

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

(21) PI 0808721-0 A2



* B R P I 0 8 0 8 7 2 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 11/03/2008

(43) Data da Publicação: 12/08/2014
(RPI 2275)

(51) Int.Cl.:

C07D 475/02

C07D 487/04

A61P 3/06

A61K 31/519

(54) Título: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR AGONISTAS HM74A E USO DOS COMPOSTOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2007 EP 07104801.1

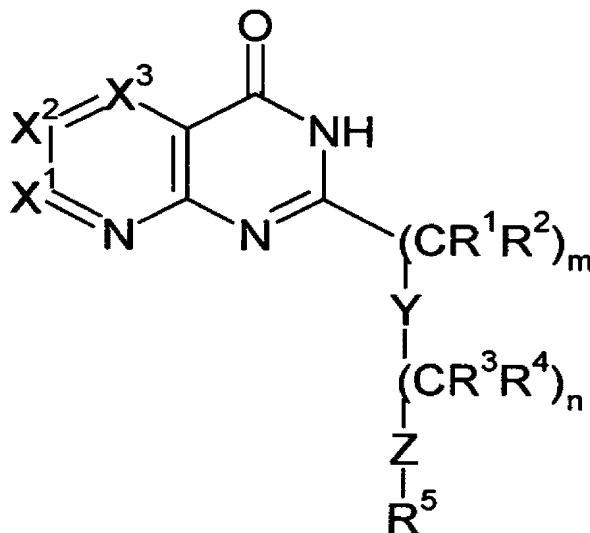
(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): Aurelia Conte, Constantinos G. Panousis, Fabienne Ricklin, HOLGER KUEHNE, Henrietta Dehlow, Jens-Uwe Peters, Nicole A. Kratochwil, Robert Narquizian, Uwe Grether

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados.

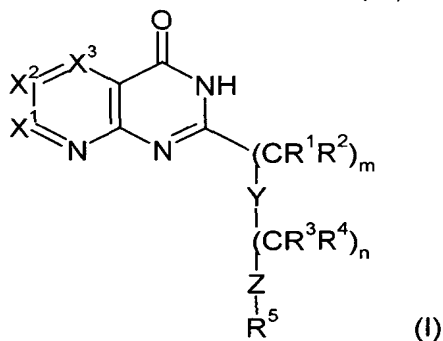
(86) Pedido Internacional: PCT EP2008052846 de 11/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/116742de 02/10/2008



COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATA-
MENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS
POR AGONISTAS HM74A E USO DOS COMPOSTOS

5 Refere-se a presente invenção a derivados de
 aza-piridopirimidinona da fórmula (I)



em que

- X^1 é N ou C(R⁶);
- 10 X^2 é N ou C(R⁷);
- X^3 é N ou C(R⁸); em que pelo menos um de X^1 , X^2 e X^3 é N;
- Y é uma ligação simples, O, N(R⁹)C(O), C(O)NR⁹, N(R⁹)C(O)O, OC(O)NR⁹, N(R⁹)C(O)NR¹⁰, N(R⁹)SO₂ ou
- 15 SO₂N(R⁹);
- Z é uma ligação simples, ou, se n for 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, Y também pode ser O;
- R^1 , R^2 , R^3 e R^4 independentemente uns dos outros são hidrogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoro-
- 20 alquila inferior, ou R^1 e R^2 são ligados entre si para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^1-R^2-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^3 e R^4 são ligados em conjunto para

formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^3-R^4-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;

- 5 R^5 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila este que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcóxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxila inferior, cicloalquila, fluoro-cicloalquila, cicloalquila-óxila, $C(O)OH$, alcóxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcóxila inferior e fluoro-alquila inferior;
- 10
- 15
- 20
- 25 R^6 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcóxila inferior, fluoro-alcóxila inferior ou cicloalquila;
- R^7 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcóxila inferior, fluoro-alcóxila inferior ou cicloalquila;

R^8 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou cicloalquila;

R^9 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior;

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n \geq 1$; com a condição de que se X^1 for CH, X^2 é CH e X^3 é N, $m + n$ não é 1;

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Além disso, a invenção relaciona-se com um processo para a manufatura dos compostos mencionados retro, aos preparados farmacêuticos que contêm tais compostos, bem como ao uso destes compostos para a produção de preparados farmacêuticos.

A enfermidade cardíaca das coronárias (CHD) permanece como a causa principal dos óbitos nos países do ocidente. Nos Estados Unidos, 13,2 milhões ou 4,85% da população é afetada, com 1,2 milhão de ataques novos ou recorrentes e em torno de 500.000 óbitos por ano (American Heart Association, Statistics para 2001). A enfermidade é influenciada por diversos fatores de risco perfeitamente estabelecidos, tais como idade, sexo, lipídios do sangue, pressão sanguínea, fumo, diabetes e índice de massa corpórea (BMI) como um indicador de peso excessivo e obesidade. O The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III define os níveis de plasma elevados de colesterol de li-

poproteínas de baixa densidade (LDL) (LDL-C $\geq$ 160 mg/dl), e baixos níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (HDL-C $\leq$ 40 mg/dl) como fatores de risco independentes para a CHD. Muitos estudos epidemiológicos de probabilidades indicaram que um nível de HDL-C diminuído é um fator de risco independente significativo para doenças do coração, enquanto que níveis de HDL-C aumentados $\geq$ 60 mg/dl ($\geq$ 1,55 mmol) têm uma função protetora contra a CHD.

10 O ácido nicotínico (Niacina), uma vitamina do complexo B, é usado há quase 40 anos como uma droga de diminuição de lipídios com um perfil favorável para todas as classes de lipoproteínas. Numerosos estudos clínicos mostraram os efeitos benéficos da niacina, demonstrando uma redução da doença das artérias coronais e da mortalidade como um todo. A niacina é o mais potente agente atualmente disponível para elevar o HDL. Propôs-se que a modalidade principal de ação da niacina é através da inibição da lipólise no tecido adiposo, tendo como um resultado a redução dos ácidos gordurosos livres (FFA) no plasma e no fígado e, conseqüentemente, a produção diminuída de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), sendo responsável pela redução do colesterol total (TC), triglicérides (TGs), e LDL-C. Devido aos níveis de lipoproteínas ricas em TG diminuídos, ocorre menos modificação das partículas de HDL na ação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), resultando em um metabolismo diminuído da

HDL. Também já se propôs uma inibição direta da apreensão de partículas de AI-HDL (LPAI-HDL) de lipoproteínas pelo fígado, justificando as propriedades de elevação de HDL total da niacina (Jin et al Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17, 2020-2028).

A niacina também é dotada de propriedades anti-diabéticas, anti-trombóticas e antiinflamatórias que contribuem para os efeitos cardioprotetores globais. Através de uma variedade de mecanismos a niacina reduz a trombose, tal como a redução de lipoproteína (a) (Lp(a)) que é um potente inibidor da atividade fibrinolítica, e constitui a única droga atualmente aprovada que reduz efetivamente os níveis de soro de Lp(a) (Carlson et al J Intern Med 1989, 17, 2020-8). A inflamação é um componente da maior importância da aterosclerose, que conduz à renovação de macrófagos que promovem o desenvolvimento de placa e diminuição de estabilidade de placa, aumentando assim o risco cardiovascular. Foi sugerido que a niacina é dotada de propriedades antiinflamatórias, tais como a redução de níveis de proteína C-reativa (CRP) (Grundy et al Arch Intern Med 2002, 162, 1568-76). Diversos estudos de perspectivas estabeleceram uma correlação forte e direta entre o risco cardiovascular e os níveis de CRP, uma medida de inflamação vascular. O uso extenso de niacina foi dificultado por efeitos colaterais, principalmente a vermelhidão cutânea intensa.

O HM74A/HM74, um receptor acoplado por proteína G (GPCR), foi identificado como um receptor para niacina e proposto como o mediador dos efeitos de niacina (Wise *et al.* J Biol Chem. 2003, 278 (11) 9869-9874 and Soga *et al* Biochem Biophys Res Commun 2003 303 (1) 364-369). Em corroboração, a supressão do PUMA-G (ortólogo de HM74A) em camundongos anulou os efeitos da niacina na redução de ácidos graxos e triglicerídeos isentos de plasma (Tunaru *et al* Nature Medicine 2003, (3) 352-255).

Os novos compostos da presente invenção superam os compostos conhecidos na técnica, uma vez que eles ligam-se ao HM74A e ativam o mesmo. Os compostos da presente invenção são seletivos para HM74A, pelo que se entende que eles exibem maior afinidade para o HM74A do que para o HM74. Espera-se que os compostos da presente invenção sejam dotados um potencial terapêutico aumentado e exibam efeitos colaterais reduzidos em comparação com o ácido nicotínico. Os compostos da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A. Exemplos de tais enfermidades são níveis de lipídios e colesterol aumentados, particularmente dislipidemia, colesterol de baixo HDL, enfermidades ateroscleróticas, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, particularmente diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica;

doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, septicemia, doenças inflamatórias (tais como, por exemplo, colite, pancreatite, colestase/fibrose do fígado, e enfermidades que têm um componente inflamatório tal como, por exemplo, doença de Alzheimer ou função cognitiva prejudicada/capaz de ser melhorada).

A não ser que de outro modo indicado, as definições seguintes são estabelecidas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos usados para descrever a invenção neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é usado para significar um grupo que consiste de um a sete, de preferência de um a quatro átomos de carbono.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com o flúor, cloro e bromo sendo os preferidos.

O termo "alquila", exclusivamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente, de cadeia normal ou ramificada, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente, de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono. Os grupos de alquila inferior tais como descritos adiante constituem os grupos de alquila preferidos.

O termo "alquila inferior", exclusivamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a sete átomos de carbono, preferentemente, de um

a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila e semelhantes.

5 O termo "fluoro-alquila inferior" refere-se a grupos de alquila inferior que são mono- ou múltiplemente substituídos com flúor. Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior compreendem, por exemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

10 O termo "alquenila", exclusivamente ou em combinação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 20, preferentemente, de até 16 átomos de carbono. O termo "alquenila inferior" refere-se a um resíduo de hidrocarboneto de ca-
15 deia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 7, preferentemente, até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, 2-propenila.

 O termo "alquinila", exclusivamente ou em com-
20 binação com outros grupos, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 20, preferentemente, até 16 átomos de carbono. O termo "alquinila inferior" refere-se a um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal
25 ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 7, preferentemente, até 4 átomos de carbono, tal como, por exemplo, 2-propinila.

O termo "amino", individualmente ou em combinação, significa um grupo amino primário, secundário ou terciário ligado por meio do átomo de nitrogênio, com o grupo amino secundário carreador de um substituinte de
5 alquila ou cicloalquila e o grupo amino terciário portador de dois substituintes de alquila ou cicloalquila similares ou diferentes formando em conjunto um anel, tal como, por exemplo, -NH_2 , metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-
10 il ou piperidino e assim por diante, preferentemente amino primário, dimetilamino e dietilamino, e com particularidade dimetilamino.

O termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente, de 3 a 7 átomos de carbono, com maior
15 preferência de 3 a 6 átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou cicloexila.

O termo "fluoro-cicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila tal como definido anteriormente, que
20 é mono- ou multiplamente substituído com flúor, preferentemente com de 1 a 4 flúor. Exemplos de fluoro-cicloalquila são por exemplo, 2-fluorociclopropila, 2,2-difluorociclopropila, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropila, 3-fluorociclobutila, 3,3-difluorociclobutila, ou 3,3-difluorociclopentila.
25

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo $\text{R}'\text{-O-}$, em que R' é um alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo $\text{R}'\text{-O-}$, em que R' é um alquila inferior.

O termo "fluoro-alcoxila inferior" refere-se ao grupo $R''-O-$, em que R'' é fluoro-alquila inferior. Exemplos de grupos de fluoro-alcoxila inferior são, por exemplo, CFH_2-O , CF_2H-O , CF_3-O , CF_3CH_2-O , $CF_3(CH_2)_2-O$,
 5 $(CF_3)_2CH-O$, e CF_2H-CF_2-O .

O termo "arila", exclusivamente ou em combinação, refere-se ao grupo de fenila ou naftila, preferentemente, o grupo fenila, que pode ser opcionalmente substituído por de 1 a 5 , preferentemente de 1 a 3
 10 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, aquila inferior, fluoro-alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, cicloalquila, casboxila, hidroxila, amino, NO_2 , carboxila-
 15 alquila inferior, carbonila alquila inferior, carbonila alcoxila inferior, alcoxila inferior-carbonila-alquila inferior, $H_2NC(O)$, $(H, alquila inferior)NC(O)$, $(alquila inferior)_2NC(O)$, $H_2NC(O)-alquila inferior$, $(H, alquila inferior)NC(O)-alquila inferior$,
 20 $(alquila inferior)_2NC(O)-alquila inferior$, fluoro-alquila inferior, $H_2N-alquila inferior$, $(H, alquila inferior)N-alquila inferior$, $(alquila inferior)_2N-alquila inferior$, alquila inferior- SO_2 , alquila inferior- SO_2O , alquila inferior- SO_2-NH alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, H_2NSO_2 ,
 25 $(H, alquila inferior)NSO_2$, $(alquila inferior)_2NSO_2$, ciano, cicloalquila, alcoxila inferior-alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, fenila, fenilo-xila e dioxo-alquileno inferior (formando um grupo de

benzodioxila). Susbtituíntes preferidos podem ser, por exemplo, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alco- xila inferior e fluoro alquila inferior. Além disso, grupos de arila podem ser preferentemente substituídos
5 tais como descritos na descrição e nas reivindicações adiante mais adiante.

O termo "heteroaril" refere-se a um anel mono- cíclico aromático de 5 a 6 elementos ou anel bicíclico de 9 a 10 elementos que podem compreender 1, 2 ou 3 á-
10 tomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, tais como furila, piridinila, piridazini- la, pirimidinila, pirazinila, tienila, isoxazolila, o- xazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila, pirazo- lila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila,
15 1,2,3-tiadiazolila, benzoimidazolila, indolila, indazo- lila, benzoisotiazolila, benzoxazolila, benzoisoxazoli- la e quinolinila. Grupos heteroarila preferidos são piridinila, oxazolila e triazolila, com particularidade piridinila. Um grupo de heteroarila pode ter opcional-
20 mente um padrão de substituição tal como descrito ante- riormente em conexão com o termo "arila". Além disso, grupos heteroarila podem ser preferentemente substituí- dos tais como descritos no relatório e nas reivindica- ções mais adiante.

