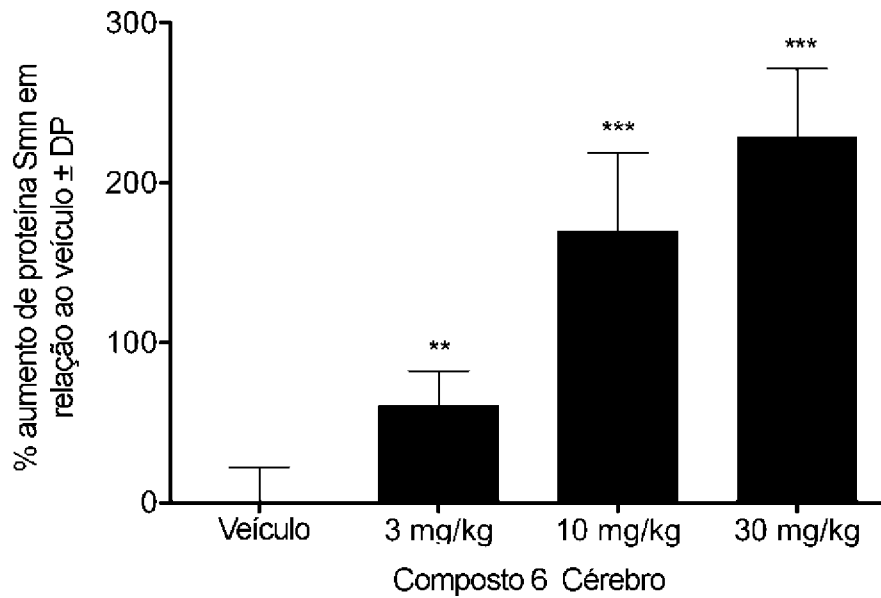


FIGURA 12B

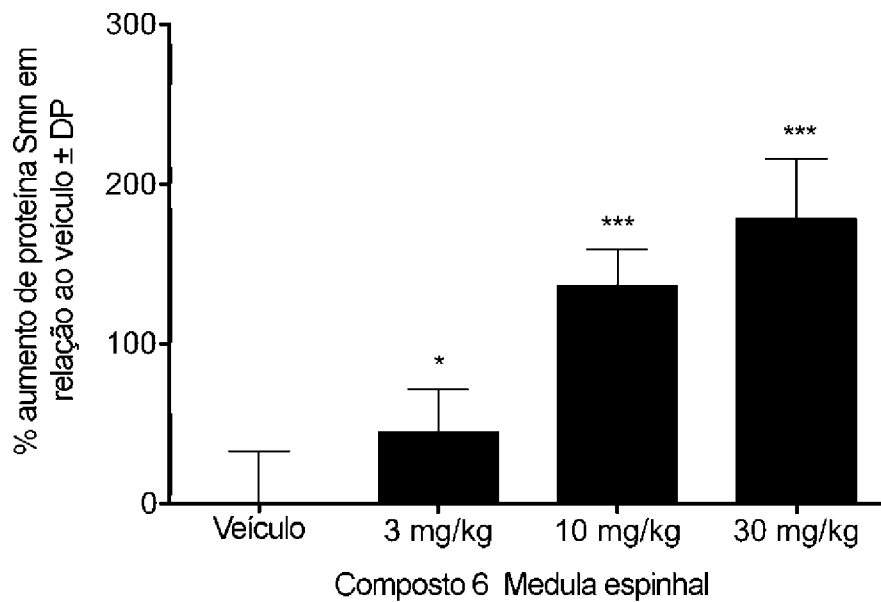


FIGURA 12C

