



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

(21) PI 0807351-1 A2



(22) Data de Depósito: 05/02/2008
(43) Data da Publicação: 20/05/2014
(RPI 2263)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 471/04
A61K 31/505
A61P 25/00

(54) Título: COMPOSTOS DE PIRIDOPYRIMIDINONA ÚTEIS PARA TRATAR DOENÇAS OU CONDIÇÕES MEDIADAS POR CANAL DE SÓDIO **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 05/02/2007 US 60/888253,
16/04/2007 US 60/912122

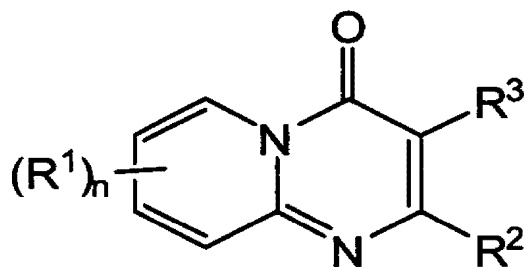
(73) Titular(es): Xenon Pharmaceuticals INC

(72) Inventor(es): Jianmin Fu, Jianyu Sun, Mark Wood, Qi Jia,
Rajender Kamboj, Shifeng Liu, Sultan Chowdhury

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DAIEL-SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT US2008053075 de
05/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/097991 de
14/08/2008



“COMPOSTOS DE PIRIDOPIRIMIDINONA ÚTEIS PARA TRATAR DOENÇAS OU CONDIÇÕES MEDIADAS POR CANAL DE SÓDIO”

Campo da Invenção

5 A presente invenção é direcionada aos compostos de piridopirimidinona e composições farmacêuticas compreendendo os compostos, que são úteis em tratar doenças ou condições mediadas por canal de sódio, tal como dor, bem como outras doenças e condições associadas com a mediação de canais de sódio.

Fundamentos da Invenção

10 Canais de sódio dependentes de voltagem, proteínas transmembrana que iniciam os potenciais de ação em nervos, músculos e outras células eletricamente excitáveis, são um componente necessário de sensação normal, emoções, pensamentos e movimentos (Catterall, W.A., *Nature* (2001), Vol. 409, pág. 988 a 990). Esses canais consistem de uma subunidade alfa altamente processada que está associada com subunidades beta auxiliares. A subunidade alfa de formação de poros é suficiente para função de canal, mas a cinética e
15 a dependência da voltagem de comutação de canal são, em parte, modificados pelas subunidades beta (Goldin e outros, *Neuron* (2000), Vol. 28, pág. 365 a 368). Cada subunidade alfa contém quatro domínios homólogos, I a IV, cada um com seis segmentos transmembrana. A subunidade alfa do canal de sódio, formando o poro de condução de íon e contendo os sensores de voltagem regulando a condução de íons de sódio tem uma massa molecular
20 de 260.000. A gravação eletrofisiológica, purificação bioquímica, e a clonagem molecular identificaram dez diferentes subunidades alfa de canal de sódio e quatro subunidades beta (Yu, F.H., e outros, *Sci. STKE* (2004), 253; e Yu, F.H., e outros, *Neurosci.* (2003), 20:7577 a 7585).

25 As características de canais de sódio incluem ativação e desativação rápida quando a voltagem através da membrana de plasma de uma célula excitável é despolarizada (comutação dependente de voltagem), e condução eficaz e seletiva de íons de sódio através da condução de poros intrínsecos à estrutura da proteína (Sato, C., e outros, *Nature* (2001), 409:1047 a 1051). Em potenciais de membrana hiperpolarizados ou negativos, os canais de sódio são fechados. Seguindo a despolarização de membrana, os canais de sódio abrem
30 rapidamente e então desativam. Os canais somente conduzem correntes no estado aberto e, uma vez desativados, têm que retornar ao estado de repouso, favorecido por hiperpolarização de membrana, antes de eles poderem reabrir. Diferentes subtipos de canal de sódio variam na faixa de voltagem pela qual eles ativam e desativam bem como suas cinéticas de ativação e de desativação.

35 A família de canal de sódio de proteínas foi extensivamente estudada e mostrada como estando envolvida em um número de funções corporais vitais. A pesquisa nessa área identificou variantes das subunidades alfa que resultam em mudanças maiores na função e

atividades do canal, que podem levar por fim a condições patofisiológica maiores. Implícita com a função, essa família de proteínas são consideradas os pontos principais de intervenção terapêutica. $Na_v1.1$ e $Na_v1.2$ são altamente expressos no cérebro (Raymond, C.K., e outros, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(44):46234 a 46241) e são vitais ao funcionamento normal do cérebro. Em humanos, mutações em $Na_v1.1$ e $Na_v1.2$ resultam em graves estados epiléticos e em alguns casos, degeneração mental (Rhodes, T.H., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101(30):11147-11152; Kamiya, K., e outros, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(11):2690 a 2698; Pereira, S., e outros, *Neurology* (2004), 63(1):191 a 192). Como tais ambos os canais foram considerados como alvos validados para o tratamento de epilepsia (ver, Publicação de Patente Publicada PCT No. WO 01/38564).

$Na_v1.3$ é amplamente expresso por todo o corpo (Raymond, C.K., e outros, *na obra previamente citada*). Ele demonstrou ter sua expressão regulada para cima nos neurônios sensoriais de horn dorsal de ratos após lesão do sistema nervoso (Hains, B.D., e outros, *J. Neurosci.* (2003), 23(26):8881 a 8889). Muitos especialistas no campo consideraram $Na_v1.3$ como um alvo adequado para terapêutica de dor (Lai, J., e outros, *Curr. Opin. Neurobiol.* (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., e outros, *J. Neurobiol.* (2004), 61(1):55 a 71; Chung, J.M., e outros, *Novartis Found Symp.* (2004), 261:19 a 27; discussão 27 a 31, 47 a 54).

A expressão de $Na_v1.4$ é essencialmente limitado ao músculo (Raymond, C.K., e outros, *na obra previamente citada*). Mutações nesse gene foram mostradas como tendo efeitos profundos na função muscular incluindo paralisia (Tamaoka A., *Intern. Med.* (2003), (9):769 a 770). Assim, esse canal pode ser considerado um alvo para o tratamento de contratilidade muscular anormal, espasmo ou paralisia.

O canal de sódio cardíaco, $Na_v1.5$, é expresso principalmente nos ventrículos e átrios do coração (Raymond, C.K., e outros, *na obra previamente citada*), e pode ser encontrado no nódulo sinovial, nódulo ventricular e possivelmente nas células Purkinje. A rápida inflexão superior do potencial de ação cardíaca e a rápida condução de impulso através de tecido cardíaco é devida à abertura de $Na_v1.5$. Como tal, $Na_v1.5$ é central à gênese de arritmias cardíacas. As mutações em $Na_v1.5$ humano resultam em múltiplas síndromes arrítmicas, incluindo, por exemplo, QT3 longo (LQT3), síndrome de Brugada (BS), um defeito de condução cardíaca herdado, síndrome da morte noturna inesperada repentina (SUNDS) e síndrome da morte infantil repentina (SIDS) (Liu, H. e outros, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173 a 179). A terapia com bloqueador de canal de sódio foi extensivamente usada no tratamento de arritmias cardíacas. O primeiro fármaco antiarrítmico, quinidina, descoberto em 1914, é classificado como um bloqueador de canal de sódio.