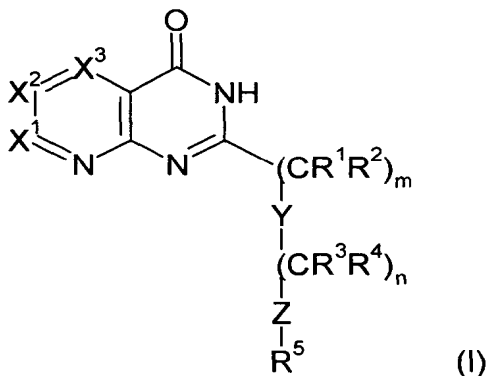
25 O termo "ésteres farmacêuticamente aceitáveis" abrange derivados dos compostos da fórmula (I), em que um grupo carboxila foi convertido para um éster. Al- quila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila

inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono- ou di-alquila inferior-amino-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazino-alquila inferior, 5 or, alquila inferior-piperazino-alquila inferior e ésteres de aralquila são exemplos de ésteres adequados. Os ésteres de metila, etila, propila, butila e benzila constituem os ésteres preferidos. Os ésteres de metila e etila são especialmente preferidos. O termo "ésteres 10 farmacêuticamente aceitáveis" abrange, além disso, compostos da fórmula (I) em que grupos hidroxila foram convertidos para os correspondentes ésteres com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido 15 fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros assemelhados, os quais são não tóxicos para os organismos vivos.

Os compostos da fórmula (I) podem formar sais 20 de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de tais sais farmacêuticamente aceitáveis compreendem os sais dos compostos da fórmula (I) com ácidos minerais fisiologicamente compatíveis, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso ou ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido metanosulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, 25 ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido

succínico ou ácido salicílico. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a esses sais. Os compostos da fórmula (I) podem formar ainda sais com bases. Exemplos de tais sais compreendem sais alcalinos, alcalino-terrosos e sais de amônio, tais como por exemplo, Na-, K-, Ca- e sal de trimetilamônio. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" também se refere a esses sais. Dá-se preferência aos sais que são obtidos pela adição de um ácido.

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



em que

X^1 é N ou $\text{C}(\text{R}^6)$;

X^2 é N ou $\text{C}(\text{R}^7)$;

X^3 é N ou $\text{C}(\text{R}^8)$; em que pelo menos um de X^1 , X^2 e X^3 é N;

Y é uma ligação simples, O, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$, $\text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^9)$;

Z é uma ligação simples, ou, se n for 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, Y também pode ser O;

- R^1 , R^2 , R^3 e R^4 independentemente uns dos outros são hidrogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R^1 e R^2 são ligados entre si para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^1-R^2-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^3 e R^4 são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^3-R^4-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;
- 10 R^5 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior,
- 15 fluoro-alcoxila inferior, cicloalquila, fluoro-cicloalquila, cicloalquila-oxila, $C(O)OH$, alcoxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$,
- 20 alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de
- 25 halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alquila inferior;

- R⁶ é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou cicloalquila;
- 5 R⁷ é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou cicloalquila;
- R⁸ é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou cicloalquila;
- 10 R⁹ e R¹⁰ independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior;
- m é 0, 1, 2 ou 3;
- n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;
- em que $m + n \geq 1$; com a condição de que se X¹ for CH,
- 15 X² é CH e X³ é N, $m + n$ não é 1;
- e os seus sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (I) são individualmente preferidos e os seus sais fisiologicamente aceitáveis e os seus ésteres farmaceuticamente aceitáveis são individualmente preferidos, com os compostos da fórmula (I)

20 sendo particularmente preferidos.

Os compostos da fórmula (I) podem ter um ou mais átomos C assimétricos e podem, portanto, existir como uma mistura enantiomérica, mistura diastereomérica

25 ou como compostos opticamente puros.

Compostos preferidos da fórmula (I) de acordo com a presente invenção são aqueles em que apenas um de X¹, X² e X³ é N. Preferentemente, X¹ é N. Além disso,

prefere-se que X^3 seja N. Além disso, prefere-se que X^2 seja $C(R^7)$ e R^7 seja tal como definido anteriormente.

Os compostos preferidos da fórmula (I) tais como descritos anteriormente são aqueles em que Y é uma
 5 ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$ ou $N(R^9)SO_2$, e R^9 é tal como definido anteriormente. Preferentemente, Y é O ou $N(R^9)C(O)O$, e R^9 é tal como definido anteriormente. Além disso, prefere-se que Z seja uma ligação
 10 e Z respectivamente, constitui individualmente uma concretização preferida. Os grupos "Y" estão no seu lado esquerdo ligados à metade $(CR^1R^2)_m$ e no seu lado direito à metade $(CR^3R^4)_n$.

Outra concretização preferida da presente invenção relaciona-se com compostos da fórmula (I), em
 15 que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são hidrogênio.

Em outra concretização preferida da presente invenção, R^5 é fenila ou naftila, fenila ou naftila esse que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substitui-
 20 intes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior e alcoxila inferior. Preferentemente, R^5 é fenila que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 halogênios. Com maior preferência, R^5 é fenila, 3-cloro-fenila, 2,5-difluoro-
 25 fenila ou 3-cloro-4-fluoro-fenila.

Outros compostos preferidos tais como definidos anteriormente compreendem aqueles em que R^6 é hidrogênio. Preferentemente, R^7 é hidrogênio, halogênio ou al-

quila inferior. Prefere-se além disso que R^7 seja hidrogênio ou halogênio. Com maior preferência R^7 é hidrogênio ou cloro. Além disso, prefere-se que R^8 seja compreendido por hidrogênio. São igualmente preferidos
 5 os compostos em que R^9 e R^{10} também compreendem hidrogênio.

Prefere-se que m seja 1, 2 ou 3. Com maior preferência, m é 1. Além disso, prefere-se que n seja 0, 1, 2 ou 3. Com maior preferência, n é 1 ou 2. Cada um
 10 dos valores individuais dados anteriormente para m e para n , respectivamente, constitui individualmente uma concretização preferida da presente invenção, também em combinação com qualquer uma das outras concretizações preferidas.

15 Com particularidade, os compostos preferidos são os compostos da fórmula (I) descritos nos exemplos como compostos individuais, bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, da mesma forma que os seus ésteres farmacologicamente aceitáveis. Os substituintes
 20 preferidos são aqueles dos exemplos específicos apresentados adiante.

Os compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:
 2-(4-Fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,
 25 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,

- 2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
- 5 3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5-ona,
- 10 2-(2-Naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pteridin-4-ona,
- Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilametil)-carbâmico,
- 7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 15 7-(2-Naphthalen-2-ila-etoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 20 7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 7-(3-Metoxi-fenoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- N-(5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilametil)-3-fenil-propionamida,
- 25 Éster benzílico de ácido (5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilametil)-carbâmico,
- 4-Metil-N-[2-(5-oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-

c]piridazin-7-ila)-etil]-benzenossulfonamida,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-
 ilametil)-3-fenil-propionamida,
 Éster benzílico de ácido [2-(4-oxo-3,4-diidro-
 5 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ila)-etil]-carbâmico,
 (4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilametil)-
 amida de ácido 2-fenil-etanossulfônico,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pteridin-4-ona,
 2-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-
 10 ilmetil)-acetamida,
 4-Metil-N-[2-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ila)-etil]-
 benzenossulfonamida,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilametil)-3-fenil-
 propionamida, e
 15 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-
 pteridin-4-ona,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos particularmente preferidos da fórmula
 (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que con-
 20 siste de
 2-(4-Fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-
 ona,
 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirimido[4,5-
 25 d]pirimidin-4-ona,
 2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-

- 4-ona,
3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-
pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-
5 c]piridazin-5-ona,
7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[5,4-
e][1,2,4]triazin-5-ona,
2-(2-Naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pteridin-4-ona,
Éster benzílico de ácido (4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-
10 ilametil)-carbâmico,
7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-
pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona, e
7-(2-Naftalen-2-il-etoximetil)-6H-pirimido[4,5-
c]piridazin-5-ona,
15 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

- Mais particularmente os compostos preferidos da
fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo
que consiste de
2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-
20 ona,
3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-
pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-
c]piridazin-5-ona,
25 Éster benzílico de ácido (4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-
ilametil)-carbâmico, e
7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-
pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Outros compostos particularmente preferidos da fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de

- 5 7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 Éter benzílico de ácido (5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilametil)-carbâmico,
 10 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilametil)-3-fenil-propionamida,
 (4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilametil)-amida de ácido 2-fenil-etanossulfônico,
 15 7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazina, e
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

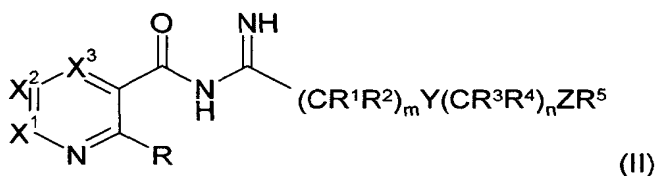
- Outros compostos particularmente de maior preferência da fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de

- Éster benzílico de ácido (5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilametil)-carbâmico,
 7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazina, e
 25 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Será apreciado que os compostos da fórmula ge-

ral (I) nesta invenção podem ser derivados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*.

- 5 A invenção refere-se ainda a um processo para a manufatura de compostos da fórmula (I) tais como definidos anteriormente, processo este que compreende converter um composto da fórmula (II)



- 10 por intermédio de uma condensação intramolecular para o composto da fórmula (I), em que R é F ou Cl, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, Y, Z, m e n são tais como definidos anteriormente.

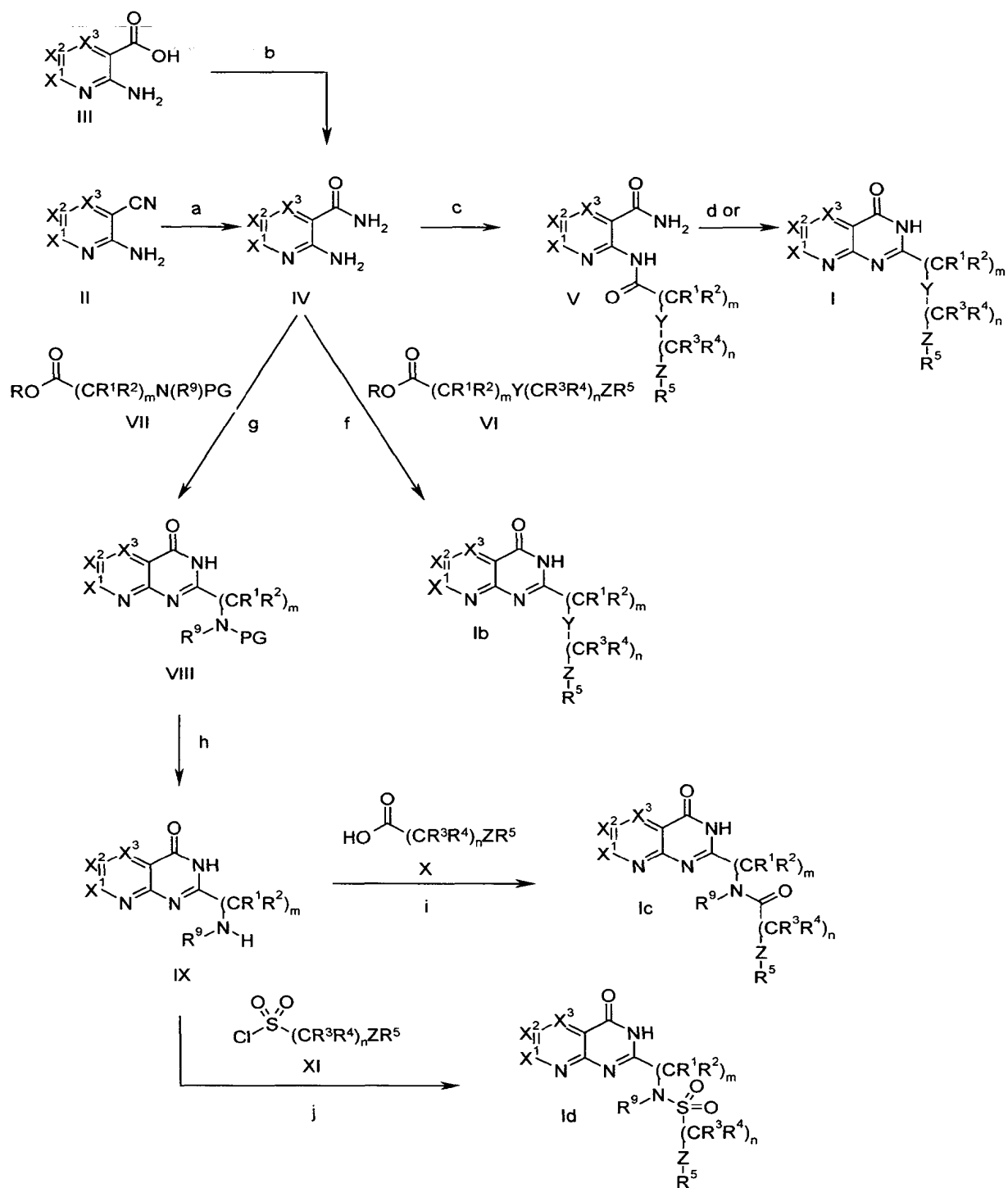
- A conversão do composto da fórmula (II) para o
- 15 composto da fórmula (I) por intermédio de uma condensação intramolecular pode ser realizada convenientemente por método conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, por tratamento com uma base, tal como terc-butilato de potássio ou carbonato de potássio em um
- 20 solvente tal como DMSO ou DMF sob temperaturas elevadas até refluxo, para proporcionar os compostos da fórmula (I). Alternativamente, para ciclização R = F para os produtos finais (I) partindo-se de ácidos aza 2-fluoro-3-pyridina carboxílicos e amidinas
- 25 H₂NC(NH)(CR¹R²)_mY(CR³R⁴)_nZR⁵ podem ser conseguidas sem isolamento das acilamidinas (II) por tratamento dos

dois materiais de partida, por exemplo, com uma base tal como N,N-diisopropil etil amina em um solvente tal como acetonitrila sob temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

5 A presente invenção também se refere aos compostos da fórmula (I) tais como definidos anteriormente, quando preparados por um processo tal como descrito anteriormente.

Os compostos da fórmula (I), os quais constituem o objeto desta invenção, podem ser manufaturados tal como salientado Esquema A-C, pelos métodos dados nos exemplos ou por métodos análogos. A não ser que de outro modo indicado, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^3 , Y, Z, m e n são tais como descritos anteriormente. Os materiais de partida são ou encontrados disponíveis vomercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos que são amplamente conhecidos na técnica. Em alguns casos, as sínteses requerem ácidos carboxílicos como materiais de partida, os quais
10
15
20 podem ser preparados tal como se encontram salientados nos Esquemas D-G.