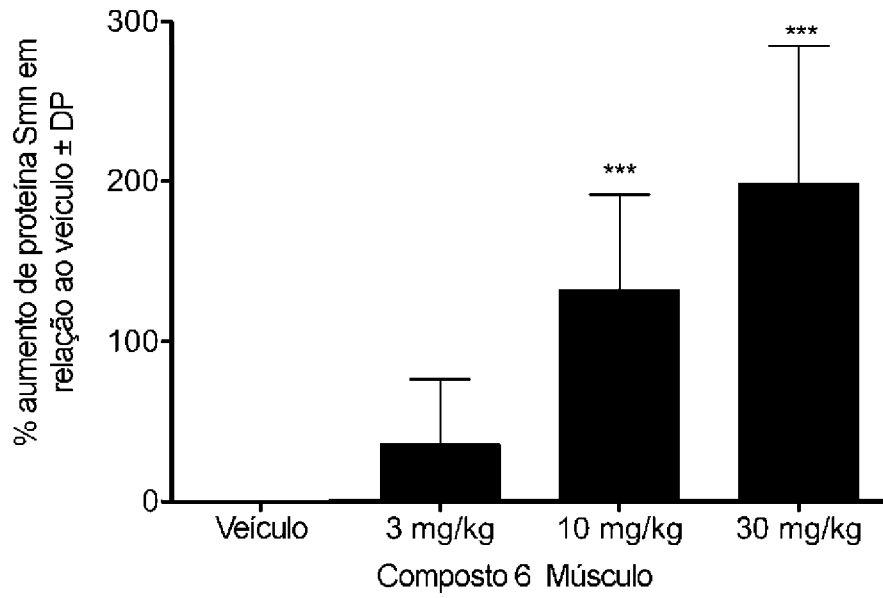


FIGURA 12D

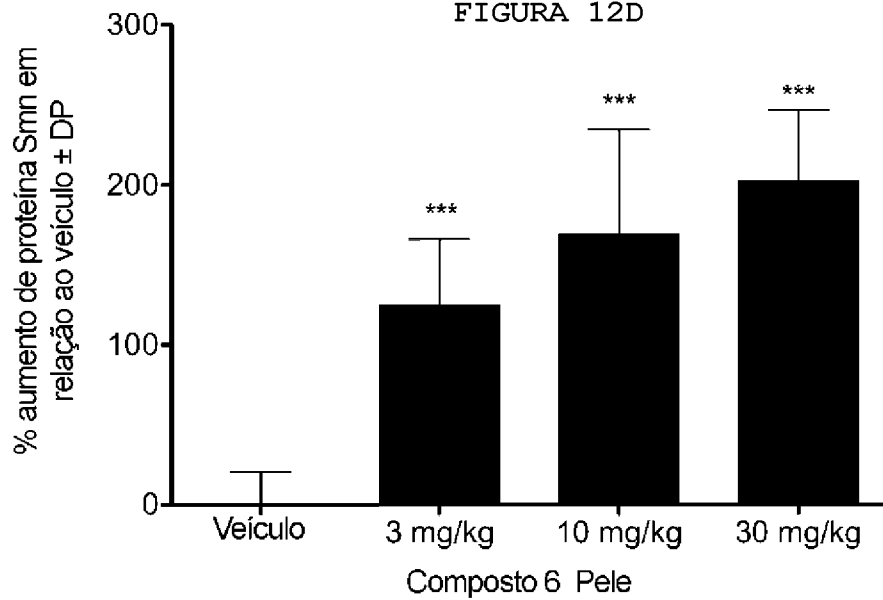


FIGURA 12E

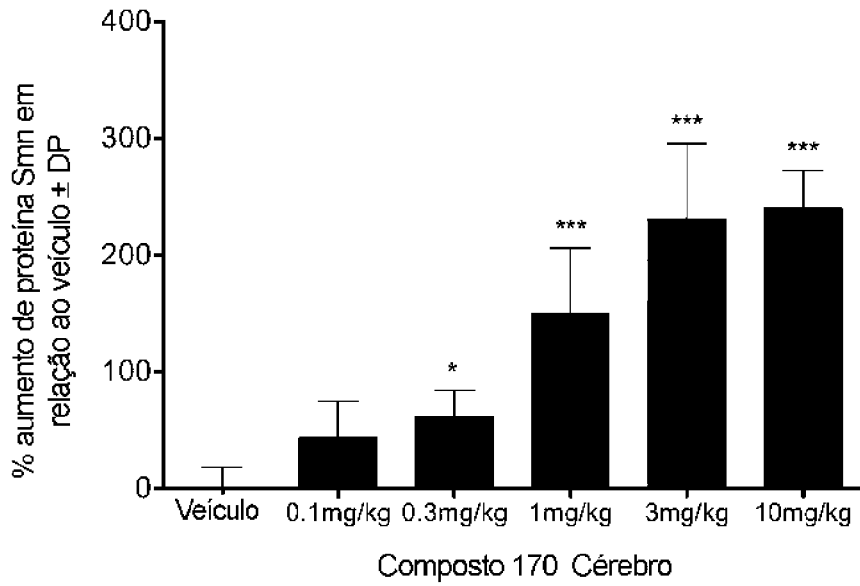