$Na_v1.6$ codifica um canal de sódio dependente de voltagem amplamente distribuído, abundante encontrado por todo o sistema nervoso central e periférico, agrupado

nos nódulos de Ranvier de axônios neurais (Caldwell, J.H., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000), 97(10): 5616 a 5620). Embora nenhuma mutação em humanos tenha sido detectada, $Na_v1.6$ é pensado como executando uma função na manifestação dos sintomas associados com esclerose múltipla e foi considerado como um alvo para o tratamento dessa

5 doença (Craner, M.J., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101(21):8168 a 8173).

$Na_v1.7$ foi primeiramente clonado a partir da linhagem celular PC12 de feocromocitoma (Toledo-Aral, J. J., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1997), 94:1527 a 1532). Sua presença em altos níveis nos cones de crescimento de neurônios de pequeno diâmetro sugeriu que ele poderia executar uma função na transmissão de informação nociceptiva.

10 Embora isso tenha sido um desafio para os especialistas no campo como $Na_v1.7$ é também expresso em células neuroendócrinas associadas com o sistema autonômico (Klugbauer, N., e outros, *EMBO J.* (1995), 14(6):1084 a 1090) e como tal foi implicado em processos autonômicos. A função implícita em funções autonômicas foi demonstrada com a geração de mutantes nulos de $Na_v1.7$; apagando $Na_v1.7$ em todos os neurônios sensoriais e simpáticos resultou em um fenótipo perinatal letal. (Nassar, e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

15 (2004), 101(34):12706 a 12711.). Em contraste, apagando a expressão de $Na_v1.7$ em um subconjunto de neurônios sensoriais que são predominantemente nociceptivos, uma função em mecanismos de dor, foi demonstrada (Nassar, e outros, *na obra previamente citada*). Suporte adicional para bloqueadores de $Na_v1.7$ ativos em um subconjunto de neurônios é

20 suportado pela conclusão de que duas condições de dor herdadas humanas, eritemalgia primária e dor retal familiar, foi mostrado como mapeando $Na_v1.7$ (Yang, Y., e outros, *J. Med. Genet.* (2004), 41(3):171 a 174).

A expressão de $Na_v1.8$ é essencialmente restrita ao DRG (Raymond, C.K., e outros, *na obra previamente citada*). Não há mutações humanas identificadas para $Na_v1.8$.

25 Entretanto, ratos mutantes nulos de $Na_v1.8$ foram viáveis, férteis e de aparência normal. Uma analgesia pronunciada a estímulos mecânicos nocivos, pequenos déficits em termorrecepção nociva e desenvolvimento retardado de hiperalgesia inflamatória sugeriram aos pesquisadores que $Na_v1.8$ executa uma função principal na sinalização da dor (Akopian, A. N., e outros, *Nat. Neurosci.* (1999), 2(6): 541 a 548). O bloqueio desse canal é amplamente

30 aceito como um tratamento potencial para dor (Lai, J, e outros, *na obra previamente citada*; Wood, J.N., e outros, *na obra previamente citada*; Chung, J.M., e outros, *na obra previamente citada*). O pedido de Patente Publicado PCT No. WO 03/037274A2 descreve pirazolamidas e sulfonamidas para o tratamento de condições do sistema nervoso central e periférico, particularmente dor e dor crônica bloqueando os canais de sódio associados com o

35 início ou recorrência das condições indicadas. O pedido de Patente Publicado PCT No. WO 03/037890A2 descreve piperidinas para o tratamento de condições do sistema nervoso central e periférico, particularmente dor e dor crônica bloqueando os canais de sódio associados

com o início ou recorrência das condições indicadas. Os compostos, composições e métodos dessas invenções são de uso particular para tratar dor neuropática ou inflamatória pela inibição de fluxo de íons através de um canal que inclui uma subunidade PN3 (Na_v1.8).

O canal de sódio periférico insensível a tetrodotoxina Na_v1.9, descrito por Dib-Hajj, S.D., e outros (ver Dib-Hajj, S.D., e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8) foi mostrado como residindo unicamente nos gânglios da dorsal root. Demonstrou-se que o Na_v1.9 dá suporte à despolarização e excitação evocada por neurotrofina (BDNF), e é o único membro da superfamília de canal de sódio dependente de voltagem a ser mostrado como sendo mediado por ligante (Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., *Nature* (2002), 419 (6908):687 a 693). O padrão limitado de expressão desse canal tornou-o um candidato alvo para o tratamento de dor (Lai, J, e outros, *na obra previamente citada*; Wood, J.N., e outros, *na obra previamente citada*; Chung, J.M. e outros, *na obra previamente citada*).

NaX é um suposto canal de sódio, que não foi mostrado como sendo dependente de voltagem. Em adição à expressão no pulmão, coração, gânglios de dorsal root, e células de Schwann do sistema nervoso periférico, NaX é encontrado em neurônios e células ependimais em áreas restritas do SNC, particularmente nos órgãos circunventriculares, que estão envolvidos na homeostasia de fluidos corporais (Watanabe, E., e outros, *J. Neurosci.* (2000), 20(20):7743 a 7751). Ratos com NaX nulo mostraram ingestões anormais de solução salina hipertônica sob condições esgotadas de sal e água. Essas conclusões sugerem que o NaX executa uma importante função no sensoriamento central do nível de sódio de fluidos corporais e na regulação do comportamento de ingestão de sal. Seu padrão e sua função sugerem-no como um alvo para tratamento de fibrose cística e outras enfermidades com regulação de sal relacionada.

Estudos com o bloqueador de canal de sódio, tetrodotoxina (TTX), usado para diminuir a atividade dos neurônios em certas regiões do cérebro, indicam seu uso potencial no tratamento de dependência. Os estímulos correlacionados a drogas provocam ansia por drogas e recaída nas drogas e comportamentos de procura por drogas em ratos. A integridade funcional da amígdala basolateral (BLA) é necessária para a reinstalação de comportamento de procura por cocaína produzido por estímulos condicionados por cocaína, mas não pela própria cocaína. A BLA executa uma função similar na reinstalação de comportamento de procura por heroína. A desativação induzida por TTX da BLA em reinstalação condicionada e preparada com heroína de comportamento de procura de heroína extinta em um modelo de ratos (Fuchs, R.A. e See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4):425 a 433). Essa família intimamente relacionada de proteínas foi há muito tempo reconhecida como alvos para intervenção terapêutica. Os canais de sódio são direcionados por uma disposição diversa de agentes farmacológicos. Esses incluem neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos, e anestésicos locais (Clare, J.J., e outros, *Drug Discovery Today* (2000) 5:506 a 520).

Todos os agentes farmacológicos atuais que agem em canais de sódio têm sítios receptores nas subunidades alfa. Ao menos seis sítios receptores distintos para neurotoxinas e um sítio receptor para anestésicos locais e drogas relacionadas foram identificados (Cestèle, S. e outros, *Biochimie* (2000), Vol. 82, pág. 883 a 892).

Os bloqueadores de canal de sódio de molécula pequena ou os anestésicos locais e drogas antiepilépticas e antiarrítmicas relacionadas, interagem com sítios receptores sobrepostos localizados na cavidade interna do poro do canal de sódio (Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13 a 25). Os resíduos de aminoácido nos segmentos S6 de ao menos três dos quatro domínios contribuem para esse sítio receptor de droga complexo, com o segmento IVS6 executando a função dominante. Essas regiões são altamente conservadas e como tal mais bloqueadores de canal de sódio conhecidos até agora interagem com potência similar com todos os subtipos de canal. No entanto, foi possível produzir bloqueadores de canal de sódio com seletividade terapêutica e uma janela terapêutica suficiente para o tratamento de epilepsia (por exemplo, lamotrigina, fenitoína e carbamazepina) e certas arritmias cardíacas (por exemplo, lignocaína, tocaidina e mexiletina). Entretanto, a potência e índice terapêutico desses bloqueadores não são ótimos e limitaram a utilidade desses compostos em uma variedade de áreas terapêuticas onde um bloqueador de canal de sódio seria idealmente adequado.