Esquema A



Aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ia) com uma cadeia lateral de alquila (para $m=1-3$ ou para $m=0$ e Y = ligação simples; X^1 , X^2 , X^3 são como descritos ante-

riormente) pode ser preparado por meio de vários métodos. Um método encontra-se salientado no esquema A. Os materiais de partida da estrutura geral (II) ou (III) encontram-se ou disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Amidas de ácido amino-carboxílico (IV) podem ser preparadas a partir de compostos (II) por uma etapa de hidrólise, por exemplo, com uma fonte de íons de hidróxido, tais como hidróxido de sódio ou potássio, e um catalisador, tal como H_2O_2 , em um solvente adequado, tal como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevadas (etapa a). Alternativamente, as amidas de ácido amino-carboxílico (IV) podem ser preparadas a partir dos correspondentes ácidos amino-carboxílicos (III) por conversão para os correspondentes cloretos ácidos com tionilcloreto ou oxalilcloreto em solventes tais como tolueno ou CH_2Cl_2 preferentemente sob condições de refluxo e subsequente tratamento dos cloretos ácidos com NH_4OH em solventes tais como THF (etapa b). As amidas de ácido amino-carboxílico (IV) podem ser então levadas a reagir com um ácido carboxílico adequadamente ativado, por exemplo, com um cloreto de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico, em um solvente adequado, tal como THF, DMF ou CH_2Cl_2 opcionalmente na presença de uma base tal como piridina, DMAP, base de Huenig, trietilamina, Na_2CO_3 ou hidróxido de amônio para proporcionar compostos com a estrutura geral (V) que

pode ser isolada depois da uma operação usual incluindo uma etapa de purificação, tal como cromatografia de coluna (etapa c). Ácidos carboxílicos ativados são ou disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. (por exemplo, RCOCl: 1. RCO_2H , CH_2Cl_2 , $(\text{ClCO})_2$, DMF, rt; ou 2. RCO_2H , cloreto de tionila, refluxo, com $\text{R} = (\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{Y}(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{ZR}^5$). Em uma etapa final d, uma condensação intramolecular pode ser realizada com compostos (V), por exemplo, sob condições básicas utilizando-se bases tais como carbonato de sódio, potássio ou cézio, ou hidróxido de sódio ou potássio em solventes tais como etanol, metanol, água ou suas misturas sob temperaturas elevadas até refluxo, para proporcionar aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ia) (etapa d). Alternativamente, poderá ser empregada uma ciclização ácida na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico em um solvente tal como tolueno sob temperaturas elevadas até refluxo (etapa e).

Aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ib) com uma cadeia lateral de éter ($m \neq 0$ e $\text{Y} = \text{O}$; X^1 , X^2 , X^3 são tais como descritos anteriormente) podem ser preparados pela reação de amidas de ácido amino-carboxílico (IV) com um éster de ácido carboxílico (VI) (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou outro grupo de proteção adequando tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M.

Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) na presença de uma base, por exemplo, por tratamento de um éster de metila (VI) (R = Me) com LiHMDS (hexametildissilazida de lítio) em THF sob temperatura ambiente (etapa f). Os ésteres (VI) encontram-se, seja disponíveis comercialmente, descritos na literatura, podem ser preparados pelos métodos descritos nos esquemas D) a G) (por exemplo, via esterificações de ácidos carboxílicos (III) no esquema D) ou ácidos carboxílicos (V) no esquema E) por métodos conhecidos na técnica, compostos (IV) no esquema F) ou compostos (III) no esquema G)) ou por métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. Os aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ib) com uma cadeia lateral de amina ($m \neq 0$ e $Y = NH$; X^1 , X^2 , X^3 são tais como descritos anteriormente) podem ser preparados em estreita analogia aos aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ib) com uma cadeia lateral de éter ($m \neq 0$ e $Y = O$; X^1 , X^2 , X^3 são tais como descritos anteriormente) (etapa f). Para sintetizar os compostos (Ib) com Y igual a NH, ésteres carboxílicos (VI) onde Y é igual a NPG (PG = grupo de proteção) têm de ser usados na etapa de ciclização f. O grupo de proteção pode ser removido depois da formação do aza pirido pirimidinona para formar os produtos finais (Ib) (Métodos para a proteção e desproteção de aminas são amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica e encontram-se descritos na literatura, por exemplo, em "Protective Grupos in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed.,

1991, Wiley N.Y.).

As aminas protegidas (VIII) ($m \neq 0$, R^9 é seja um resíduo tal como descrito anteriormente exceto para H ou um grupo de proteção) podem ser preparadas a partir de amidas de ácido amino-carboxílico (IV) e ésteres de ácidos carboxílicos (VII) em estreita analogia aos compostos (Ib) (etapa g). Alternativamente, podem fazer-se reagir cloretos de ácidos análogos $ClC(O)(CR^1R^2)_mN(R^9)PG$ com amidas de ácidos amino-carboxílicos (IV) tais como descritos nas etapas c)-e) para formarem compostos (VIII). A remoção dos grupos de proteção de amina produz aminas (IX) (R^9 tais como descritas anteriormente) (etapa h). Métodos para a proteção e desproteção de aminas são amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica e encontram-se descritos na literatura, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y. Por exemplo, pode-se fazer reagir cloreto de ftalil glicila com amidas de ácido amino-carboxílico (IV) na presença de uma base tal como piridina em um solvente tal como diclorometano, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente e subsequente tratamento sob temperaturas elevadas em um solvente tal como DMF na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina para formar os produtos de ciclicização (VIII) com R^9 e PG em conjunto formando uma ftalimida. A remoção do grupo de proteção de ftaloíla pode ser conseguida, por exemplo, mediante tratamento

com hidrazina em um solvente tal como etanol, preferen-
temente sob temperaturas elevadas para formar uma amina
primária (IX) ($R^9 = H$). Os ésteres (VII) e correspon-
dentes cloretos ácidos $ClC(O)(CR^1R^2)_mN(R^9)$ PG são ou en-
5 contrados disponíveis comercialmente, descritos na li-
teratura ou podem ser preparados por meio de métodos
amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. As
aminas (IX) podem ser condensadas com ácidos carboxíli-
cos adequadamente ativados (X) para formarem produtos
10 finais (Ic) ($m \neq 0$) (etapa i). Os ácidos carboxílicos
ativados são ou encontrados disponíveis comercialmente,
descritos na literatura ou podem ser preparados por
meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada
na técnica; (por exemplo, cloretos de ácidos carboxíli-
15 cos: 1. ácido carboxílico, CH_2Cl_2 , $(ClCO)_2$, DMF, rt; ou
2. ácido carboxílico, cloreto de tionila, refluxo). Al-
ternativamente, os ácidos carboxílicos (X) podem ser
ativados *in situ* e transformados nos produtos finais
(Ic) utilizando-se por exemplo, cloridrato de N-(3-
20 dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimide, TBTU (tetra-
fluoroborato de O-(benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-
tetrametilurônio) ou BOP (hexafluorofosfato de benzo-
triazol-1-iloxitris(dimetil-amino)fosfônio) na presença
de uma base tal como etil-diisopropil-amina, trietila-
25 mina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-
dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol)
em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dio-
xana sob temperaturas entre $0^\circ C$ e a temperatura ambien-

te. A condensação de aminas (IX) com cloretos de ácidos sulfônicos (XI) proporciona os produtos finais (Id) ($m \neq 0$) (etapa j). A formação de amida de sulfona pode ser realizada seguindo-se os métodos descritos na literatura, por exemplo, fazendo-se reagir a amina (IX) com cloreto de ácido sulfônico (XI) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina em um solvente tal como diclorometano preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Os cloretos de ácidos sulfônicos são ou encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. Alternativamente, podem fazer-se reagir as aminas (IX) com isocianetos para formarem os produtos finais (I) com $X = \text{NHC(O)NH}$ tais como descritos na etapa g do esquema B ou com cloroformatos para formarem produtos finais (I) com $X = \text{NHC(O)O}$ tal como descrito na etapa h do esquema B.

Se um dos materiais de partida, compostos da fórmula (IV), o ácido carboxílico ativado usado para formar os compostos (V), ésteres (VI), ésteres (VII), ácidos carboxílicos (X) ou cloretos de ácidos sulfônicos (XI) contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou que são reativos sob as condições de reação de uma ou mais etapas de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como descritos em, por exemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley

N.Y.) pode ser introduzido antes da etapa da maior importância de aplicar métodos amplamente conhecidos na técnica. Esses grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos
5 padrão descritos na literatura.

Se os compostos (IV), ésteres (VI), ésteres (VII), ácidos carboxílicos (X), cloretos de ácidos sulfônicos (XI) e/ou o ácido carboxílico ativado usado para formar os compostos (V) contiverem entros quirais,
10 aza pirido pirimidinas (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Os compostos racêmicos podem ser, por
15 exemplo, separados nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos mediante cristalização com ácidos opticamente puros ou então por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos, utilizando-se seja um adsorvente quiral ou então um eluente
20 quiral.

Esquema B



Outro método para se obterem aza 2-alquil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) (para m=1-3 ou para m=0 e Y= ligação simples; X¹, X², X³ são tais como descritos anteriormente) utilizando-se amino-nitrilas (II) como materiais de partida encontra-se ressaltado no Esquema B: Fazem-se reagir os compostos (II) com um ácido carboxílico adequadamente ativado, por exemplo, com um cloreto de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico, em um solvente adequado, tal como THF, DMF ou CH₂Cl₂ opcionalmente na presença de uma base tal como piridina, DMAP, base de Huenig, trietilamina, Na₂CO₃ ou hidróxido de amônio para proporcionar amino-nitrilas (III) N-aciladas depois do trabalho usual e purificação (etapa a). Em alguns casos os correspondentes compostos (IV) N,N-diacilados também podem ser isolados. Os aza 2-alquil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) podem ser obtidos a partir de III por uma hidrolisação da funcionalidade nitrila com uma condensação intramolecular subsequente (etapa b). Esta reação pode ser realizada por tratamento de III com uma fonte de íons de hidróxido, tais como hidróxido de sódio ou potássio ou carbonato de potássio, e um catalisador, tal como H₂O₂, em um solvente adequado, tal como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevados. Os compostos (IV) podem ser convertidos para as amino-nitrilas monoaciladas (III), por exemplo, pela utilização de carbonato de cálcio aquoso, conforme descrito na literatura (vide, por exemplo, B. Abarca et al. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7041-7048)

(etapa c). Alternativamente, aza 2-alquila-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) podem ser preparadas a partir de compostos (IV) em uma seqüência de vaso, por uma mono-hidrólise seletiva seguida por uma hidrolisação da funcionalidade nitrila com uma ciclização intramolecular subsequente utilizando-se hidróxido de sódio ou potássio ou carbonato de potássio, e um catalisador, tal como H_2O_2 , em um solvente adequado, tal como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevadas (etapa d).

Nos casos em que os compostos desta estrutura geral (V) ou (VI) são isolados depois da ciclização, estes compostos podem ser ainda mais modificados, opcionalmente utilizando-se um ou mais grupos de proteções que podem ser removidos em um ponto no tempo apropriado da síntese (etapas e-k). Outras modificações dos derivados (V) envolvem desproteção da metade de amina para proporcionar derivados amino (VII). O grupo de proteção é removido sob condições de reação dependentes da natureza do grupo de proteção (etapa e). Por exemplo, um carbamato de benzila pode ser removido sob condições ácidas, por exemplo, por tratamento com HBr / AcOH para proporcionar aminas (VII) como sais, que podem servir como blocos de construção para outras modificações. No caso de um grupo de proteção BOC, a clivagem pode ser realizada por tratamento com TFA em CH_2Cl_2 . VII pode ser transformado com um ácido carboxílico adequadamente ativado, por exemplo, um ácido car-

boxílico ativado *in situ* por um agente de ativação tal como EDCI opcionalmente na presença de HOBT e uma base tal como base de Huenig, NEt_3 , NMM em CH_2Cl_2 , DMF, DMA ou dioxana, para aza 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (Ia), que podem ser obtidas a partir da mistura de reação por uma elaboração convencional (etapa f). Similarmente, aza 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (Ib) podem ser obtidas por reação de VII com um isocianeto em solventes tais como piridina, diclorometano sob temperaturas ambientes até condições de refluxo (etapa g) seguidas por uma elaboração convencional e purificação. Os aza 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (Ic) podem ser obtidos a partir de VII (etapa h) por tratamento com um cloroformato e uma base, tal como trietilamina, NMM ou base de Huenig, em um solvente tal como diclorometano, seguido por uma elaboração convencional e purificação. Alternativamente, as aminas (VII) podem ser condensadas com cloretos de ácidos sulfônicos $\text{ClSO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{ZR}^5$ para proporcionarem aza 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (I) com $\text{Y} = \text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2$ conforme descrito na etapa j do esquema A. Os cloretos de ácidos sulfônicos $\text{ClSO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{ZR}^5$ são ou disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. A formação de amida de sulfona pode ser realizada seguindo-se métodos descritos na literatura, por exemplo, fazendo-se reagir amina (VII) com cloreto de ácido sulfônico $\text{ClSO}_2(\text{CR}^3\text{R}^4)_n\text{ZR}^5$ na presença de uma base tal como etil-

diisopropil-amina em um solvente tal como diclorometano preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Se o substituinte 2 for apropriadamente funcionalizado com um motivo de acetileno terminal as
5 nos derivativos (VI), poderão realizar-se reações de Sonogashira de acordo com os procedimentos descritos na literatura com reagentes aromáticos halogenados, tais como iodoarenos, bromoarenos ou cloroarenos ou com triflatos aromáticos (etapa i). As condições da reação de
10 Sonogashira devem envolver um catalisador de paládio e um catalisador de cobre, tais como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuI}$ ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$, e uma base, por exemplo, uma amina tal como trietilamina ou piperidina, que deverá servir também como um solvente, alternativamente
15 poderá ser usado um solvente tal como THF. Depois de uma elaboração convencional e purificação, obtém-se um composto acetilênico (VIII). Este pode ser ainda transformado (etapa k), por uma redução da ligação acetilênica sob uma atmosfera de hidrogênio, com um catalisador
20 tal como paládio em carvão vegetal em um solvente tal como etanol, para proporcionar aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Id).