FIGURA 12F

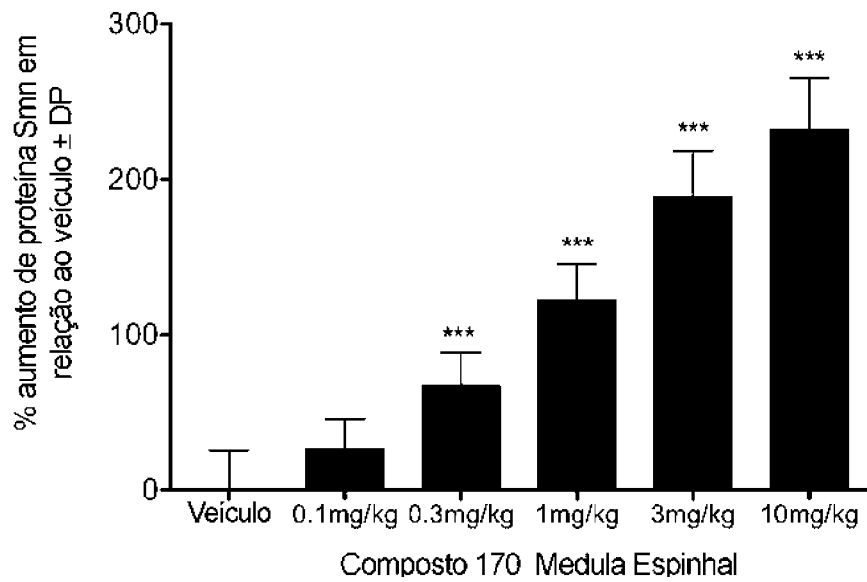


FIGURA 12G

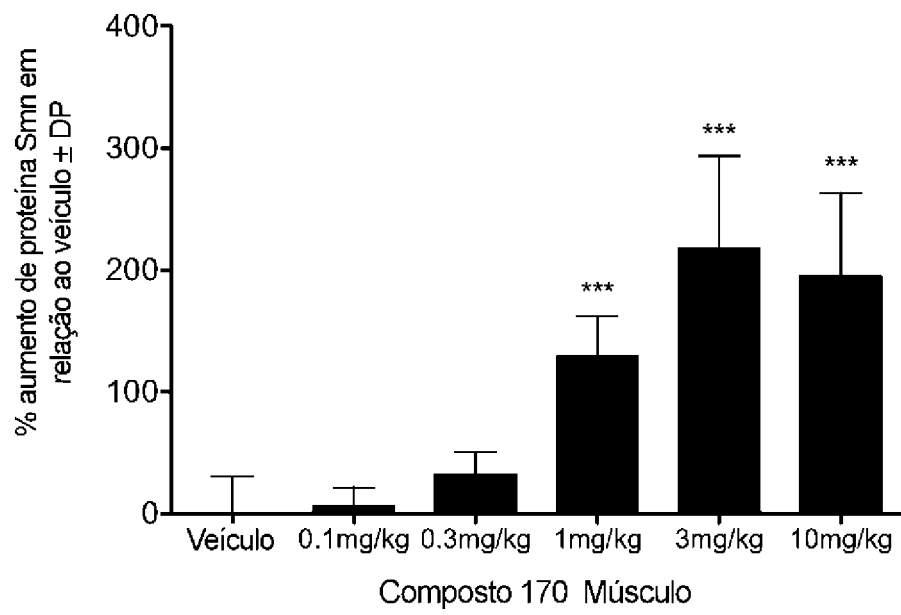