Gerenciamento de Dor Aguda e Crônica

A terapia com fármacos é a base de gerenciamento para dor aguda e crônica em todos os grupos etários, incluindo neonatos, bebês e crianças. Os fármacos para dor são classificados pela Sociedade Americana de Dor nas três categorias principais: (1) analgésicos não opióides – acetaminofeno, e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), incluindo salicilatos (por exemplo, aspirina), (2) analgésicos opióides e (3) coanalgésicos.

Os analgésicos não opióides, tal como acetaminofeno e NSAIDs, são úteis para dor aguda e crônica devido a uma variedade de causas incluindo cirurgia, trauma, artrite e câncer. Os NSAIDs são indicados para inflamação envolvendo dor porque o acetaminofeno é desprovido de atividade anti-inflamatória. Os opióides também são desprovidos de atividade anti-inflamatória. Todos os NSAIDs inibem a ciclooxygenase de enzima (COX), inibindo desse modo a síntese de prostaglandina e reduzindo a resposta à dor inflamatória. Há, ao menos, duas isoformas COX, COX-1 e COX-2. Os inibidores de COX não seletivos comuns incluem, ibuprofeno e naproxeno. A inibição de COX-1, que é encontrado em plaquetas, trato gastrointestinal, rins e a maior parte dos outros tecidos humanas, é pensada como estando associada com efeitos adversos tal como sangramento gastrointestinal. O desenvolvimento de NSAIDs COX-2 seletivos, tal como Celecoxibe, Valdecoxibe e Rofecoxibe, têm os benefícios de NSAIDs não seletivos com perfis de efeitos adversos reduzidos nos intestinos e rins. Entretanto, a evidência agora sugere que o uso crônico de certos inibidores de

COX-2 seletivos pode resultar em um risco aumentado de ocorrência de derrame.

O uso de analgésicos opióides é recomendado pela Sociedade Americana de Dor a ser iniciado com base em um histórico direcionado a dor e físico que inclui avaliação de dor repetida. Devido aos amplos perfis de efeito adverso associados com o uso de opiato, a terapia deveria incluir um diagnóstico, plano de tratamento interdisciplinar integrado e monitoramento de paciente contínuo apropriado. Recomenda-se que os opióides sejam adicionados a não opióides para gerenciar dor aguda e dor relacionada a câncer que não responde a não opióides sozinhos. Os analgésicos opióides agem como agonistas a receptores específicos dos tipos μ e κ no sistema nervoso central e periférico. Dependendo do opióide e de sua formulação ou modo de administração, ele pode ser de duração mais curta ou mais longa. Todos os analgésicos opióides têm um risco de causar depressão respiratória, insuficiência hepática, vício e dependência, e como tal não são ideais para gerenciamento em longo prazo ou de dor crônica.

Um número de outras classes de fármacos pode intensificar os efeitos de opióides ou NSAIDs, têm atividade analgésica independente em certas situações, ou agem contra os efeitos colaterais dos analgésicos. Sem considerar quais dessas ações o fármaco tem, eles são coletivamente chamados "coanalgésicos". Antidepressivos tricíclicos, fármacos antiepiépticos, anestésicos locais, glicocorticóides, relaxantes musculares esqueléticos, agentes antiespasmódicos, antihistaminas, benzodiazepinas, cafeína, agentes tópicos (por exemplo, capsaicina), dextroamfetamina e fenotizinas são todos usados em clínica como terapias adjuvantes ou individualmente no tratamento de dor. Os fármacos antiepiépticos em particular foram bem sucedidos no tratamento de condições de dor. Por exemplo, a Gabapentina, que tem um direcionamento terapêutico não confirmado, é indicada para dor neuropática. Outros exames clínicos estão tentando estabelecer que dor neuropática central pode responder a bloqueadores de canal de íon tal como bloqueadores de canais de cálcio, sódio e/ou NMDA (N-metil-D-aspartato). Atualmente em desenvolvimento estão agentes de bloqueio de canal NMDA de baixa afinidade para o tratamento de dor neuropática. A literatura fornece evidência eletrofisiológica pré-clínica substancial em suporte do uso e antagonistas de NMDA no tratamento de dor neuropática. Tais agentes também podem encontrar uso no controle de dor após tolerância à analgesia de opióides ocorrer, particularmente em pacientes com câncer.

Os analgésicos sistêmicos tais como NSAIDs e opióides são distinguidos dos agentes terapêuticos que são úteis somente como analgésicos/anestésicos locais. Os analgésicos locais bem conhecidos, tais como lidocaína e xilocaína, são bloqueadores de canal de íon não seletivos que podem ser fatais quando administrados sistemicamente. Uma boa descrição de bloqueadores de canal de sódio não seletivos é encontrada em Madge, D. e outros, *J. Med. Chem.* (2001), 44(2):115 a 137.

Vários moduladores de canal de sódio são conhecidos para uso como anticonvulsivos ou antidepressivos, tal como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina e riluzol, todos os quais são direcionados a canais de sódio sensíveis a tetrodotoxina (TTX-S). Tais agentes TTX-S sofrem de efeitos colaterais limitantes de dose, incluindo vertigem, ataxia e sonolência, principalmente devido à ação em canais TTX-S no cérebro.

Função dos Canais de Sódio na Dor

Os canais de sódio executam um conjunto diverso de funções em manter os estados patológicos e normais, incluindo a função reconhecida longa que os canais de sódio dependentes de voltagem executam na geração de atividade neuronal anormal e dor neuropática ou patológica (Chung, J.M. e outros, *na obra previamente citada*). Danos nos nervos periféricos seguindo trauma ou doença podem resultar em mudanças na atividade do canal de sódio e no desenvolvimento de atividade aferente anormal incluindo descargas ectópicas a partir dos aferentes axotomizados e atividade espontânea de nociceptores intactos sensibilizados. Essas mudanças podem produzir hipersensibilidade anormal de longa duração a estímulos normalmente inócuos, ou alodinia. Exemplos de dor neuropática incluem, mas não estão limitados a, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigeminal, neuropatia diabética, dor crônica nas costas, dor no membro fantasma, e dor resultante de câncer e quimioterapia, dor pélvica crônica, síndrome da dor regional complexa e neuralgias relacionadas.

Houve algum grau de sucesso ao tratar os sintomas da dor neuropática usando medicações, tal como gabapentina, e mais recentemente, pregabalina, como tratamentos de primeira linha e de curto prazo. Entretanto, a farmacoterapia para dor neuropática teve geralmente sucesso limitado com pouca resposta aos fármacos de redução de dor comumente usados, tais como NSAIDS e opiatos. Consequentemente, há ainda uma necessidade considerável de explorar novas modalidades de tratamento.