Se um dos materiais de partida, compostos da fórmula (II) ou os substituintes introduzidos nas etapas g, h, f ou i contiver um ou mais grupos funcionais
25 que não são estáveis ou são reativos sob as condições de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in

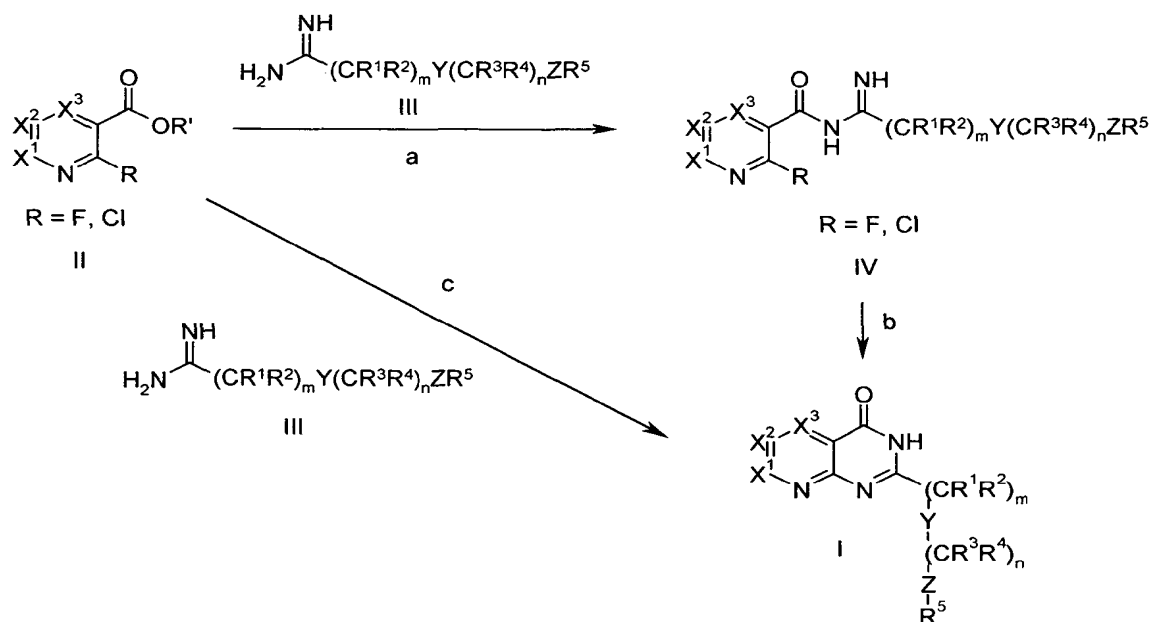
Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da aplicação da etapa crítica por métodos amplamente conhecidos na técnica. Tais grupos de proteção podem ser

5 removidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos padrão descritos na literatura.

Se os compostos (III) ou (IV) e/ou os substituintes introduzidos nas etapas g, h, f ou i contiverem centros quirais, podem obter-se aza pirido pirimidinas (I), (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separadas por métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados em seus antípodas

10 por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com ácidos opticamente puros ou por separação dos antípodas por métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral.

20 Esquema C



Aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) (para $m=1-3$ ou para $m=0$ e Y = ligação simples; X^1 , X^2 , X^3 são tais como descritos anteriormente) podem ser sintetizados partindo-se de ácidos fluoro-carboxílicos (II) ($R'=H$, $R=F$) ou de ácidos cloro-carboxílicos (II) ($R'=H$, $R=Cl$) conforme salientado no esquema C: ácidos carboxílicos (II) podem ser condensados - depois de ativação adequada - com amidinas (III) ou os correspondentes a-

5

sis de amidina para proporcionar aclamidinas (IV) sob condições de reação amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica (etapa a). Se o ácido carboxílico ativado for, por exemplo, um cloreto de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico a reação pode ser

10

realizada em um solvente tal como diclorometano, opcionalmente na presença de uma base tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente. Ácidos carbo-

15

xílicos ativados são ou encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica, (por exemplo, cloretos de ácidos carboxílicos: 1. ácido carboxílico, CH_2Cl_2 , $(\text{ClCO})_2$, DMF, rt; ou 2. ácido carboxílico, cloreto de tionila, refluxo). Alternativamente, ácidos carboxílicos (II) podem ser ativados *in situ* e transformados em acilamidas (IV) utilizando-se por exemplo, cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida, TBTU (O-(tetrafluoroborato de benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametilurônio) ou BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio) na presença de uma tal como etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Amidinas (III) ou seus sais correspondentes são encontrados ou disponíveis comercialmente, descritos na literatura, ou podem ser sintetizados por meio de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica. Por exemplo, as compostos (III) podem ser sintetizados por tratamento dos correspondentes ésteres de ácidos carboxílicos (por exemplo, compostos (IV) no esquema F) ou compostos (III) no esquema G) ou ésteres que podem ser sintetizados por meio de esterificações de ácidos carboxílicos (III) no esquema D) ou

ácidos carboxílicos (V) no esquema E por métodos conhecidos na técnica) com trimetilalumínio e cloreto de amônio em um solvente tal como tolueno, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente.

5 Ciclização de acilamidinas (IV) para aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) pode ser alcançada, por exemplo, por tratamento com uma base tal como *tert*-butilato de potássio ou carbonato de potássio em um solvente tal como DMSO ou DMF sob temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente (etapa b). Nos casos onde

10 são usados fluoro-ácidos carboxílicos (II) ($R = F$, $R' = H$) como materiais de partida, ácidos carboxílicos ativados e amidinas (III) proporcionam diretamente os produtos finais (I) sem isolamento prévio das amidinas de acila (IV) (etapa c). Preferentemente, estas reações

15 são realizadas por tratamento de cloretos 2-fluoro substituídos de ácidos carboxílicos e amidinas (III) na presença de uma base tal como *N,N*-diisopropil etil amina em um solvente tal como acetonitrila sob temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas

20 (I) (para $m=1-3$ ou para $m=0$ e $Y =$ ligação simples; X^1 , X^2 , X^3 são tais como descritos anteriormente) podem ser ainda sintetizadas por condensação de fluoro-ésteres de

25 ácidos carboxílicos (II) ($R' =$ alquila, $R = F$) ou cloro-ésteres de ácidos carboxílicos (II) ($R' =$ alquila, $R = Cl$) com amidinas (III). Preferentemente, estas reações são realizadas na presença de uma base tal como carbonato

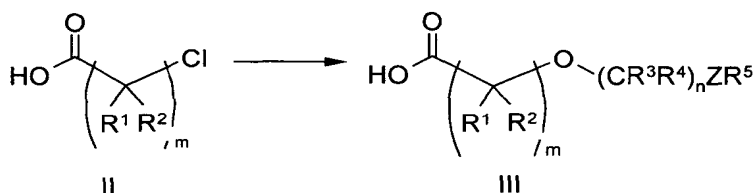
de potássio em um solvente tal como DMF sob temperaturas entre 80°C e a temperatura de refluxo do solvente (etapa c).

Se um dos materiais de partida, compostos da
5 fórmula (II) ou (III) contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou são reativos sob as condições de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como descritos, por exemplo, em "Protective
10 Grupos in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes dos métodos de aplicação de etapas críticas amplamente conhecidos na técnica. Tais grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos padrão descritos na literatura.
15 tura. Opcionalmente, aza 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas portadoras do grupo de proteção podem ser ainda elaboradas depois da ciclização (etapa b ou c) para os produtos finais tais como se encontram descritos nos esquemas A and B.

20 Se os compostos (II) ou (III) contiverem centros quirais, aza pirido pirimidinonas (I) podem ser obtidas como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (chiral) ou
25 cristalização. Compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com ácidos opticamente puros ou por separação dos antípodas por me-

todos cromatográficos específicos utilizando-se seja adsorventes quirais ou um eluente quiral.

Esquema D: Preparação de ácidos carboxílicos usados nos Esquemas A e B (1)

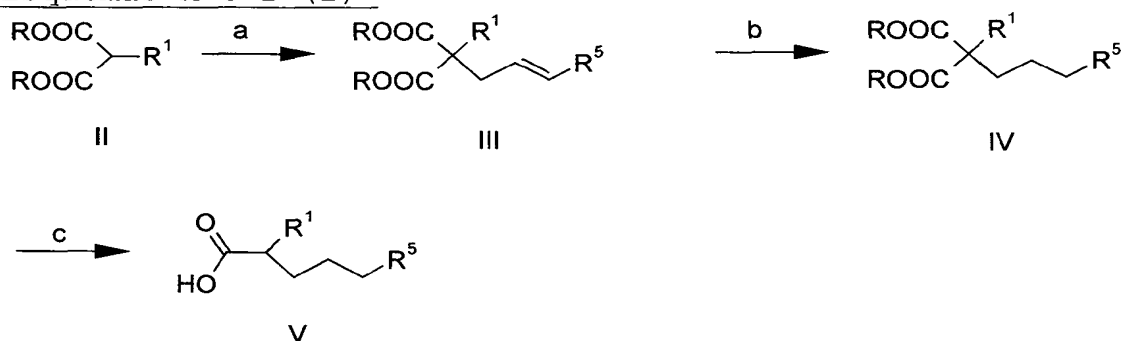


Ácidos alcoxialcanóicos (III) (com $m \neq 0$) podem ser preparados conforme salientado no esquema D: Faz-se reagir um ácido cloroalcanóico (II) com um alcoolato em um solvente adequado, tal como DMF, THF ou suas misturas, tipicamente sob temperatura elevada. O alcoolato pode ser preparado por tratamento do correspondente álcool com uma base adequada, tal como NaH ou KOtBu. Depois de uma elaboração que é adequada para substâncias orgânicas fracamente ácidas, os ácidos alcoxialcanóicos (III) são usualmente obtidos em uma forma pura suficiente para serem usados na etapa seguinte sem nenhuma outra purificação.

Os compostos (III) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-

1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina ou quinidina ou por separação dos antípodas por métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral. Opcionalmente, os compostos (III) podem ser sintetizados de uma maneira estereoseletiva mediante aplicação de métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica.

Esquema E: Preparação de ácidos carboxílicos usados nos Esquemas A e B (2)



10

Os ácidos 5-aryl-pentanóicos (V), que são substituídos na posição 2 por hidrogênio, uma cadeia de alquila ou uma cadeia de alquila fluorada, podem ser preparados pelo método salientado no in esquema E: Em uma primeira etapa **a**, faz-se reagir malonato desprotonado (II), adequadamente substituído (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou outro grupo de proteção adequado tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) com brometo de trifenilfosfônio e um aldeído de arila (substituído) em um solvente adequado, tais como DMF ou DMSO, tipicamente sob temperatura elevada. Os malonatos substituídos (II) são facilmente ob-

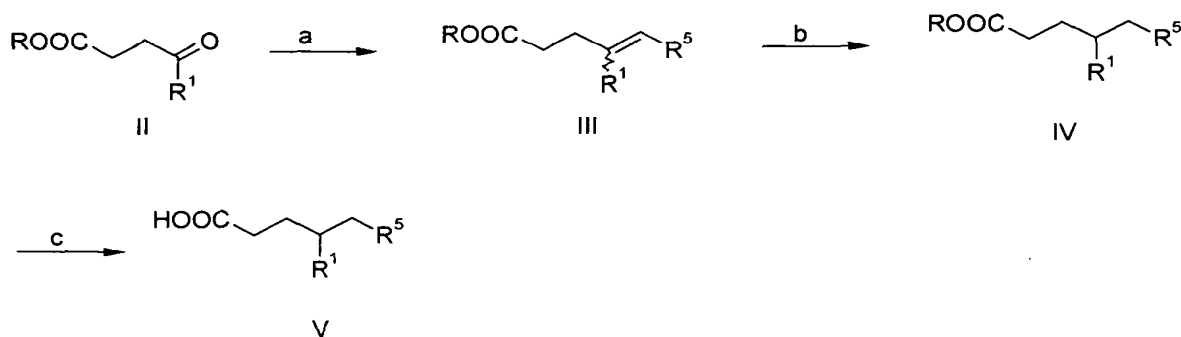
20

tidos, seja comercialmente ou por meio de procedimentos amplamente conhecidos, e são facilmente desprotonados por uma base adequada, tais como NaH, KOtBu, NaOMe ou NaOEt, em um solvente adequado, tais como éter dietílico ou THF. O produto (III) pode ser obtido a partir da mistura de reação por uma elaboração usual que inclui uma etapa de purificação, por exemplo, cromatografia de coluna. Ésteres de ácido 2-(3-aryl-alil)-malônico 2-substituídos (III) podem ser reduzidos para os correspondentes ésteres de ácido 2-(3-aryl-propil)-malônico (IV) em um solvente adequado, tais como metanol, etanol ou EtOAc, sob uma atmosfera de hidrogênio, e com um catalisador adequado, tal como paládio em carvão vegetal (etapa b). Na conclusão da reação, filtragem e evaporação do solvente podiam ser suficientes para obter-se o produto (IV) na forma pura. Os ácidos 5-aryl-pentanóicos 2-substituídos (V) podem ser obtidos a partir de (IV) por uma etapa comumente conhecida como "saponificação/ descarboxilação" (etapa c): IV é aquecido em conjunto com um hidróxido alcalino, tais como hidróxido de potássio, sódio ou lítio em um solvente adequado, tal como etanol. Na dependência da natureza de R, um procedimento de duas etapas podia ser apropriado: i) remoção do éster do grupo de proteção tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) e ii) descarboxilação para proporcionar os compostos (V). Depois de evaporação do solvente, uma

elaboração que é adequada para substâncias orgânicas fracamente ácidas , e uma etapa de purificação, obtêm-se ácidos 5-aril-pentanóicos 2-substituídos (V) a partir da mistura de reação.

5 Os compostos (V) podem ser obtidos na forma de misturas de diastereômeros ou enantiômeros, os quais podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Os compostos racêmicos, por exemplo, podem ser separados nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina ou quinidina ou por separação dos antípodas por métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja adsorventes quirais ou um eluente quiral. 10 Opionalmente, os compostos (V) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva aplicando-se métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica.

20 Esquema F: Preparação do ácidos carboxílicos usados nos Esquemas A e B (3)



Os ácidos 4-alquila ou 4-fluoroalquil-5-aril-

pentanóicos (V) podem ser preparados tal como salientado no Esquema F: Em uma primeira etapa **a**, a qual é comumente conhecida como uma reação Wittig, adiciona-se uma base adequada, tal como KOtBu ou etanolato de sódio

5 a um sal de aril trifenil fosfônio (sal de Wittig) em um solvente adequado, tais como etanol ou THF. A mistura é submetida a agitação durante algum tempo sob uma temperatura adequada para permitir a formação do intermediário "ilida" amplamente conhecido da reação Wittig,

10 antes de etil levulinato ou um assemelhado, adequadamente γ -cetoácido substituído (II) ser adicionado à mistura (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou outro grupo de proteção adequado conforme descrito, por exemplo, em "Protective Grupos in Organic Chemistry" by T.W.