FIGURA 13A

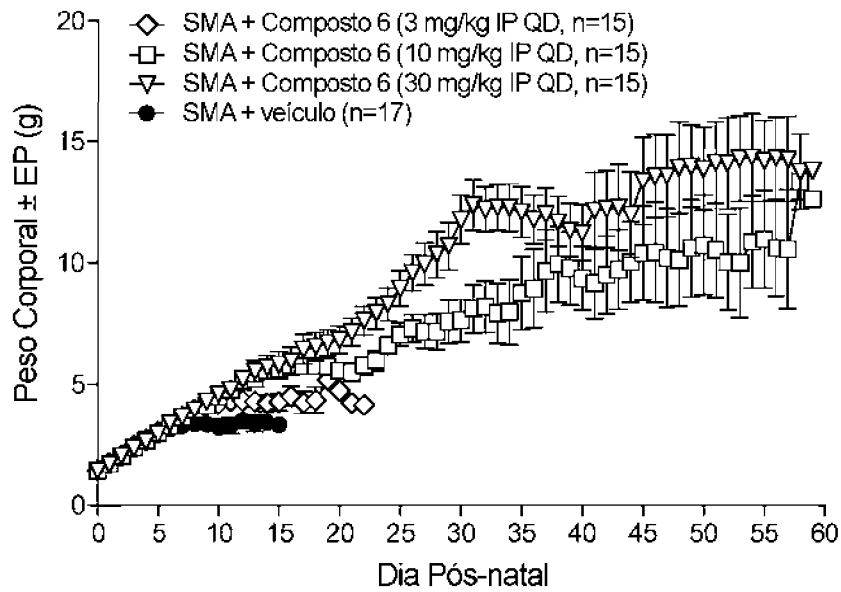


FIGURA 13B

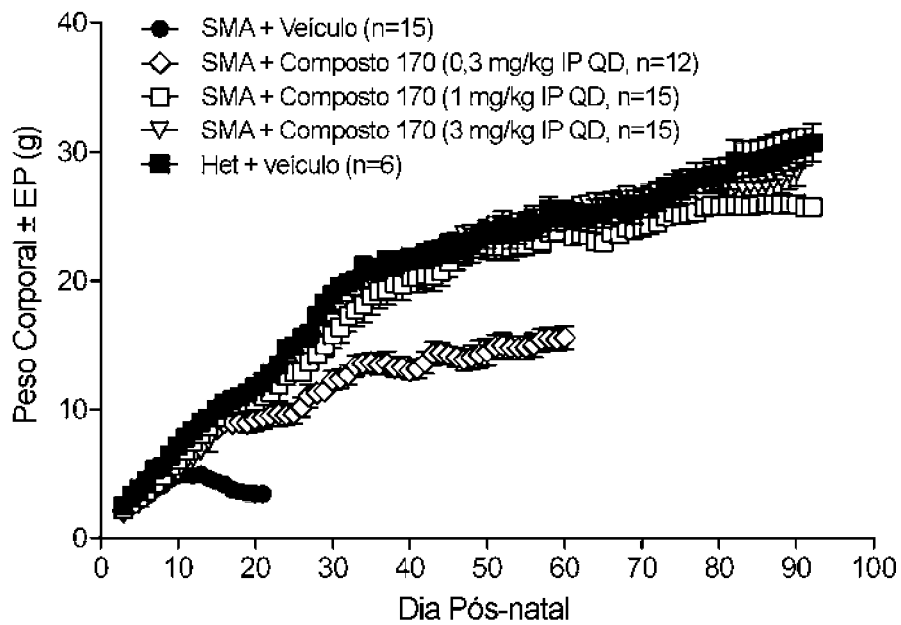


FIGURA 14A