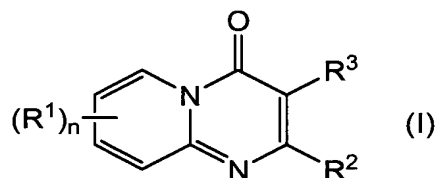
Resta um número limitado de potentes bloqueadores de canal de sódio eficazes com um mínimo de eventos adversos na clínica. É também uma necessidade médica tratar dor neuropática e outros estados patológicos associados ao canal de sódio eficazmente e sem efeitos colaterais adversos. A presente invenção fornece métodos de alcançar essas necessidades cruciais.

Sumário da Invenção

A presente invenção é direcionada aos compostos de piridopirimidinona e composições farmacêuticas compreendendo os compostos e métodos de usar os compostos e composições farmacêuticas para o tratamento e/ou prevenção de condições ou doenças mediada por canal de sódio, tal como a dor. A presente invenção é também direcionada a métodos de usar os compostos da invenção e composições farmacêuticas compreendendo os compostos para o tratamento de outras condições ou doenças mediadas por canal de sódio, incluindo, mas não limitadas a condições do sistema nervoso central tal como epilepsia, an-

siedade, depressão e doença bipolar; condições cardiovasculares tais como arritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular; condições neuromusculares tais como síndrome das pernas inquietas, tremor essencial e paralisia muscular ou tétano; neuroproteção contra derrames, glaucoma, trauma neural e esclerose múltipla; e canalopatias tais como eritromialgia e síndrome da dor retal familiar. A presente invenção é também direcionada a métodos de usar os compostos e composições farmacêuticas da invenção para o tratamento e/ou prevenção de doenças ou condições, tais como hipercolesterolemia, hiperplasia prostática benigna, prurido e câncer.

Consequentemente, em um aspecto esta invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I):



Onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(S)R⁴, -R⁶-C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-C(S)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e -R⁶-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s, se presentes, são como descritos acima;

R² é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aral-

quenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

Em outro aspecto, a invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo

um excipiente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) como apresentado acima.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para o tratamento de dor em um mamífero, preferencialmente um humano, onde os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar ou diminuir a gravidade de uma doença, condição, ou desordem em um mamífero onde a ativação ou hiperatividade de um ou mais de Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, ou Na_v1.9 é implicada na doença, condição ou desordem, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos de tratar uma faixa de doenças ou condições mediadas por canal de sódio em um mamífero, por exemplo, dor associada com HIV, neuropatia induzida por tratamento de HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia pós-herpética, eudinia, sensibilidade ao calor, tosarcoidose, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, dor associada à esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), neuropatia diabética, neuropatia periférica, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, aterosclerose, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonia, hipertermia maligna, fibrose cística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólise, depressão bipolar, ansiedade, esquizofrenia, doenças relacionadas à toxina de canal de sódio, eritemalgia familiar, eritemalgia primária, dor retal familiar, câncer, epilepsia, ataques tônicos parciais e gerais, síndrome das pernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroproteção sob condições isquêmicas causadas por derrame, glaucoma, ou trauma neural, taquiarritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular, onde os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade desse, preferencialmente um humano, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da inven-

ção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiôme-
5 ro, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ma faixa de doenças ou condições mediadas por canal de sódio em um mamífero, preferencialmente um humano, pela inibição de fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem no
10 mamífero, onde os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farma-
cêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da in-
15 venção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir hipercoleste-
rolemia em um mamífero, preferencialmente um humano, onde os métodos compreendem
20 administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiôme-
ro, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade te-
rapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um
25 estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuti-
camente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuticamente acei-
tável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir hiperplasia
prostática benigna em um mamífero, preferencialmente um humano, onde os métodos com-
30 preendem administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamen-
te eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero,
enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável,
solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma
quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado aci-
35 ma, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal
farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuti-
camente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir prurido em um mamífero, preferencialmente um humano, onde os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir câncer em um mamífero, preferencialmente um humano, onde os métodos compreendem administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção fornece terapia farmacêutica em combinação com um ou mais compostos da invenção ou uma ou mais outras terapias aceitas ou como qualquer combinação dessas para aumentar a potência de uma terapia com fármaco futura ou existente ou para diminuir os eventos adversos associados com a terapia aceita. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica combinando compostos da presente invenção com terapias futuras ou estabelecidas para as indicações listadas na invenção.

Em outro aspecto, a invenção é direcionada ao uso dos compostos da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou ao uso de uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente farmaceuticamente aceitável e um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, na preparação de um medicamento para o tratamento de desordens de ferro em um mamífero.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

Certos grupos químicos citados aqui podem ser precedidos por uma notação abreviada indicando o número total de átomos de carbono que são encontrados no grupo químico.

co indicado. Por exemplo, C₇-C₁₂alquila descreve um grupo alquila, como definido abaixo, tendo um total de 7 a 12 átomos de carbono, e C₄-C₁₂cicloalquilalquila descreve um grupo cicloalquilalquila, como definido abaixo, tendo um total de 4 a 12 átomos de carbono. O número total de carbonos na notação abreviada não incluir carbonos que possam existir em substituintes do grupo descrito.

Em adição ao anterior, como usado na especificação e reivindicações em anexo, a menos que especificado ao contrário, os seguintes termos têm o significado indicado:

“Amino” refere-se ao radical -NH₂.

“Ciano” refere-se ao radical -CN.

“Hidróxi” refere-se ao radical -OH.

“Imino” refere-se ao substituinte =NH.

“Nitro” refere-se ao radical -NO₂.

“Oxo” refere-se ao substituinte =O.

“Tioxo” refere-se ao substituinte =S.

“Trifluormetila” refere-se ao radical -CF₃.

“Alquila” refere-se a um radical de cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada consistindo unicamente de átomos de hidrogênio e carbono, contendo nenhuma insaturação, tendo de um a doze átomos de carbono, preferencialmente um a oito átomos de carbono ou um a seis átomos de carbono, e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, metila, etila, n-propila, 1-metiletila (iso-propila), n-butila, n-pentila, 1,1-dimetiletila (t-butila), 3-metilhexila, 2-metilhexila, e seus similares. A menos que de outra forma determinado especificamente na especificação, um grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquenil, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (onde t é 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (onde t é 1 a 2), -S(O)_pR¹⁶ (onde p é 0 a 2), e -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (onde t é 1 a 2) onde cada R¹⁴ é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R¹⁶ é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alquenila” refere-se a um grupo de radical de cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada consistindo unicamente de átomos de carbono e hidrogênio, contendo ao menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, preferencialmente dois a oito átomos de carbono e que é ligada ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, etenila, prop-1-enila, but-1-enila, pent-1-enila, penta-1,4-dienila, e seus similares. A menos que de outra forma determinado especificamente na especificação, um grupo alquenila pode ser opcionalmente substituído por um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo,

haloalquenila, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alquinila” refere-se a um grupo de radical de cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada compreendendo unicamente átomos de carbono e hidrogênio, contendo ao menos uma ligação tripla, opcionalmente contendo ao menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, preferencialmente de dois a oito átomos de carbono, e que é ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, por exemplo, etinila, propinila, butinila, pentinil, hexinila, e seus similares. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, um grupo alquinila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais dos seguintes substituintes: alquila, alquenila, halo, haloalquenila, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alquileno” ou “cadeia de alquileno” refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos divalente linear ou ramificada ligando o resto da molécula a um grupo de radical, consistindo unicamente de carbono e hidrogênio, contendo nenhuma insaturação e tendo de um a doze átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno e seus similares. A cadeia de alquileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo de radical através de uma ligação simples. Os pontos de conexão da cadeia de alquileno ao resto da molécula e ao grupo de radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, uma cadeia de alquileno pode ser opcionalmente substituída por um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquenila, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aral-