15 Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.), e a mistura é mantida a uma temperatura que é dependente da natureza do reagente de Witting empregado. O III é obtido a partir da mistura de reação depois da elaboração usual e uma etapa de purificação, por exemplo, cromatografia de coluna. Em uma etapa seguinte **b**, o éster

20 de ácido alquenóico obtido (III) pode ser reduzido sob uma atmosfera de hidrogênio, com um catalisador tal como paládio em carvão vegetal, em um solvente tal como etanol ou EtOAc. Filtragem e evaporação do solvente poderia ser suficiente para obter-se o produto (IV) na forma pura. Em uma etapa de saponificação **c**, o IV obtido

25 pode ser saponificado com um hidróxido alcalino em um solvente adequado, tais como hidróxido de potássio, só-

dio ou lítio em solventes tais como etanol, metanol ou THF ou as suas misturas, para proporcionar um ácido 4-alquila ou um 4-fluoroalquil-5-aril-pentanóico (V) depois de uma elaboração que é adequada para substâncias orgânicas fracamente ácidas. Na dependência da natureza de R, podia ser apropriado procedimento alternativo para clivar o éster (IV) (compare-se, por exemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.).

10 Compostos (V) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, os quais podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (chiral) ou cristalização. Os compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados em seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras tais como por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina ou quinidina ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral. Opcionalmente, os compostos (V) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva aplicando-se métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica.

25 Esquema G: Preparação de ácidos carboxílicos usados nos Esquemas A e B (4)

T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.).

Os compostos (IV) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, os quais podem
5 ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (chiral) ou cristalização. Os compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados em seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente
10 puras tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-il-etilamina, brucina, quinina ou quinidina, ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos, utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente
15 quiral. Opcionalmente, os compostos (IV) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva aplicando-se métodos amplamente conhecidos da pessoa versada na técnica.

Os correspondentes sais com ácidos podem ser
20 obtidos por meio de métodos padrão conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, por dissolvimento do composto da fórmula (I) em um solvente adequado, tal como, por exemplo, dioxana ou THF e adicionando-se uma quantidade apropriada do correspondente ácido. Os produtos
25 podem ser usualmente isolados por meio de filtração ou por cromatografia. A conversão de um composto da fórmula (I) em um sal farmacêuticamente aceitável pode ser realizada por tratamento desse composto com

bases fisiologicamente compatíveis. Um método possível para formar esse sal é, por exemplo, por adição de 1/n equivalentes de um sal básico tal como, por exemplo, $M(OH)_n$, em que M = cátion de metal ou amônio e n = número de ânions de hidróxido, a uma solução do composto em um solvente adequado (por exemplo, etanol, mistura de etanol-água, mistura de tetraidrofurano-água) e remover o solvente por meio de evaporação ou por meio de liofilização.

10 A conversão dos compostos da fórmula (I) em ésteres farmacêuticamente aceitáveis pode ser realizada, por exemplo, por tratamento de um grupo de carboxila adequado presente na molécula com um álcool adequado utilizando-se, por exemplo, um reagente de condensação, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
15 iloxitris(dimetilamino)fosfônio (BOP), N,N-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) ou tetrafluoroborato de O-(1,2-diidro-2-oxo-1-piridil)-
20 N,N,N,N-tetra-metilurônio (TBTU). Além disso, os ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparados por tratamento de um grupo de hidroxila adequado presente na molécula com um ácido adequado, opcionalmente ou se necessário na presença de um agente de condensação, tais como aqueles que foram descritos anteriormen-
25 te.

Na medida em que a sua preparação não se encontra descrita nos exemplos, os compostos da fórmula (I),

bem como todos os produtos intermediários, podem ser preparados de acordo com métodos análogos ou de acordo com os métodos expostos anteriormente. Os materiais de partida encontram-se disponíveis comercialmente ou são conhecidos na técnica.

Tal como se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula (I) de acordo com a presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A. Exemplos dessas enfermidades são compreendidos por níveis de lipídios e colesterol aumentados, particularmente dislipidemia, colesterol de baixo HDL, enfermidades ateroscleróticas, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, particularmente diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, septicemia, doenças inflamatórias (tais como, por exemplo, asma, artrite, colite, pancreatite, colestase/fibrose do fígado, e enfermidades que têm um componente inflamatório tal como, por exemplo, doença de Alzheimer ou função cognitiva prejudicada/aproveitável). Prefere-se o uso como medicamentos para o tratamento de aterosclerose, níveis de colesterol de baixo HDL, diabetes mellitus não-depedente de insulina, e a síndrome metabólica.

A invenção, portanto, também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um composto tal

como descrito anteriormente, e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como descritos anteriormente para o uso como substâncias ativas terapêuticas, especialmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insu-

lina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado, método esse que compreende administrar um composto tal como descrito anteriormente a um ser humano ou animal.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como descritos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipide-

mia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de
5 Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado. Estes medicamentos compreendem um composto tal como descrito anteriormente.
10

Prefere-se a prevenção e/ou o tratamento de aterosclerose, níveis de colesterol de baixo HDL, diabetes mellitus não-dependente de insulina, e a síndrome metabólica.

15 Os testes expostos em seguida foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade biológica dos compostos da fórmula (I).

Ensaio de Ligação de Competição de Ligante Rádio-Rotulado Principal

20 Realizaram-se ensaios de ligação de ácido nicotínico com preparados de membranas. Uma pílula de células contendo 1×10^8 células HEK-293, transfectadas de forma estável com o receptor de HM74A, foi resuspensa em 3 ml de Dounce Buffer refrigerado em gelo
25 (10 mM Tris-Cl pH 7,6, 0,5 mM $MgCl_2$) suplementado com coquetel de inibidores de protease Roche e homogeneizados a alta velocidade em um homogeneizador Polytron du-

as vezes durante 20 segundos em gelo. Núcleos e células não rompidas foram removidos por centrifugação durante 5 minutos a 1,000xg depois da adição de 1 ml de amortecedor de restabelecimento de tonicidade (10 mM Tris pH 7,6, 0,5 mM MgCl₂, 600 mM NaCl). O homogeneizado foi centrifugado a 60,000xg durante 30 minutos e pílulas foram re-suspensas em amortecedor Tris (50 mM Tris pH 7,4, que continha inibidores de protease). As reações de ligação continham 20 µg de membranas tal como determinado por meio de ensaio de proteínas BCA (Pierce), 50 nM ácido [³H]-nicotínico (Amersham) com ou sem a adição de composto em 250 µl de amortecedor de ligação (50 mM Tris pH 7,4, 2 mM MgCl₂, 0,02% CHAPS). Realizaram-se incubações sob temperatura ambiente durante 2 horas e as mesmas foram concluídas por filtração utilizando-se um Filtermate Harvester (PerkinElmer) em placas de filtro GF/C (Millipore). O ácido [³H]-nicotínico de ligação foi determinado por contagem de cintilação utilizando-se um Top Count NXT (PerkinElmer). Os compostos foram dissolvidos em uma concentração de 10⁻² ou 10⁻³ M em DMSO, demais diluições foram realizadas em amortecedor de ligação. Os efeitos dos compostos foram expressos como % de inibição de ligação de ácido [³H]-nicotínico. Curvas sigmóides foram calibradas utilizando-se o programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK) e determinaram-se os valores IC₅₀.

Os compostos da presente invenção exibiram valores de IC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até

cerca de 100 μM no ensaio de ligação. Preferentemente, os compostos da presente invenção são dotados de valores de IC_{50} numa faixa de cerca de 0,001 μM até cerca de 10,0 μM , com maior preferência cerca de 0,001 μM até
5 cerca de 1 μM .

Ensaio de Indicador de Cálcio Fluorescente Secundário (FLIPR)

Desenvolveram-se células HEK-293 em meio de cultura de tecido (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo FBS a 10%) a 37°C em uma atmosfera de CO_2 a 5%. Estas células foram cultivadas em
10 bandejas de 6-cavidades a 3×10^5 células/cavidade e duplamente transfectadas com vetores de DNA (pcDNA3.1, Invitrogen) expressando seja HM74A ou HM74 e a proteína Gqi9 quimérica G. Dois dias depois da transfecção as
15 cavidades foram combinadas e chapeadas em balões de vidro de 150 cm^2 , na presença de 50 $\mu\text{g/ml}$ Hygromycin (Invitrogen) e 500 $\mu\text{g/ml}$ Geneticin (Gibco). Quatorze dias depois do chapeamento as colônias foram colhidas, ex-
20 pandidas e analisadas quanto a expressão utilizando-se um ensaio funcional (FLIPR). As células HEK-293 transfectadas estáveis que expressavam seja HM74A ou HM74 e a proteína Gqi9 quimérica G foram chapeadas a 50.000 células/cavidade em placas de 96 cavidades pretas com
25 fundo claro (Costar) e cultivadas para confluência durante a noite em meio de crescimento (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo 10% FBS) a 37°C em um incubador de células umedecido que continha

CO₂ a 5%. Meio de crescimento foi aspirado e substituído com 100 µl de 1X FLIPR Calcium Assay Dye (Molecular Devices) em solução salina balanceada de Hank (HBSS) que continha 10 mM HEPES, e 250 mM de probenecid (Sigma), durante 1 hora a 37°C. Placas de células foram transferidas para uma unidade FLIPR (Dispositivos Moleculares), e adicionaram-se 50 µl de 3x composto de diluição. As emissões de fluorescência foram medidas e os efeitos dos compostos foram expressos como % de estímulo de resposta máxima de ácido nicotínico (100 µM). Curvas sigmóides foram ajustadas utilizando-se o programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK) e determinaram-se os valores de EC₅₀.

Os compostos da presente invenção exibem valores de EC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até cerca de 100 µM no ensaio FLIPR. Preferentemente, os compostos da presente invenção são dotados de valores de EC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até cerca de 10,0 µM; com maior preferência cerca de 0,001 µM até cerca de 1 µM.

Na tabela seguinte estão ilustrados os valores de EC₅₀ para alguns dos compostos da presente invenção.

Exemplo	EC ₅₀ HM74A [µM]
2	2,394
7	0,668

Os compostos da fórmula I e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tó-
5 pica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parente-
10 ralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração oral.

A produção dos preparados farmacêuticos poderá
15 ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula I e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas; em
20 uma forma de administração galênica, em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não-tóxicos adequados e, se desejado, com adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais carreadores que são adequados com-
25 preendem não somente os materiais condutores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão

ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulscionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, agentes de solubilização, corantes e agentes de dissimulação e antioxidantes usuais entram em

consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 mg até cerca de 5000 mg, preferentemente cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 até cerca de 300 mg. Na dependência da seriedade da enfermidade e do perfil farmacocinético exata o composto poderá ser administrado com uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-1000 mg, preferentemente, 1-300 mg, com maior preferência 1-100 mg, de um composto da fórmula I.

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de forma mais detalhada. Entretanto, eles não se destinam a limitar o seu escopo em hipótese alguma.

Exemplos

Abreviaturas:

AcOH = ácido acético, CH_2Cl_2 = diclorometano, CH_3CN = acetonitrila, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfoxido, DMAP =

N,N-dimetilaminopiridina, EDCI = cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etila, Et₂O = dietil éter, h = hora, HCl = ácido clorídrico, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, KOtBu =
 5 terc-butilato de potássio, MeOH = metanol, min = minutos, NaH = hidreto de sódio, Na₂SO₄ = sulfato de sódio, NMM = N-metilmorfolina, iPrOH = isopropanol, quant. = quantitativo, TBME = terc-butilmetil éter, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-
 10 tetrametilurônio, THF = tetraidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético.

Exemplo 1

2-(4-Fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona

1.1

15 (5-Ciano-pirimidin-4-il)-amida de ácido 5-fenil-pentanóico

Sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto de oxalil (961 mg) gota a gota a uma solução de ácido 5-fenilvalérico (Fluka, 1,00 g) em CH₂Cl₂ (8 ml)
 20 e DMF (0,4 ml). Depois de agitação sob temperatura ambiente durante a noite, a mistura foi adicionada lentamente a 0°C a uma solução de 4-aminopirimidina-5-carbonitrila (Aldrich, 505 mg) em piridina (8 ml). A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob
 25 r.t., recolhida em CH₂Cl₂, lavada com água, e submetida a secagem (Na₂SO₄). Depois de filtração, o solvente foi evaporado, e obteve-se o composto do título (1,00 g, 64%) a partir do resíduo por meio de cromatografia de

coluna (gel de sílica, gradiente de eluente n-heptano/
acetato de etila = 100:0 - 60:40). MS: m/e = 281,3
[M+H⁺]. ¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 1,60-1,80 (m, 4H), 2,55-2,60
(m, 2H), 3,14 (t, 2H), 7,14-7,29 (m, 5H), 9,17 (d, 2H),
5 11,34 (bs, 1H).

1.2

2-(4-Fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona

Sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se
K₂CO₃ (3,057 g) a uma solução de ácido 5-fenil-
10 pentanóico (5-ciano-pirimidin-4-il)-amida (1,00 g) em
MeOH (5 ml) e DMSO (1,2 ml). A mistura foi refrigerada
(banho de gelo) e adicionou-se peróxido de hidrogênio
gota a gota (35% em H₂O, 1,5 ml). A mistura foi reco-
lhida em acetato de etila e lavada com água. A camada
15 orgânica foi submetida a secagem (Na₂SO₄), filtrada, e
o solvente foi evaporado. Obteve-se 2-(4-fenil-butil)-
3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona (18 mg, 1,8%) a par-
tir do resíduo por subsequente cromatografia de coluna
(gel de sílica, gradiente de eluente n-heptano/acetato
20 de etila = 100:0 - 60:40) e HPLC de preparação, fase
inversa (Agilent Zorbax XdB C18 de coluna, gradiente de
solvente 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) durante 7 min, ve-
locidade de fluxo 30 ml/min). MS: m/e = 279,3 [M-H⁻],
¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 1,62-2,00 (m, 4H), 2,55-2,80 (m,
25 4H), 7,17-7,18 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 3H), 9,56 (d,
1H), 9,64 (d, 1H), 11,13 (bs, 1H).