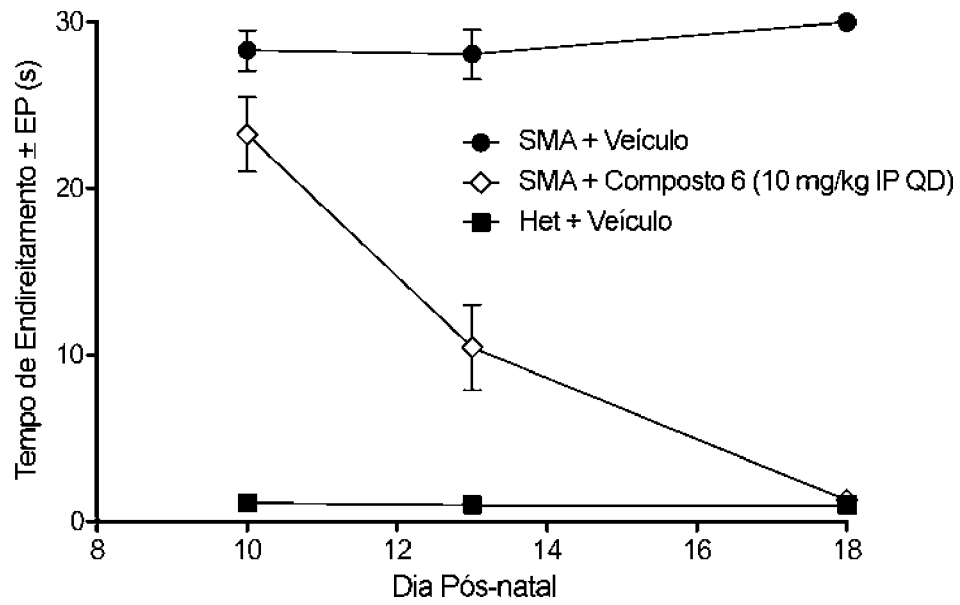


FIGURA 14B

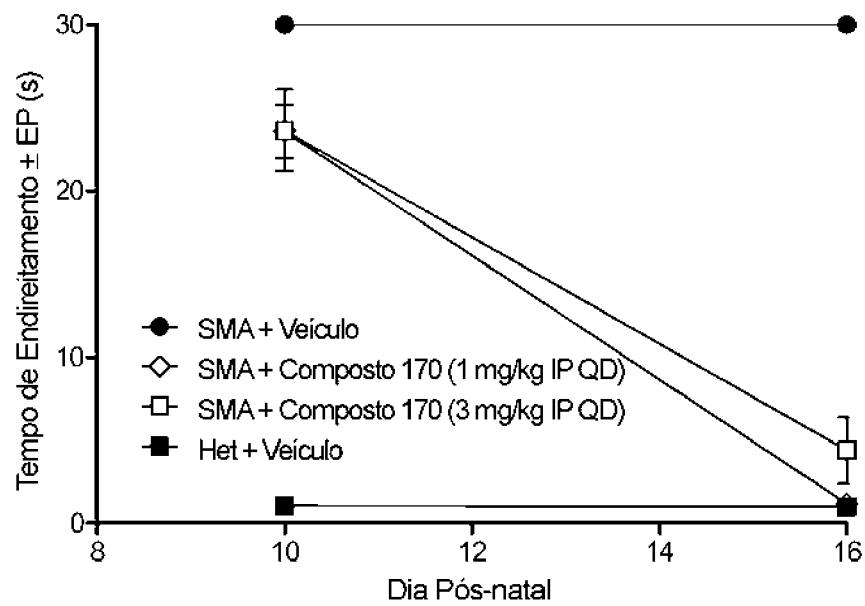


FIGURA 15A

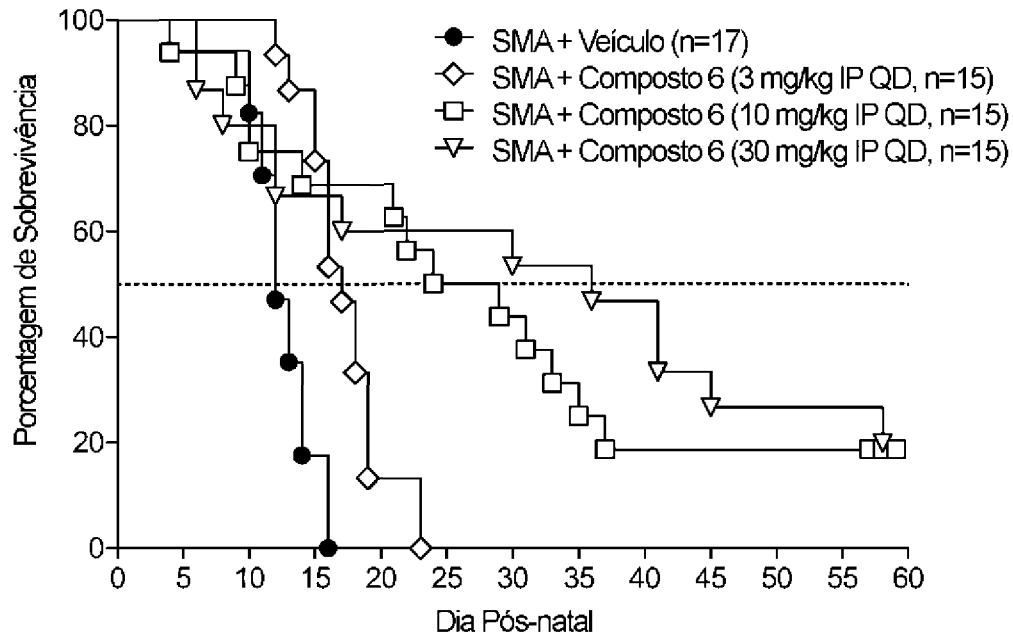