quila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alquenileno” ou “cadeia de alquenileno” refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto divalente linear ou ramificada ligando o resto da molécula a um grupo de radical, consistindo unicamente de carbono e hidrogênio, contendo ao menos uma ligação dupla e tendo de dois a doze átomos de carbono, por exemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno e seus similares. A cadeia de alquenileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo de radical através de uma ligação dupla ou uma ligação simples. Os pontos de conexão da cadeia de alquenileno ao resto da molécula e ao grupo de radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, uma cadeia de alquenileno pode ser opcionalmente substituída por um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquenila, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alquinileno” ou “cadeia de alquinileno” refere-se a uma cadeia de hidrocarbonetos divalente linear ou ramificada ligando o resto da molécula a um grupo de radical, consistindo unicamente de carbono e hidrogênio, contendo ao menos uma ligação tripla e tendo de dois a doze átomos de carbono, por exemplo, propinileno, n-butinileno, e seus similares. A cadeia de alquinileno é ligada ao resto da molécula através de uma ligação simples e ao grupo de radical através de uma ligação dupla ou uma ligação simples. Os pontos de conexão da cadeia de alquinileno ao resto da molécula e ao grupo de radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos dentro da cadeia. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, uma cadeia de alquinileno pode ser opcionalmente substituída por um dos seguintes grupos: alquila, alquenila, halo, haloalquenila, ciano, nitro, arila, cicloalquila, heterociclila, heteroarila, oxo, trimetilsilanila, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Alcóxi” refere-se a um radical da fórmula $-OR_a$ onde R_a é um radical alquila como definido acima contendo de um a doze átomos de carbono. A parte alquila do radical alcóxi pode ser opcionalmente substituída como definido acima para um radical alquila.

“Alcóxialquila” refere-se a um radical da fórmula $-R_b-O-R_a$ onde R_b é uma cadeia de alquilenos como definida acima e R_a é um radical alquila como definido acima. O átomo de oxigênio pode ser ligado a qualquer carbono na cadeia de alquilenos e no radical alquila. A parte alquila do radical alcóxialquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima para um grupo alquila. A parte de cadeia de alquilenos do radical alcóxialquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima para uma cadeia de alquilenos.

“Arila” refere-se a um radical de sistema de anel hidrocarboneto compreendendo hidrogênio, 6 a 18 átomos de carbono e ao menos um anel aromático. Para propósitos desta invenção, o radical arila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido ou de ponte. Os radicais arila incluem, mas não estão limitados a, radicais arila derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno, e trifenileno. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, o termo “arila” ou o prefixo “ar-” (tal como em “aralquila”) visa incluir radicais arila opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, halo, haloalquila, haloalquenila, ciano, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; cada R^{15} é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos ou alquenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

“Aralquila” refere-se a um radical da fórmula $-R_b-R_c$ onde R_b é uma cadeia de alquilenos como definida acima e R_c é um ou mais radicais arila como definidos acima, por exemplo, benzila, difenilmetila e seus similares. A parte de cadeia de alquilenos do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída como descrito acima para uma cadeia de alquilenos. A parte arila do radical aralquila pode ser opcionalmente substituída como descrito acima para um grupo arila.

“Aralquenila” refere-se a um radical da fórmula $-R_d-R_c$ onde R_d é uma cadeia de al-

quenileno como definida acima e R_c é um ou mais radicais arila como definido acima. A parte arila do radical aralquenila pode ser opcionalmente substituída como descrito acima para um grupo arila. A parte de cadeia de alquenileno do radical aralquenila pode ser opcionalmente substituída como definido acima para um grupo alquenileno.

5 “Aralquinila” refere-se a um radical da fórmula $-R_e R_c$ onde R_e é uma cadeia de alquenileno como definida acima e R_c é um ou mais radicais arila como definido acima. A parte arila do radical aralquinila pode ser opcionalmente substituída como descrito acima para um grupo arila. A parte de cadeia de alquinileno do radical aralquinila pode ser opcionalmente substituída como definido acima para uma cadeia de alquinileno.

10 “Cicloalquila” refere-se a um radical hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático estável consistindo unicamente de átomos de carbono e hidrogênio, que podem incluir sistemas de anel fundido ou de ponte, tendo de três a quinze átomos de carbono, preferencialmente tendo de três a dez átomos de carbono, e que é saturado ou insaturado e ligado ao resto da molécula por uma ligação simples. Os radicais monocíclicos incluem, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e ciclooctila. Os radicais policíclicos incluem, por exemplo, adamantila, norbornila, decalinila, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanila, e seus similares. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, o termo “cicloalquila” visa incluir radicais cicloalquila que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, halo, haloalquila, haloalquenila, ciano, nitro, oxo, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_t R^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_t OR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_p R^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-R^{15}-S(O)_t N(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; cada R^{15} é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquileno ou alquenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

 “Cicloalquilalquila” refere-se a um radical da fórmula $-R_b R_g$ onde R_b é uma cadeia de alquileno como definida acima e R_g é um radical cicloalquila como definido acima. A cadeia de alquileno e o radical cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos como definido acima.

35 “Cicloalquilalquenila” refere-se a um radical da fórmula $-R_d R_g$ onde R_d é uma cadeia de alquenileno como definida acima e R_g é um radical cicloalquila como definido acima. A cadeia de alquenileno e o radical cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos como

definido acima.

“Cicloalquilalquinila” refere-se a um radical da fórmula $-R_eR_g$ onde R_e é um radical alquinileno como definido acima e R_g é um radical cicloalquila como definido acima. A cadeia de alquenileno e o radical cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos como definido

5

acima. “Fundido” refere-se a qualquer sistema de anel descrito aqui que é fundido a uma estrutura de anel existente nos compostos da invenção.

“Halo” refere-se a bromo, cloro, flúor, ou iodo.

“Haloalquila” refere-se a um radical alquila, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima, por exemplo, trifluormetila, difluormetila, triclorometila, 2,2,2-trifluoretila, 1-fluormetil-2-fluoretila, 3-bromo-2-fluorpropila, 1-bromometil-2-bromoetila, e seus similares. A parte alquila do radical haloalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo alquila.

10

“Haloalquenila” refere-se a um radical alquenila, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima. A parte alquenila do radical haloalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo alquenila.

15

“Haloalquinila” refere-se a um radical alquinila, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halo, como definido acima. A parte alquinila do radical haloalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo alquinila.

“Heterociclila” refere-se a um radical de anel não aromático de 3 a 18 membros estável que consiste de dois a doze átomos de carbono e de um a seis heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, o radical heterociclila pode ser um sistema de anel monocíclico, bicíclico, tricíclico, ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundido ou de ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heterociclila podem ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical heterociclila pode ser parcial ou completamente saturado. Exemplos de tais radicais heterociclila incluem, mas não estão limitados a, dioxolanila, tienil[1,3]ditanila, decaidroisoquinolila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, octaidroindolila, octaidroisoindolila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, oxazolidinila, piperidinila, piperazinila, 4-piperidonila, pirrolidinila, pirazolidinila, quinuclidinila, tiazolidinila, tetraidrofurila, tritanila, tetraidropiranila, tiomorfolinila, tiomorfolinila, 1-oxo-tiomorfolinila, e 1,1-dioxo-tiomorfolinila. A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, o termo “heterociclila” visa incluir radicais heterociclila como definido acima que são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, halo, haloalquila, haloalquenila, ciano, oxo, tioxo, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila,

20

25

30

35

heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; cada R^{15} é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos ou alquenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila.