Exemplo 2

2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona

2.1

Etil éster de ácido [2-(2,5-difluoro-fenil)-etóxi]-acético

Adicionou-se iodoacetato de etila (340 μ l, 2,9 mmol) a uma solução gelada de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol (500 mg, 2,4 mmol), trifluorometanossulfonato de prata (685 mg, 2,7 mmol) e 2,6-di-*terc*-butilpiridina (820 μ l, 3,6 mmol) em diclorometano (5 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 14 h, diluída com diclorometano e filtrada sobre speedex. Adicionou-se água gelada / HCl 0,1 N aquoso 1/1 ao filtrado e o filtrado foi extraído duas vezes com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO₃ e salmoura e submetidos a secagem sobre sulfato de sódio. A remoção do solvente sob pressão reduzida deixou um óleo incolor que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de isopropila / heptano) para proporcionar o composto do título (320 mg, 1,3 mmol; 54%) na forma de um óleo incolor. MS: m/e = 245,0 [M+H⁺].

2.2

Cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina

Uma solução 2 M de trimetilalumínio em tolueno (3,28 ml, 6,56 mmol) foi adicionada durante 10 min a uma suspensão gelada de cloreto de amônio seco (350 mg, 6,54 mmol) em tolueno (4 ml). A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente. Adi-

cionou-se uma solução de etil éster de ácido [2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acético (320 mg, 1,3 mmol) em tolueno (2 ml) e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 14 h. Refrigeração para 0°C foi seguida
5 pela adição cuidadosa de metanol (5 ml) e submeteu-se a agitação durante 30 min sob temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração e lavado com metanol. O filtrado foi submetido a secagem e tratado com *i*-PrOH/acetona 4/1 (12 ml) durante 2 h. O sólido foi re-
10 movido por filtração e o filtrado foi submetido a secagem para proporcionar o composto do título (385 mg, 1,5 mmol; quant.) na forma de cristais amarelos. MS: $m/e = 215,4$ $[M+H^+]$.

2.3

15 **{2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico**

Dissolveu-se cloridrato de 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (158 mg, 0,631 mmol) em DMF (3 ml) e adicionaram-se ácido 3-cloro-2-pirazina-
20 carboxílico (100 mg, 0,631 mmol), TBTU (213 mg, 0,662 mmol) e DIPEA (565 μ l, 3,15 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 4,5 h. Então adicionou-se água e a mistura foi extraída três vezes com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos
25 combinados foram lavados com água e salmoura, submetidos a secagem (Na_2SO_4) e evaporados. O composto bruto do título (195 mg, goma de cor castanha) foi usado para a etapa de reação seguinte sem qualquer outra purifica-

ção. MS: $m/e = 355,2$ $[M+H^+]$.

2.4

2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona

Dissolveu-se {2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-
 5 1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carbo-
 xílico bruto (190 mg) em DMSO (1 ml). Adicionou-se KOt-
 Bu (60 mg, 0,536 mmol) e a mistura foi aquecida a 45°C
 durante 2,5 h. Então adicionou-se água, o pH foi ajus-
 tado para 6 pela adição de 0,1 N HCl e a mistura resul-
 10 tante foi extraída três vezes com CH₂Cl₂. Os extratos
 combinados foram lavados com água (três vezes) e sal-
 moura, submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados. O
 sólido castanho alaranjado resultante foi triturado com
 Et₂O. O sólido remanescente foi removido por filtragem,
 15 lavado com uma pequena quantidade de Et₂O e submetido a
 secagem para proporcionar o composto do título na forma
 de um sólido castanho claro (40 mg, 23%). MS: $m/e =$
 319,1 $[M+H^+]$.

Exemplo 3

2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirimido[4,5- d]pirimidin-4-ona

3.1

Ácido [2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético

A uma solução de 2-(3-fluoro-fenil)-etanol (4,0
 25 g, 28,5 mmol) em DMF (60 ml) adicionou-se hidreto de
 sódio (dispersão a 60% em óleo, 2,40 g, 60 mmol). A
 suspensão foi aquecida a 60°C durante 0,75 horas antes
 de se adicionar ácido cloroacético (4,72 g, 50 mmol)

gota a gota. Depois de 36 horas a 60°C a mistura de reação de cor castanha foi submetida a secagem sob pressão reduzida, dissolvida em EtOAc e lavada com 1M HCl, água e salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas a secagem (MgSO₄), filtradas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano 3:1) para proporcionar o composto do título (2,02 g, 18 mmol; 36%) na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 197,4 [M-H]⁻.

3.2

Éster metílico de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético

Uma solução de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético (1,20 g, 6,05 mmol), EDCI (1,28 g, 6,66 mmol), HOBt (0,90 g, 6,66 mmol) e DIPEA (1,56 ml, 9,08 mmol) em metanol (4 ml) foi submetida a agitação a 0°C durante 2 horas. A mistura de reação foi submetida a secagem, o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e foi lavado duas vezes com 1M NaOH e salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano, 1:4) para proporcionar o composto do título (1,20 g, 5,6 mmol; 93%) na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 213,2 [M+H]⁺.

3.3

2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirimido[4,5-

d]pirimidin-4-ona

Uma suspensão de 4-amino-5-pirimidinacarboxamida [4786-51-0] (150 mg, 1,09 mmol) e de éster metílico de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético (254 mg, 1,19 mmol) em THF (7 ml) disponíveis comercialmente foi tratada com LiHMDS (1M solução em THF, 2,17 ml) e submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. A suspensão amarela resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado para secagem e triturado com EtOAc/MeOH 9:1. O sólido amarelo foi removido por filtração, o líquido mãe foi evaporado e o resíduo remanescente foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc/MeOH, 9:1) para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (3 mg, 1%), MS: m/e = 301,1 [M+H⁺].

Exemplo 4**2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona**

Em analogia ao exemplo 3.3, fez-se reagir 4-amino-5-pirimidinacarboxamida e éster metílico de ácido (2-m-tolil-etoxi)-acético (preparado a partir de 2-m-tolil-etanol [1875-89-4] em analogia ao exemplo 3,1 - 3,2) na presença de LiHMDS em THF para proporcionar o composto do título (depois de purificação do produto bruto com cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc/MeOH) e cristalização a partir de TBME) na forma de um sólido branco. MS: m/e = 295,5 [M-H⁻].

Exemplo 5

2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona

5.1

Etil éster de ácido [2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 2.1, fez-se reagir 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol com etil iodoacetato na presença de trifluorometanosulfonato de prata e 2,6-di-terc-butilpiridina para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor. MS: m/e = 261,2 [M+H⁺].

5.2

Cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 2.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se o composto do título na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 231,2 [M+H⁺].

5.3

{2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o composto bruto do título foi obtido na forma de uma go-
ma de cor castanho escuro a partir de cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina e de ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico. MS: m/e = 370,9 [M+H⁺].

5.4

2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona

Uma mistura de {2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-
 5 etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico bruto (300 mg) e K_2CO_3 (223 mg, 1,616 mmol) em DMF (3 ml) foi aquecida a 100°C durante 2 h. Então adicionou-se água e o pH foi ajustado para 5 pela adição de 0,1 N HCl. O precipitado castanho que se formou
 10 foi removido por filtração, lavado com água e submetido a secagem. O sólido resultante foi triturado com Et_2O . O sólido remanescente foi removido por filtração, lavado com uma pequena quantidade de Et_2O e submetido a secagem para proporcionar o composto do título na forma
 15 de um sólido de cor castanho claro (122 mg, 45%). MS: m/e = 335,2 $[M+H^+]$.

Exemplo 6**3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido [4,5-c]piridazin-5-ona**

20 6.1

Éster metílico de ácido[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-acético

A uma solução de 2-(3-cloro-fenil)-etanol (1,96 g, 12,51 mmol) em THF (55 ml) adicionou-se n-BuLi (8,8
 25 ml, solução 1,6 M in hexano, 13,77 mmol) a -78°C. Então adicionou-se iodoacetato de sódio (2,6 g, 12,51 mmol) e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi submetida a agitação durante a noite. Remo-

veu-se então o THF e adicionou-se 1 N HCl ao resíduo remanescente para ajustar o pH para 1. Esta mistura foi extraída duas vezes com diclorometano e os extratos combinados foram submetidos a secagem (Na_2SO_4) e evaporados. O líquido vermelho remanescente foi dissolvido em MeOH (60 ml) e adicionou-se gota a gota cloreto de tionila (1,56 ml, 21,5 mmol) a -15°C . A mistura de reação foi então submetida a agitação durante 1,5 h sob temperatura ambiente. Então adicionou-se água e a mistura foi extraída três vezes com éter. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem (Na_2SO_4) e evaporados. O resíduo remanescente foi então purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, heptano/acetato de etila 95:5 para 88:12) para proporcionar o composto do título (2,161 g, 9,45 mmol; 76%) na forma de um líquido de cor laranja. MS: $m/e = 229,2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6.2

Cloridrato de 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 2.2, tratou-se éster metílico de ácido [2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se o composto do título na forma de um óleo castanho. MS: $m/e = 213,1$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

6.3

{2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o

composto bruto do título foi obtido na forma de uma go-
ma de cor castanha partindo-se de cloridrato de 2-[2-
(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina e de ácido de 3,6-
dicloro-piridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 387,1
5 [M+H⁺].

6.4

3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido [4,5-c]piridazin-5-ona

Uma mistura de {2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-
10 imino-etil}-amida de ácido 3,6-dicloro-piridazina-4-
carboxílico bruto (170 mg) e K₂CO₃ (121 mg, 0,877 mmol)
em DMF (2 ml) foi aquecida a 100°C durante 2 h. Então,
adicionou-se água e o pH foi ajustado para 2 mediante
adição de 0,1 N HCl. A mistura resultante foi extraída
15 duas vezes com CH₂Cl₂ e os extratos combinados foram
lavados com água e salmoura, submetidos a secagem
(Na₂SO₄) e evaporados. O resíduo remanescente foi puri-
ficado por cromatografia de coluna (gel de sílica,
CH₂Cl₂ /MeOH 100:0 para 98:2) para proporcionar o com-
20 posto do título na forma de um sólido amarelo claro (1
mg, 0,5%). MS: m/e = 351,1 [M+H⁺].

Exemplo 7

7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5- c]piridazin-5-ona

25 7.1

3-Oxo-2,3-diidro-piridazina-4-carbonitrila

A uma mistura de monoidrato glioxal bis(sulfito
de sódio hidrogênio) (25,24 g, 88,8 mmol) em água (80

ml) adicionou-se lentamente uma solução de cianoacetoi-
drazida (8 g, 80,7 mmol) em etanol/água 2:1 (120 ml). A
mistura foi então aquecida para 40°C durante 30 min. O
pH foi ajustado para 12-13 mediante adição de 10 N NaOH
5 e prosseguiu-se com a agitação durante 3 h a 40°C e du-
rante 1 h a 60°C. A mistura de reação foi então deixada
esfriar para a temperatura ambiente durante a noite. O
pH foi então ajustado para 1-2 mediante adição de HCl
conc. e a mistura resultante foi evaporada. O sólido
10 remanescente foi extraído com CHCl₃ em um extrator sox-
hlet durante dois dias para se obter composto do título
na forma de um sólido castanho claro (2,019 g, 16,67
mmol, 21%). ¹H NMR (d⁶-DMSO): 8,07 (d, J = 4 Hz, 1H),
8,12 (d, J = 4 Hz, 1H), 13,91 (s br, 1H).

15 7.2

Etil éster de ácido 3-oxo-2,3-diidro-piridazina-4-carboxílico

Aqueceu-se 3-oxo-2,3-diidro-piridazina-4-carbo-
nitrila (1 g, 8,26 mmol) em uma mistura de etanol (2
20 ml) e H₂SO₄ conc. (1,1 ml) a 100°C (temperatura de ba-
nho de óleo) durante a noite. A mistura de reação foi
então deixada esfriar para a temperatura ambiente, va-
zada sobre gelo e neutralizada cuidadosamente com
Na₂CO₃ sólido. A mistura foi extraída três vezes com
25 CHCl₃ e os extratos combinados foram submetidos a seca-
gem (Na₂SO₄) e evaporados. O resíduo remanescente foi
então purificado por cromatografia de coluna (gel de
sílica, heptano / acetato de etila 70:30 para 35:65)

para proporcionar o composto do título (433 mg, 2,58 mmol; 31%) na forma de um sólido branco. MS: m/e = 169,1 [M+H⁺].

7.3

5 **Éster etílico de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico**

Aqueceu-se uma mistura de etil éster de ácido 3-oxo-2,3-diidro-piridazina-4-carboxílico (355 mg, 2,11 mmol) e POCl₃ (6 ml) a 100°C durante 1 h. Os voláteis foram então removidos e o resíduo remanescente foi neutralizado com NaHCO₃-solução sat. Esta mistura foi extraída três vezes com Et₂O e os extratos combinados foram submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados para se obter o composto bruto do título. O sólido castanho remanescente (364 mg, 1,95 mmol, 92%) foi usado na etapa de reação seguinte sem qualquer outra purificação. MS: m/e = 187,1 [M+H⁺].

7.4

7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

Dissolveu-se cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (240 mg, 0,964 mmol; descrito no exemplo 6.2) em MeOH (2 ml) e adicionou-se gota a gota NaOMe (30% solução em MeOH, 179 µl, 0,964 mmol) a 0°C. A suspensão foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 15 min e então evaporada. Ao resíduo remanescente adicionaram-se uma solução de etil éster de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico bruto (180 mg) em DMF (3 ml) e subsequentemente K₂CO₃ (267

mg, 1,929 mmol) e a mistura foi aquecida para 100°C durante 18 h. Então adicionou-se água, o pH foi ajustado para 3 mediante adição de 0,1 N HCl e a mistura foi extraída três vezes com CH₂Cl₂ e uma vez com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados três vezes com HCl diluído (pH 3), submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados. O resíduo remanescente foi triturado com Et₂O e o sólido castanho foi removido por filtragem e foi ainda purificado por meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, CH₂Cl₂ / MeOH 95:5) para proporcionar o composto do título (11 mg, 0,035 mmol; 3,6%) na forma de um sólido de cor castanha. MS: m/e = 317,1 [M+H⁺].