FIGURA 15B

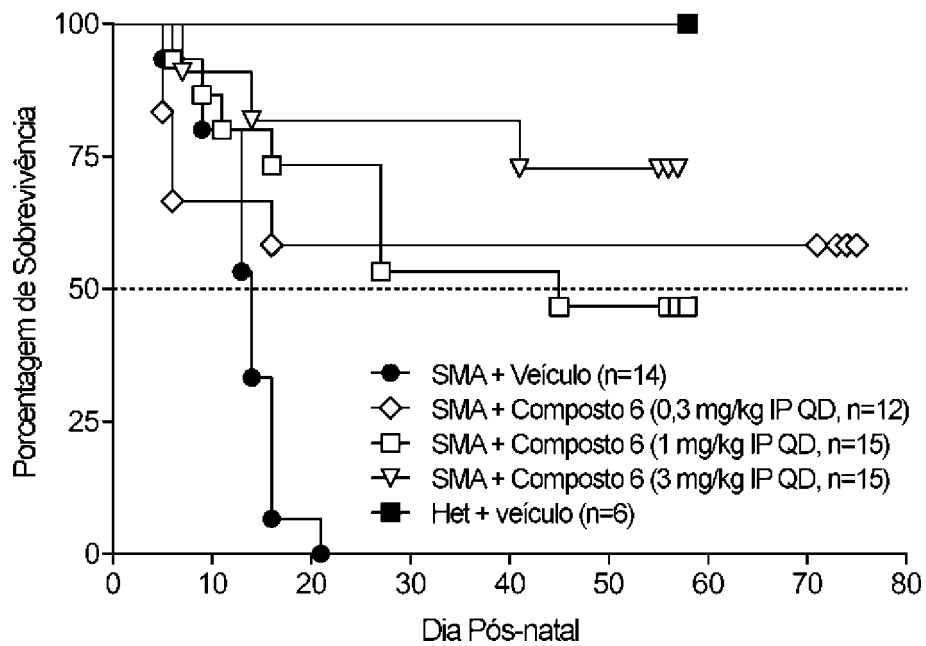


FIGURA 16A

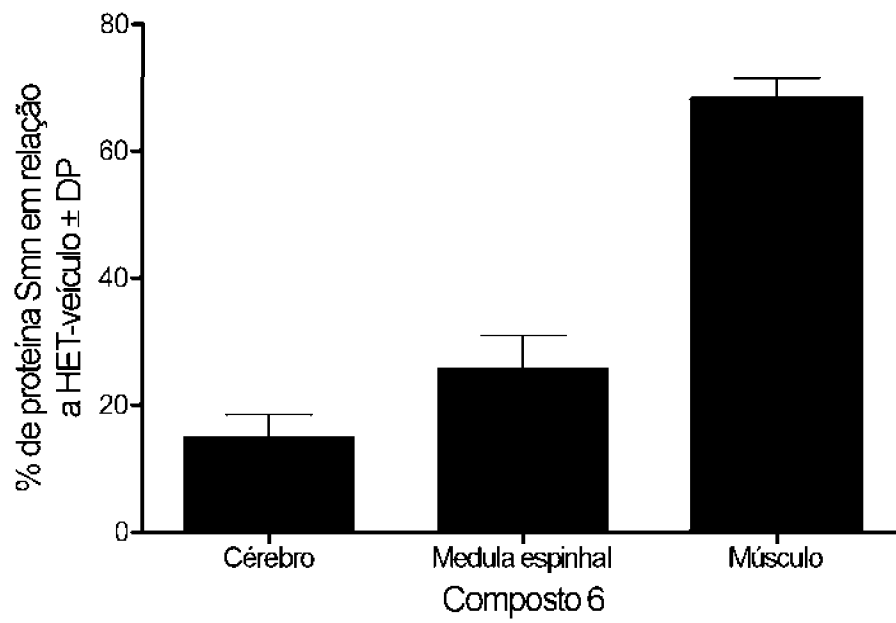