10 “N-heterociclila” refere-se a um radical heterociclila como definido acima contendo ao menos um nitrogênio e onde o ponto de conexão do radical heterociclila ao resto da molécula é através de um átomo de nitrogênio no radical heterociclila. Um radical N-heterociclila pode ser opcionalmente substituído como descrito acima para radicais heterociclila.

15 “Heterociclilalquila” refere-se a um radical da fórmula $-R_bR_h$ onde R_b é uma cadeia de alquilenos como definida acima e R_h é um radical heterociclila como definido acima, e se a heterociclila é uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila pode ser ligada ao radical alquila no átomo de nitrogênio. A cadeia de alquilenos do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por uma cadeia de alquilenos. A parte heterociclila do radical heterociclilalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heterociclila.

“Heterociclilalquenila” refere-se a um radical da fórmula $-R_dR_h$ onde R_d é uma cadeia de alquenileno como definida acima e R_h é um radical heterociclila como definido acima, e se a heterociclila é uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila pode ser ligada à cadeia de alquenileno no átomo de nitrogênio. A cadeia de alquenileno do radical heterociclilalquenila pode ser opcionalmente substituída como definida acima por uma cadeia de alquenileno. A parte heterociclila do radical heterociclilalquenila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heterociclila.

25 “Heterociclilalquinila” refere-se a um radical da fórmula $-R_eR_h$ onde R_e é uma cadeia de alquinileno como definida acima e R_h é um radical heterociclila como definido acima, e se a heterociclila é uma heterociclila contendo nitrogênio, a heterociclila pode ser ligada à cadeia de alquinileno no átomo de nitrogênio. A cadeia de alquinileno do radical heterociclilalquinila pode ser opcionalmente substituída como definida acima por uma cadeia de alquinileno. A parte heterociclila do radical heterociclilalquinila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heterociclila.

35 “Heteroarila” refere-se a um radical de sistema de anel de 5 a 14 membros compreendendo átomos de hidrogênio, um a treze átomos de carbono, um a seis heteroátomos

selecionados a partir do grupo que consiste de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e ao menos m
 anel aromático. Para propósitos dessa invenção, o anel aromático do radical heteroarila não
 necessita conter um heteroátomo, contanto que um anel do radical heteroarila contenha um
 heteroátomo. Para propósitos desta invenção, o radical heteroarila pode ser um sistema de
 5 anel monocíclico, bicíclico, tricíclico, ou tetracíclico, que pode incluir sistemas de anel fundi-
 do ou de ponte; e os átomos de nitrogênio, carbono ou enxofre no radical heteroarila podem
 ser opcionalmente oxidados; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado.
 Exemplos incluem, mas não estão limitados a, azepinila, acridinila, benzimidazolila, benztia-
 zolila, benzindolila, benzodioxolila, benzofuranila, benzooxazolila, benzotiazolila, benzotiadi-
 10 azolila, benzo[*b*][1,4]dioxepinila, 1,4-benzodioxanila, benzonaftofuranila, benzoxazolila, ben-
 zodioxolila, benzodioxinila, benzopiranila, benzopiranonila, benzofuranila, benzofuranonila,
 benzotienila (benzotiofenila), benzotriazolila, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinila, carbazolila,
 cinolinila, dibenzofuranila, dibenzotiofenila, furanila, furanonila, isotiazolila, imidazolila, inda-
 zolila, indolila, indazolila, isoindolila, indolinila, isoindolinila, isoquinolila, indolizinila, isoxazoli-
 15 la, naftiridinila, oxadiazolila, 2-oxoazepinila, oxazolila, oxiranila, 1-oxidopiridinila,
 1-oxidopirimidinila, 1-oxidopirazinila, 1-oxidopiridazinila, 1-fenil-1*H*-pirrolila, fenazinila, fenoti-
 azinila, fenoxazinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, pirrolila, pirazolila, piridinila, pirazinila,
 pirimidinila, piridazinila, pirrolila, quinazolinila, quinoxalinila, quinolinila, quinuclidinila, isoqui-
 nolinila, tetraidroquinolinila, tiazolila, tiadiazolila, triazolila, tetrazolila, triazinila, e tiofenila (isto
 20 é, tienila). A menos que de outra forma especificamente determinado na especificação, o
 termo “heteroarila” visa incluir radicais heteroarila como definido acima que são opcional-
 mente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste
 de alquila, alquenila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalquenila, ciano, oxo, tioxo, nitro, arila,
 aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroari-
 25 lalquila, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$,
 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde *t* é 1
 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (onde *t* é 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (onde *p* é 0 a 2), e
 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde *t* é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila,
 alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicli-
 30 lalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; cada R^{15} é independentemente uma ligação direta
 ou uma cadeia de alquilenos ou alquilenos linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquila, alque-
 nila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila,
 heteroarila ou heteroarilalquila.

“N-heteroarila” refere-se a um radical heteroarila como definido acima contendo ao
 35 menos um nitrogênio e onde o ponto de conexão do radical heteroarila ao resto da molécula
 é através de um átomo de nitrogênio no radical heteroarila. Um radical N-heteroarila pode
 ser opcionalmente substituído como descrito acima por radicais heteroarila.

“Heteroarilalquila” refere-se a um radical da fórmula $-R_bR_i$ onde R_b é uma cadeia de alquilenos como definida acima e R_i é um radical heteroarila como definido acima. A parte heteroarila do radical heteroarilalquila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heteroarila. A parte de cadeia de alquilenos do radical heteroarilalquila

5 pode ser opcionalmente substituída como definido acima por uma cadeia de alquilenos.

“Heteroarilalquenila” refere-se a um radical da fórmula $-R_dR_i$ onde R_d é uma cadeia de alquenileno como definida acima e R_i é um radical heteroarila como definido acima. A parte heteroarila do radical heteroarilalquenila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heteroarila. A parte de cadeia de alquenileno do radical heteroarilalquenila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por uma cadeia de alquenileno.

10

“Heteroarilalquinila” refere-se a um radical da fórmula $-R_eR_i$ onde R_e é uma cadeia de alquinileno como definida acima e R_i é um radical heteroarila como definido acima. A parte heteroarila do radical heteroarilalquinila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por um grupo heteroarila. A parte de cadeia de alquinileno do radical heteroarilalquinila pode ser opcionalmente substituída como definido acima por uma cadeia de alquinileno.

15

“Hidroxialquila” refere-se a um radical alquila, como definido acima, substituído por um ou mais grupos hidróxi.

“Analgesia” refere-se a uma ausência de dor em resposta a um estímulo que seria normalmente doloroso.

20

“Alodinia” refere-se a uma condição na qual uma sensação normalmente inócua, tal como um toque leve ou de pressão, é percebida como sendo extremamente dolorosa.

“Pró-fármacos” visam indicar um composto que pode ser convertido sob condições fisiológicas ou por solvólise em um composto biologicamente ativo da invenção. Assim, o termo “pró-fármaco” refere-se a um precursor metabólico de um composto da invenção que é farmacologicamente aceitável. Um pró-fármaco pode ser inativo quando administrado a um sujeito em necessidade desse, mas é convertido in vivo em um composto ativo da invenção. Os pró-fármacos são tipicamente rapidamente transformados in vivo para produzir o composto de origem da invenção, por exemplo, por hidrólise em sangue. O composto pró-fármaco frequentemente oferece vantagens de solubilidade, compatibilidade de tecido ou liberação atrasada em um organismo de mamífero (ver, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pág. 7 a 9, 21 a 24 (Elsevier, Amsterdam)). Uma discussão de pró-fármacos é fornecida em Higuchi, T., e outros, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos os quais são incorporados completamente a título de referência aqui.