Exemplo 8

**7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[5,4-e]
[1,2,4]triazin-5-ona**

8.1

Éster dietílico de ácido 2-(dimetilamino-metilenamino)-malônico

Preparou-se uma solução de NaOEt em etanol mediante adição de sódio (532 mg, 23.2 mmol) a etanol (29 ml) a 0°C. Então adicionou-se cloridrato de dietil aminomalonato (5 g, 23,2 mmol) em uma parte e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 15 min. Todos os voláteis foram removidos e adicionou-se benzeno (24 ml) ao resíduo remanescente. Adicionou-se dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (4 ml, 29,9 mmol), a mistura de reação foi aquecida para re-

fluxo durante 15 min e então submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então filtrada através de Celite e o filtrado foi evaporado. Adicionou-se hexano/acetato de etila 1:1 (10 ml) ao resíduo remanescente e foi removido novamente por evaporação. O composto bruto do título foi solidificado em congelador para proporcionar um sólido amarelo (4,767 g, 20,7 mmol, 89%). MS: m/e = 231,1 [M+H⁺].

8.2

10 **Etil éster de ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-[1,2,4] triazina-5-carboxílico**

Dissolveu-se éster dietílico de ácido 2-(Dimetilamino-metilenoamino)-malônico (1 g, 4,34 mmol) em etanol (6,5 ml) e a mistura foi aquecida para 60°C. Adicionou-se hidrazina (1M solução em THF, 5,5 ml, 5,52 mmol) gota a gota durante um período de 30 min e a mistura foi aquecida para refluxo durante outros 30 min. A mistura de reação foi então refrigerada para 0°C durante 1 h e o precipitado que se formou foi removido por filtragem. O filtrado foi evaporado e adicionou-se acetato de etila/metanol 4:1 (16 ml) ao resíduo oleoso. A suspensão que se formou foi novamente filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo remanescente foi triturado com acetato de etila (9 ml) e o sólido castanho claro foi removido por filtragem. O filtrado foi evaporado novamente, o sólido remanescente triturado com uma pequena quantidade de acetato de etila e o sólido castanho claro resultante foi removido por filtragem e

combinado com a primeira carga para proporcionar o composto do título (333 mg, 1,95 mmol, 45%). MS: m/e = 172,1 [M+H⁺].

8.3

5 **Etil éster de ácido 6-oxo-1,6-diidro-[1,2,4]triazina-5-carboxílico**

Dissolveu-se etil éster de ácido 6-oxo-1,4,5,6-tetraidro-[1,2,4]triazina-5-carboxílico (329 mg, 1,92 mmol) em etanol (9 ml) e adicionou-se diacetoxi-
10 iodobenzeno (644 mg, 1,99 mmol) em uma parte. Depois de 2 h sob temperatura ambiente todos os voláteis foram removidos e o resíduo remanescente foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, heptano/acetato de etila 70:30 para 50:50) para proporcionar o composto
15 do título (209 mg, 1,24 mmol; 64%) na forma de um sólido amarelo. MS: m/e = 170,1 [M+H⁺].

8.4

Etil éster de ácido 6-cloro-[1,2,4]triazina-5-carboxílico

20 Aqueceu-se etil éster de ácido 6-oxo-1,6-diidro-[1,2,4]triazina-5-carboxílico (115 mg, 0,68 mmol) em POCl₃ (1,5 ml) para 100°C durante 2 h. Todos os voláteis foram então removidos e o resíduo remanescente foi diluído com CHCl₃ frio e cuidadosamente neu-
25 tralizado com solução de NaHCO₃ sat. Esta mistura foi extraída com CHCl₃ frio. A fase orgânica foi então lavada com salmoura fria, submetida a secagem (Na₂SO₄) e evaporada para proporcionar o composto bruto do título

(115 mg, 90%) na forma de uma goma de cor castanha, que foi usada na etapa de reação seguinte sem qualquer outra purificação. MS: $m/e = 188,2$ $[M+H^+]$.

8.5

5 **7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[5,4-e] [1,2,4]triazin-5-ona**

Em analogia ao procedimento descrito no 7.4, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo partindo-se de cloridrato de 2-[2-(3-cloro-
10 fenil)-etoxi]-acetamidina e de etil éster de ácido 6-cloro-[1,2,4]triazina-5-carboxílico. MS: $m/e = 318,1$ $[M+H^+]$.

Exemplo 9

2-(2-Naftalen-2-il-etoximetil)-3H-pteridin-4-ona

15 **9.1**

Etil éster de ácido (2-naftalen-2-il-etoxi)-acético

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 2.1, fez-se reagir 2-naftalen-2-il-etanol com etil iodoacetato na presença de trifluorometanossulfonato de
20 prata e 2,6-di-terc-butilpiridina para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor. MS: $m/e = 259,3$ $[M+H^+]$.

9.2

Cloridrato de 2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-acetamidina

25 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 2.2, tratou-se etil éster de ácido (2-naftalen-2-il-etoxi)-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se o composto do título na forma de um sólido

do incolor. MS: m/e = 229,3 [M+H⁺].

9.3

[1-Imino-2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-etil]-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico

5 Sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se
ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico (Tyger, 250 mg),
TBTU (532 mg), e diisopropiletilamina (1,34 ml) a uma
solução de cloridrato de 2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-
acetamidina (417 mg) em DMF (5 ml). A mistura de reação
10 foi submetida a agitação durante 2 h sob r.t., diluída
com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica
foi submetida a secagem (Na₂SO₄), filtrada, e o solven-
te foi evaporado. O composto bruto do título obtido
(567 mg) foi usado sem qualquer outra purificação na
15 etapa seguinte.

9.4

2-(2-Naftalen-2-il-etoximetil)-3H-pteridin-4-ona

Adicionou-se K₂CO₃ (442 mg) a uma solução de
[1-imino-2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-etil]-amida de ácido
20 3-cloro-pirazina-2-carboxílico (590 mg) em DMF (5 ml) e
aqueceu-se a 100°C durante 3 h. A mistura de reação
foi acidulada para pH = 5 (HCl, 1N aquoso) e extraída
com acetato de etila. As camadas orgânicas foram subme-
tidas a secagem (Na₂SO₄), filtradas, e o solvente foi
25 evaporado. Obteve-se 2-(2-naftalen-2-il-etoximetil)-3H-
pteridin-4-ona (170 mg, 32%) a partir do resíduo por
meio de cromatografia de coluna (gel de sílica, gradi-
ente de eluente n-heptano/acetato de etila = 80/20 -

50/50). MS: $m/e = 331.0$ $[M-H^-]$. ^1H NMR (d^6 -DMSO): δ 3,09 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,79-7,88 (m, 4H), 8,82 (d, 1H), 8,99 (d, 2H), 12,72 (bs, 1H).

5 Exemplo 10

Éster benzílico de ácido (4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-carbâmico

10.1

10 **Éster benzílico de ácido {2-[(3-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-imino-etil}-carbâmico**

Sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico (76 mg), TBTU (168 mg), e diisopropiletilamina (310 mg) a uma solução de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [77390-81-9] (99 mg) em DMF (6 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 2 h sob temperatura ambiente, diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi submetida a secagem (Na_2SO_4), filtrada, e o solvente foi evaporado. O composto do título obtido, bruto (220 mg) foi usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

10.2

Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-carbâmico

25 Adicionou-se K_2CO_3 (133 mg) a uma solução de éster benzílico de ácido {2-[(3-cloro-pirazina-2-carbonil)-amino]-2-imino-etil}-carbâmico (167 mg) em DMF (3 ml) e aqueceu-se para 100°C durante 1,5 h. Obte-

ve-se éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-carbâmico (16 mg, 11%) a partir de uma mistura de reação por HPLC de preparação, de fase inversa (Agilent Zorbax XdB C18 de coluna, gradiente de
 5 solvente 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) durante 7 min, velocidade de fluxo 30 ml/min). MS: m/e = 310,0 [M-H⁻]

Exemplo 11

7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido [4,5-c]piridazin-5-ona

10 **11.1**

Ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

A uma solução de etil éster de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico bruto (565 mg) em THF (5 ml) adicionou-se 2N LiOH (3.03 ml, 6,06 mmol) e a mistura
 15 foi submetida a agitação durante 15 min sob temperatura ambiente. O pH da mistura de reação foi então ajustado para 2 mediante adição de 0,1N HCl e a mistura foi extraída cinco vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evapo-
 20 rados para proporcionarem o composto bruto do título na forma de um sólido de cor castanha (452 mg, 94%) que foi usado na etapa de reação seguinte sem qualquer outra purificação. ¹H NMR (d⁶-DMSO): 8,07 (d, J = 5 Hz, 1H), 9,41 (d, J = 5 Hz, 1H), 14,52 (s br, 1H).

25 **11.2**

{2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}- amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o

composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo castanho partindo-se de cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina e de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 371,0 [M+H⁺].

5 11.3

7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido [4,5-c]piridazin-5-ona

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de um sólido in-
10 color partindo-se de {2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 335,2 [M+H⁺].

Exemplo 12

7-(2-Naftalen-2-il-etoximetil)-6H-pirimido[4,5- 15 c]piridazin-5-ona

12.1

[1-Imino-2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-etil]-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o
20 composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo castanho partindo-se de cloridrato de 2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-acetamidina e de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 369,2 [M+H⁺].

12.2

25 7-(2-Naftalen-2-il-etoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piri- dazin-5-ona

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de um sólido

branco partindo-se [1-imino-2-(2-naftalen-2-il-etoxi)-etil]-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico.

MS: m/e = 333,2 [M+H⁺].

Exemplo 13

5 7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

13.1

(1-Imino-4-fenil-butil)-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o
10 composto bruto do título foi obtido na forma de cristais de cor castanha partindo-se de cloridrato de 4-fenil-butiramidina (A. Zumbrunn, C. Lamberth, F. S-schaub, Syn. Commun. (1998), 28(3), 475-483) e de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 11.1).

15 13.2

7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o
composto do título foi obtido na forma de um sólido castanho partindo-se de ácido 3-cloro-piridazina-4-
20 carboxílico (1-imino-4-fenil-butil)-amida. MS: m/e = 267,3 [M+H⁺].

Exemplo 14

7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

14.1

25 (3-Benziloxi-1-imino-propil)-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o
composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo

vermelho partindo-se de cloridrato de 3-benziloxi-propionamidina [878774-08-4] e de ácido 3-cloropiridazina-4-carboxílico (exemplo 11.1). MS: m/e = 319,1 [M+H⁺].

5 14.2

7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de cristais verdes partindo-se de (3-benziloxi-1-imino-propil)-amida
10 de ácido 3-cloropiridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 283,4 [M+H⁺].

Exemplo 15

7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona

15 15.1

{2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloropiridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo
20 de cor laranja, partindo-se de cloridrato de 2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina preparou-se cloridrato de (2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina em analogia ao cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 2.2) a partir de 2-(2-fluoro-
25 fenil)-etanol [50919-06-7]) e de ácido 3-cloropiridazina-4-carboxílico (exemplo 11.1).

15.2

7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-

c]piridazin-5-ona

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de cristais amarelos partindo-se de {2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico. MS: m/e = 301,1 [M+H⁺].

Exemplo 16**7-(3-Metoxi-fenoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona**

7-(3-Metoxi-fenoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona pode ser preparado em analogia ao 7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona (exemplo 7) a partir de etil éster de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 7.3) e de cloridrato de 2-(3-metoxi-fenoxi)-acetamidina [114986-37-7].

Exemplo 17**N-(5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-3-fenil-propionamida**

N-(5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-3-fenil-propionamida pode ser preparado em analogia ao 7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona (exemplo 7) a partir de etil éster de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 7.3) e cloridrato de N-carbamimidoilmetil-3-fenil-propionamida pode ser preparado em analogia ao cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 2.2) a partir de etil éster de á-

cido (3-fenil-propionilamino)-acético [126861-97-0]).

Exemplo 18

Éster benzílico de ácido (5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-carbâmico

5 18.1

Éster benzílico de ácido {2-[(3-cloro-piridazina-4-carbonil)-amino]-2-imino-etil}-carbâmico

Em analogia ao procedimento descrito no 2.3, o composto bruto do título foi obtido na forma de cristais de cor laranja partindo-se de cloridrato de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [50850-19-6] e de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 11.1). MS: m/e = 348,1 [M+H⁺].

18.2

15 **Éster benzílico de ácido (5-oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-carbâmico**

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor partindo-se de éster benzílico de ácido {2-[(3-cloro-piridazina-4-carbonil)-amino]-2-imino-etil}-carbâmico. MS: m/e = 310,0 [M-H⁻].

Exemplo 19

4-Metil-N-[2-(5-oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-il)-etil]-benzenossulfonamida

25 4-Metil-N-[2-(5-oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-il)-etil]-benzenossulfonamida pode ser preparado em analogia ao 7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona (exemplo

7) a partir de etil éster de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 7.3) e de cloridrato de 3-(tolueno-4-sulfonilamino)-propionamida [4349-34-2].

Exemplo 20

5 **N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida**

20.1

Amida de ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-acetilamino]-pirimidina-5-carboxílico

10 A uma solução de amida de ácido 4-amino-pirimidina-5-carboxílico [4786-51-0] (300 mg, 2,17 mmol) em THF 10 (ml) e DIPEA (0,56 ml, 3,26 mmol), adicionou-se cloreto de ftalil-glicila (534 mg, 2,39 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação du-
15 rante uma hora, evaporada para secagem e triturada com CH₂Cl₂ / EtOAc (1/1). Filtragem proporcionou amida de ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-acetil-amino]-pirimidina-5-carboxílico na forma de um sólido amarelo claro (108 mg, 15%). MS (m/e): 326,1 [M+H⁺].

20.2

2-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

Tratou-se amida de ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il)-acetilamino]-pirimidina-5-
25 carboxílico (100 mg, 0,31 mmol) em DMF (2 ml) com DIPEA (0,39 ml, 2,29 mmol) durante 2 horas a 90°C. A mistura de reação foi evaporada, o resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado para proporcionar 2-(4-oxo-3,4-diidro-

pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona na forma de um sólido amarelo claro (73 mg, 77%). MS (m/e): 308,4 [M+H⁺].

20.3

5 **2-Aminometil-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona**

Submeteu-se a agitação uma suspensão de 2-(4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (50 mg, 0,163 mmol) e monoidrato de hidrazina (0,25 ml, 5,09 mmol) em etanol (3 ml) sob
 10 temperatura ambiente durante 4 horas. Um sólido amarelo claro de 2-amino-isoindol-1.3-diona foi removido por filtragem, o filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / MeOH, 1/1) para proporcionar 2-aminometil-3H-pirimido[4,5-
 15 d]pirimidin-4-ona (24 mg, 83%) na forma de um sólido incolor. MS (m/e): 176,2 [M-H⁻].