FIGURA 16B

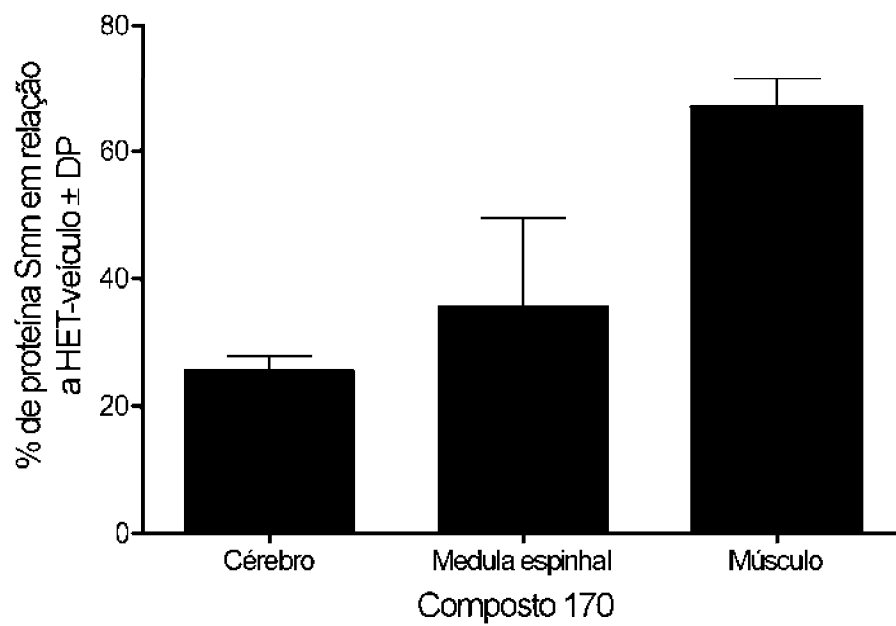


FIGURA 17A

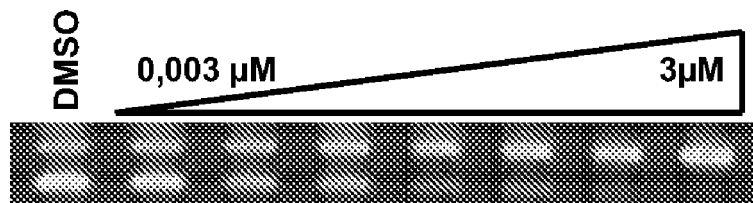


FIGURA 17B