25

30

35

O termo “pró-fármaco” visa também incluir quaisquer veículos covalentemente liga-

dos, que liberam o composto ativo da invenção in vivo quando tal pró-fármaco é administrado a um sujeito mamífero. Os pró-fármacos de um composto da invenção podem ser preparados modificando-se os grupos funcionais presentes no composto da invenção de tal forma que as modificações são clivadas, ou em manipulação de rotina ou in vivo, no composto de origem da invenção. Os pró-fármacos incluem compostos da invenção onde um grupo hidróxi, amino ou mercapto é ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco do composto da invenção é administrado a um sujeito mamífero, cliva para forma um grupo hidróxi livre, amino livre ou mercapto livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não limitados a, derivados de acetato, formato, e benzoato de álcool ou derivados de amida de grupos amina funcionais nos compostos da invenção e seus similares.

A invenção descrita aqui também visa abranger todos os compostos farmacêuticamente aceitáveis de fórmula (I) sendo marcados isotopicamente tendo um ou mais átomos substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos descritos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro, e iodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , e ^{125}I , respectivamente. Esses compostos radiomarcados poderiam ser úteis para auxiliar a determinar ou medir a eficácia dos compostos, caracterizando, por exemplo, o sítio ou modo de ação nos canais de sódio, ou afinidade de ligação a sítio farmacologicamente importante de ação nos canais de sódio. Certos compostos isotopicamente marcados de fórmula (I), por exemplo, aqueles incorporando um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de tecido de substrato e/ou fármaco. Os isótopos radioativos trítio, isto é, ^3H , e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente úteis para esse propósito em vista de sua facilidade de incorporação e dispositivos prontos de detecção.

A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia vida in vivo aumentada ou exigências de dosagem reduzida, e, portanto, pode ser preferencial em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos de emissão de pósitron, tal como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (TEP) para examinar ocupação de receptor de substrato. Os compostos isotopicamente marcados de fórmula (I) podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica ou por processos análogos aos descritos nas Preparações e Exemplos como apresentado abaixo usando um reagente isotopicamente marcado apropriado em lugar do reagente não marcado previamente empregado.

A invenção descrita aqui visa também abranger os produtos metabólicos in vivo dos compostos descritos. Tais produtos podem resultar, por exemplo, da oxidação, redução,

hidrólise, amidação, esterificação, e seus similares do composto administrado, principalmente devido a processos enzimáticos. Consequentemente, a invenção inclui compostos produzidos por um processo compreendendo contatar um composto desta invenção com um mamífero por um período de tempo suficiente para produzir um produto metabólico desse. Tais produtos são tipicamente identificados administrando um composto radiomarcado da invenção em uma dose detectável a um animal, tal como rato, camundongo, porquinho da índia, macaco, ou a humanos, permitindo tempo suficiente que o metabolismo ocorra, e isolando seus produtos de conversão da urina, sangue ou outras amostras biológicas.

“Composto estável” e “estrutura estável” visam indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento em um grau útil de pureza de uma mistura reacional, e formulação em um agente terapêutico eficaz.

“Mamífero” inclui humanos e ambos os animais domésticos tais como animais de laboratório e animais domésticos (por exemplo, gatos, cães, suínos, gado, ovelhas, cabras, cavalos, coelhos), e animais não domésticos tais como animais selvagens e seus similares.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento subsequentemente descrito de circunstâncias pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o dito evento ou circunstância ocorre e casos em que não. Por exemplo, “arila opcionalmente substituída” significa que o radical arila pode ou não ser substituído e que a descrição inclui ambos os radicais arila substituídos e radicais arila não tendo substituição.

“Veículo, diluente, ou excipiente farmacologicamente aceitável” inclui, sem limitação, qualquer adjuvante, veículo, excipiente, glidante, agente adoçante, diluente, conservante, corante/colorizante, intensificador de sabor, tensoativo, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotônico, solvente, ou emulsificante que foi aprovado pela Administração Americana de Fármacos e Alimentos como sendo aceitável para uso em humanos ou animais domésticos.

“Sal farmacologicamente aceitável” inclui ambos sais com adição de ácido e base.

“Sal com adição de ácido farmacologicamente aceitável” refere-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres, que não são biologicamente ou de outra forma, indesejáveis, e que são formados com ácidos inorgânicos tais como, mas não são limitados a, ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e seus similares, e ácidos orgânicos tais como, mas não limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glu-

curônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido purúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trifluoracético, ácido undecilênico e seus similares.

“Sal com adição de base farmacêuticamente aceitável” refere-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades dos ácidos livres, ou não são biologicamente ou, de outra forma, indesejáveis. Esses sais são preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não estão limitados a, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e seus similares. Os sais inorgânicos preferenciais são os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio, e magnésio. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas ocorrendo naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca de íons básicas, tal como resinas de amônia, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e seus similares. As bases orgânicas particularmente preferenciais são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina e cafeína.

Frequentemente, as cristalizações produzem um solvato do composto da invenção. Como usado aqui, o termo “solvato” refere-se a um agregado que compreende uma ou mais moléculas de um composto da invenção com uma ou mais moléculas de solvente. O solvente pode ser água, caso no qual o solvato pode ser um hidrato. Alternativamente, o solvente pode ser um solvente orgânico. Assim, os compostos da presente invenção podem existir como um hidrato, incluindo um monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, e seus similares, bem como as formas solvadas correspondentes. O composto da invenção pode ser solvatos verdadeiros, enquanto em outros casos, o composto da invenção pode meramente reter água casual ou ser uma mistura de água mais algum solvente casual.

Uma “composição farmacêutica” refere-se a uma formulação de um composto da invenção e um meio geralmente aceito na técnica para a liberação do composto biológica-

mente ativo a mamíferos, por exemplo, humanos. Tal meio inclui todos os veículos, diluentes, ou excipientes farmacologicamente aceitáveis desses.

“Quantidade terapeuticamente eficaz” refere-se àquela quantidade de um composto da invenção que, quando administrado a um mamífero, preferencialmente um humano, é suficiente para efetuar tratamento, como definido abaixo, de uma doença ou condição mediada por canal de sódio no mamífero, preferencialmente um humano. A quantidade de um composto da invenção que constitui uma “quantidade terapeuticamente eficaz” variará dependendo do composto, da condição e de sua gravidade, da maneira de administração, e da idade do mamífero a ser tratado, mas pode ser determinada rotineiramente por um versado na técnica considerando seu próprio conhecimento e a essa descrição.