20.4

N-(4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida

20 A uma suspensão de 2-aminometil-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona (12 mg, 0,068 mmol) em THF (0,2 ml) e DIPEA (0,050 ml, 0,29 mmol) adicionou-se cloreto de 3-fenil-propionil (14 mg, 0,08 mmol) sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi submetida
 25 a agitação durante uma hora, evaporada e purificada por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / MeOH, 1/1) para proporcionar N-(4-oxo-3,4-diidro-pirimi-
 do[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida na

forma de um sólido branco (0,8 mg, 3,8%). MS (m/e): 310,3 [M+H⁺].

Exemplo 21

Éster benzílico de ácido [2-(4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)-etil]-carbâmico

Éster benzílico de ácido [2-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-il)-etil]-carbâmico pode ser preparado em analogia a 2-(4-fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona (exemplo 1) a partir de 4-aminopirimidina-5-carbonitrila e de ácido 3-benziloxi-carbonilamino-propiónico [2304-94-1].

Exemplo 22

(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-etanossulfônico

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 20.4, tratou-se 2-aminometil-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona (exemplo 20.3) com cloreto de 2-fenil-etanossulfonila [4025-71-2] para obter-se ácido 2-fenil-etanossulfônico (4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-amida na forma de um sólido de cor castanho claro. MS: m/e = 346,3 [M+H⁺].

Exemplo 23

2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pteridin-4-ona

2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pteridin-4-ona pode ser preparado em analogia a 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona (exemplo 2) a partir de ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico e de cloridrato de 3-(3-cloro-fenil)-propionamidina cloridrato de

(3-(3-cloro-fenil)-propionamidina pode ser preparado em analogia a cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 2.2) a partir de etil éster de ácido 3-(3-cloro-fenil)-propiônico [7116-35-0]).

5 **Exemplo 24**

2-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-acetamida

2-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-acetamida pode ser preparado em a-

10 analogia a 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona (exemplo 2) a partir de ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico e cloridrato de N-carbamimidoilmetil-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida cloridrato de (N-carbamimidoilmetil-2-(3-fluoro-fenil)-

15 acetamida pode ser preparado em analogia a cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 2.2) a partir de etil éster de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-acetilamino]-acético que pode ser preparado a partir de ácido (3-fluoro-fenil)-acético [331-25-9] e

20 etil éster de ácido amino-acético [459-73-4] utilizando-se condições de formação de ligação de amida típicas como, por exemplo, descritas na etapa i do esquema A).

Exemplo 25

25 **4-Metil-N-[2-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-il)-etil]-benzenossulfonamida**

4-Metil-N-[2-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-il)-etil]-benzenossulfonamida pode ser preparado em analogia a 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin

-4-ona (exemplo 2) a partir de ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico e cloridrato de 3-(tolueno-4-sulfonilamino)-propionamida [4349-34-2].

Exemplo 26

5 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-3-fenil-própri-onamida

N-(4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida pode ser preparado em analogia a 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona
 10 (exemplo 2) a partir de ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico e cloridrato de N-carbamimidoilmetil-3-fenil-propionamida cloridrato de (N-carbamimidoilmetil-3-fenil-propionamida pode ser preparado em analogia a cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-
 15 acetamidina (exemplo 2.2) a partir de etil éster de ácido (3-fenil-propionilamino)-acético [126861-97-0]).

Exemplo 27

2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pteridin-4-ona

20 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pteridin-4-ona pode ser preparado tal como descrito na etapa f do esquema A a partir de ácido 3-cloro-6-etil-pirazina-2-carboxílico (que pode ser preparado, por exemplo, a partir de éster metílico de ácido
 25 do 3-amino-6-bromo-pirazina-2-carboxílico [6966-01-4] utilizando-se métodos que são conhecidos da pessoa versada na técnica, por exemplo, por intermédio de tratamento sucessivo com i) etinil-trimetil-silano; ii) flu-

oreto de tetra-n-butilamônio; iii) hidrogênio utilizando-se paládio em carvão vegetal como um catalisador; iv) conversão do éster para a amida primária utilizando-se, por exemplo, NH_3) e etil éster de ácido [2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético (exemplo 5.2).

Exemplo 28

7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazina

28.1

{2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito em 2.3, o composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo de cor laranja partindo-se de cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 2.2) e de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico (exemplo 11.1).

28.2

7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazina

Em analogia ao procedimento descrito no 5.4, o composto do título foi obtido na forma de cristais de cor castanha partindo-se {2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-piridazina-4-carboxílico. MS: $m/e = 319,1$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 29

2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona

29.1

{2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de á-

ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito em 2.3, o composto bruto do título foi obtido na forma de um óleo castanho alaranjado partindo-se de cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 6.2) e ácido 3-cloro-2-pirazina-carboxílico. MS: m/e = 353,1 [M+H⁺].

29.2**2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona**

Em analogia ao procedimento descrito no 2.4, o composto do título foi obtido na forma de um sólido castanho claro partindo-se de {2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-amida de ácido 3-cloro-pirazina-2-carboxílico. MS: m/e = 317,1 [M+H⁺].

15

Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

IngredientesPor Comprimido**Núcleo:**

Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg

Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

Revestimento de película:

Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

10 Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e mistura-

dos e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de Polyetilene glycol 400 e de água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 mediante adição de ácido acético. O volume é ajustado para 1,0 ml pela adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando-se excedente apropriado e esterilizada.
- 10

Exemplo D

- Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:
- 15

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parciais hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de a-

5 cordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose,

10 celulose microcristalina e carboximetil celulose de só-

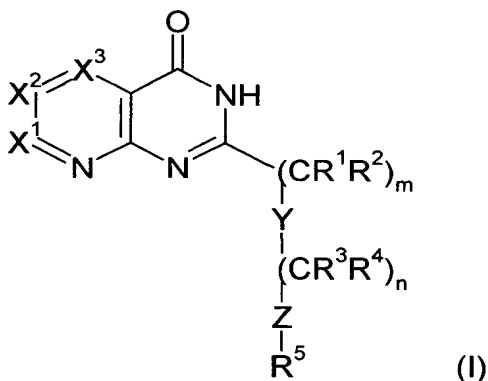
dio e então granulado com uma mistura de polivinilpir-

rolidona em água. O granulado é misturado com esteara-

to de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula (I)



- 5 em que
- X^1 é N ou $C(R^6)$;
- X^2 é N ou $C(R^7)$;
- X^3 é N ou $C(R^8)$; em que pelo menos um de X^1 , X^2 e X^3 é N;
- 10 Y é uma ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $C(O)NR^9$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$, $N(R^9)C(O)NR^{10}$, $N(R^9)SO_2$ ou $SO_2N(R^9)$;
- Z é uma ligação simples, ou, se n for 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, Y também pode ser O;
- 15 R^1 , R^2 , R^3 e R^4 independentemente uns dos outros são hidrogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoroalquila inferior, ou R^1 e R^2 são ligados entre si para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^1-R^2-$ é
- 20 $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^3 e R^4 são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^3-R^4-$ é -

$(CH_2)_{2-6}$;

- R^5 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila este
 que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 subs-
 tituintes selecionados independentemente a partir
 5 do grupo que consiste de halogênio, alquila infe-
 rior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior,
 fluoro-alcoxila inferior, cicloalquila, fluoro-
 cicloalquila, cicloalquila-oxila, $C(O)OH$, alcoxila
 inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$,
 10 $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior-
 $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila infe-$
 $rrior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior-
 $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila infe-$
 15 $rrior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferi-
 or- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferi-$
 or), ciano e fenila que é opcionalmente substituí-
 do com de 1 a 3 substituintes selecionados inde-
 pendentemente a partir do grupo que consiste de
 halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior e
 20 fluoro-alquila inferior;
- R^6 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-
 alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-
 alcoxila inferior ou cicloalquila;
- R^7 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-
 25 alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-
 alcoxila inferior ou cicloalquila;
- R^8 é hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-
 alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-

alcoxila inferior ou cicloalquila;

R^9 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio,
alquila inferior ou fluoro-alquila inferior;

m é 0, 1, 2 ou 3;

5 n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n$ é ≥ 1 ; com a condição de que se X^1 for CH,
 X^2 é CH e X^3 é N, $m + n$ não é 1;

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

2 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1,
10 **caracterizados** por somente um de X^1 , X^2 e X^3 ser N.

3 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 2, **caracterizados** por X^1 ser N.

4 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 2, **caracterizados** por X^3 ser N.

15 5 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 4, **caracterizados** por X^2 ser $C(R^7)$ e
 R^7 ser tal como definido na reivindicação 1.

6 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 5, **caracterizados** por Y ser uma li-
20 gação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$ ou $N(R^9)SO_2$, e
 R^9 ser tal como definido na reivindicação 1.

7 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 6, **caracterizados** por Y ser O ou
 $N(R^9)C(O)O$, e por R^9 ser tal como definido na reivindi-
25 cação 1.

8 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 7, **caracterizados** por Z ser uma li-
gação simples.

9 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **caracterizados** por R^1 , R^2 , R^3 e R^4 serem hidrogênio.

5 10 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 9, **caracterizados** por R^5 ser fenila ou naftila, fenila ou naftila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior e alcoxila inferior.

10 11 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 10, **caracterizados** por R^5 ser fenila que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 halogênios.

15 12 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 11, **caracterizados** por R^5 ser fenila, 3-cloro-fenila, 2,5-difluoro-fenila ou 3-cloro-4-fluoro-fenila.

20 13 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 12, **caracterizados** por R^6 ser hidrogênio.

14 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 13, **caracterizados** por R^7 ser hidrogênio ou halogênio.

25 15 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 14, **caracterizados** por R^8 ser hidrogênio.

16 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 15, **caracterizados** por R^9 e R^{10} serem

hidrogênio.

17 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 16, **caracterizados** por **m** ser 1, 2 ou 3.

5 18 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 17, **caracterizados** por **m** ser 1.

19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 18, **caracterizados** por **n** ser 0, 1, 2 ou 3.

10 20 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 19, **caracterizados** por **n** ser 1 ou 2.

21 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de

15 2-(4-Fenil-butil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,
2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,

2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,

20 2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirimido[4,5-d]pirimidin-4-ona,

2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,

3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-

25 pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[5,4-

- e] [1,2,4]triazin-5-ona,
 2-(2-Naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pteridin-4-ona,
 Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-carbâmico,
- 5 7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-(2-Naftalen-2-ila-etoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 10 7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 7-(3-Metoxi-fenoximetil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
- 15 N-(5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
 Éster benzílico de ácido (5-Oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-carbâmico,
 4-Metil-N-[2-(5-oxo-5,6-diidro-pirimido[4,5-c]piridazin-7-ila)-etil]-benzenossulfonamida,
- 20 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilametil)-3-fenil-propionamida,
 Éster benzílico de ácido [2-(4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ila)-etil]-carbâmico,
- 25 (4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilametil)-amida de ácido 2-fenil-etanossulfônico,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pteridin-4-ona,
 2-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-

ilmetil)-acetamida,

4-Metil-N-[2-(4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ila)-etil]-

benzenossulfonamida,

N-(4-Oxo-3,4-diidro-pteridin-2-ilmetil)-3-fenil-

5 propionamida, e

2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-

pteridin-4-ona,

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 - 21, **caracterizados** por serem sele-
cionados a partir do grupo que consiste de

2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-
ona,

3-Cloro-7-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6H-

15 pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

7-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-
c]piridazin-5-ona,

éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pteridin-2-
ilmetil)-carbâmico, e

20 7-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-

pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 - 20, **caracterizados** por serem sele-
25 cionados a partir do grupo que consiste de

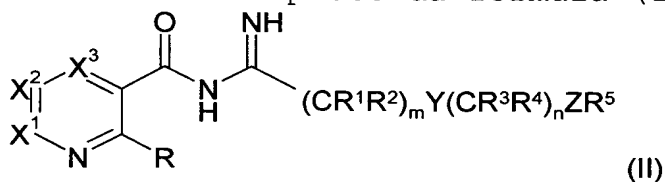
7-(3-Fenil-propil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

7-(2-Benziloxi-etil)-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,

7-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6H-pirimido[4,5-c]piridazin-5-ona,
 éster benzílico de ácido (5-oxo-5,6-diidro-pirimido
 [4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-carbâmico,
 5 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
 (4-oxo-3,4-diidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 amida de ácido 2-fenil-etanossulfônico,
 7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-
 10 diidro-pirimido[4,5-c]piridazina, e
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
 e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

24 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 - 20, **caracterizados** por serem sele-
 15 cionados a partir do grupo que consiste de:
 éster benzílico de ácido (5-oxo-5,6-diidro-
 pirimido[4,5-c]piridazin-7-ilmetil)-carbâmico,
 7-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-5-metileno-5,6-
 diidro-pirimido[4,5-c]piridazina, e
 20 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pteridin-4-ona,
 e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

25 25 - Processo para a manufatura de compostos da
 fórmula (I), conforme descrito em qualquer uma das rei-
 vindicações 1 - 24, **caracterizado** por o processo com-
 preender converter um composto da fórmula (II)



por intermédio de uma condensação intramolecular para o composto da fórmula (I), em que R é F ou Cl, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, Y, Z, m e n são tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 24.

5 26 - Compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizados** por serem manufaturados por meio de um processo de acordo com a reivindicação 25.

 27 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas**
10 por compreenderem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24 e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitáveis.

 28 - Compostos, conforme descrito em das reivindicações 1 - 24, **caracterizados** por serem para o uso
15 como substâncias ativas terapêuticas.

 29 - Compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são
20 moduladas por agonistas de HM74A.

 30 - Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia,
25 colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de

insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado, método esse **caracterizado** por compreender administrar um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24 a um ser humano ou animal.

31 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

32 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado.

33 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o trata-

mento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

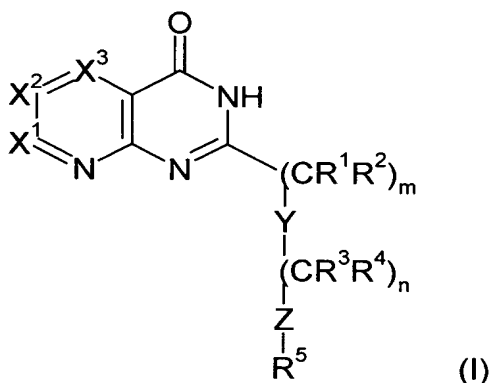
34 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 - 24, **caracterizado** por ser para preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado.

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATA-
MENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS
POR AGONISTAS HM74A E USO DOS COMPOSTOS

5

A invenção relaciona-se com novos derivados da fórmula (I)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^3 , Y , Z , m e n são
 10 tais como definidos na descrição e nas reivindicações,
 bem como aos seus sais e ésteres fisiologicamente
 aceitáveis. Estes compostos são agonistas de HM74A e
 podem ser usados como medicamentos.