“Tratar” ou “tratamento” como usado aqui cobre o tratamento da doença ou condição de interesse em um mamífero, preferencialmente um humano, tendo a doença ou condição de interesse, e inclui:

(i) Prevenir que a doença ou condição ocorra em um mamífero, em particular, quando tal mamífero é pré-disposto à condição, mas não foi diagnosticado como a tendo;

(ii) Inibir a doença ou condição, isto é, interromper seu desenvolvimento;

(iii) Aliviar a doença ou condição, isto é, causar regressão da doença ou condição;

ou

(iv) Aliviar os sintomas resultantes da doença ou condição, isto é, aliviar a dor sem abordar a doença ou condição subjacente. Com usado aqui, os termos “doença” e “condição” podem ser usados de forma intercambiável ou podem ser diferentes, já que a enfermidade ou condição particular não pode ter um agente causativo conhecido (tal que a etiologia não tenha sido trabalhada ainda) e não é, portanto, reconhecida ainda como uma doença, mas somente como uma condição ou síndrome indesejável, onde um conjunto mais ou menos específico de sintomas foi identificado por médicos.

Os compostos da invenção, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim dar origem a enantiômeros, diastereômeros, e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas, em termos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- ou (*S*)- ou, as (*D*)- ou (*L*)- para aminoácidos. A presente invenção visa incluir todos tais isômeros possíveis, bem como suas formas racêmicas e opticamente puras. Os isômeros (+) e (-), (*R*)- e (*S*)-, ou (*D*)- e (*L*)- opticamente ativos podem ser preparados usando sintons quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia e cristalização fracional. As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) usando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Quando os compostos descritos aqui contêm ligações duplas olefinicas ou outros centros de

assimetria geométrica, e a menos que de outra forma especificada, pretende-se que os compostos incluam ambos isômeros geométricos E e Z. Igualmente, todas as formas tautoméricas são também destinadas a serem incluídas.

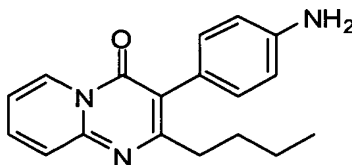
Um “estereoisômero” refere-se a um composto feito dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, mas tendo diferentes estruturas tridimensionais, que não são intercambiáveis. A presente invenção considera vários estereoisômeros e misturas desses e inclui “enantiômeros”, que se refere a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens espelhadas não sobrepostas umas das outras.

Um “tautômero” refere-se a um deslocamento de próton de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautômeros de quaisquer ditos compostos.

Também dentro do escopo da invenção estão compostos intermediários de fórmula (I) e todos os polimorfos da espécie mencionada anteriormente e hábitos cristalizados desses.

O protocolo de nomenclatura química e diagramas de estrutura usados aqui são uma forma modificada do sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., usando o programa de software ACD/Nome Versão 9.07, e /ou programa de nomenclatura de software ChemDraw Versão 10.0 (CambridgeSoft), onde os compostos da invenção são nomeados aqui como derivados da estrutura de núcleo central, por exemplo, a estrutura piridopirimidinona. Para nomes químicos complexos empregados aqui, um grupo substituinte é chamados antes do grupo ao qual ele se liga. Por exemplo, ciclopropiletila compreende uma estrutura etila com substituinte ciclopropila. Nos diagramas de estrutura química, todas as ligações são identificadas, exceto para alguns átomos de carbono, que são assumidos como estando ligados a suficientes átomos de hidrogênio para completar a valência.

Assim, por exemplo, o composto de fórmula (I) onde n é 1, R¹ é hidrogênio, R² é n-butila, e R³ é 4-aminofenila; isto é, um composto da seguinte fórmula:



é chamado aqui como 2-butil-3-(4-aminofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

Modalidades da Invenção

Dos vários aspectos da invenção apresentada acima no Sumário da Invenção, certas modalidades são preferenciais.

Uma modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidro-

gênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$,
 5 $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou
 15 $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila heteroarila, heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$,
 20 $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 35 heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um

N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

5 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

20 R^3 é alquila, alquenila, haloalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

35 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente

substituída, araquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilaraquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilaraquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, araquila, heterociclila, heterociclilaraquila, heteroarila, heteroarilaraquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquênica, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, araquila, heterociclila, heterociclilaraquila, heteroarila, heteroarilaraquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é arila, araquila, heterociclila, heterociclilaraquila, heteroarila, heteroarilaraquila, onde a arila, araquila, heterociclila, heterociclilaraquila, heteroarila e heteroarilaraquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, araquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilaraquila, heteroarilaraquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de

hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e hetero-
 5 arilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada op-
 cionalmente substituída; e

10 R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Su-
 mário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidro-
 15 gênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$,
 $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é indepen-
 dentemente 1 ou 2;

20 R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterocicilalquila ou heteroari-
 lalquila;

R^3 é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a
 partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substitu-
 ída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila
 25 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila, hete-
 roarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$,
 $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$,
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$,
 30 $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,
 $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é indepen-
 dentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 35 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e hetero-

arilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

5 cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

10 cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila
15 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicliclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$,
20 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

25 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicliclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

30 ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

35 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R² é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

5 R³ é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴ e R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵;

10 cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

15 ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, selecionado a partir do grupo que consiste de:

20 2-butil-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
2-butil-3-(4-aminofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
25 *ter*-butil 3-([4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino)pirrolidina-1-carboxilato;

(*S*)-*ter*-butil 2-([4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilcarbamato;
2-butil-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
30 2-butil-3-(3-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
2-butil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
3-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
Trifluormetanossulfonato de 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil;
(*S*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-
35 carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-(3-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-({4-[2-(1-metiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato;

5 (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-2-fluorfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*S*)-*N*-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]-*L*-prolinamida;

(*S*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

10 (*R*)-2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-{3-fluor-4-[(pirrolidin-3-ilamino)fenil]}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-(1-metiletil)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

15 3-(4-clorofenil)-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(2-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

20 2-butil-3-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-clorofenil)-7-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-clorofenil)-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

25 2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino}piperidina-1-carboxilato;

30 (*R*)-*ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino}piperidina-1-carboxilato;

ter-butil 4-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino}piperidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

35 (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-

carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-isopentil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-(2-ciclopropiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-{[4-(2-butil-7-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-{[4-(2-butil-7-fluoro-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-({4-[2-butil-4-oxo-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato;

2-butil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona ;

(*R*)-2-butil-3-(4-{[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*S*)-2-butil-3-(4-{[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

Cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-[4-(piperidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-{4-[piperidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-metil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-etil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-propil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-7-metil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-7-fluor-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-{2-metil-4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-isopentil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-(2-ciclopropiletil)-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-(4-{[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-(4-{metil[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-7-cloro-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil (*R*)-3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-iloxi]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil](metil)amino]piperidina-1-carboxilato; e

2-butil-3-{4-[metil(piperidin-3-il)amino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é hidrogênio;

R² é -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N[S(O)_tR⁴]₂, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)CN, -R⁶-N(R⁵)C[=NC(O)OR⁴]-N(R⁴)-C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)-R⁷-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N=C(OR⁴)R⁵, -R⁶-N=C(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)-R⁶-OR⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, e -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R⁷ é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é hidrogênio;

R² é -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴ e -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵;

cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente

substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

- ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;
- 5 cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, selecionado a partir do grupo consistindo de:

- 10 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 3-(4-clorofenil)-2-(propilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 3-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 15 (R)-*ter*-butil 3-[[4-(4-oxo-2-pirrolidin-1-il-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
ter-butil 3-([4-[4-oxo-2-(propilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il]fenil]amino)pirrolidina-1-carboxilato;
ter-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- 20 (R)-*ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato;
 2-metoxi-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 (R)-2-pirrolidin-1-il-3-[4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 25 2-(propilamino)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 (R)-2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 2-propoxi-3-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- 30 *ter*-butil 3-[[4-(2-metoxi-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
 (R)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato; e
 (R)-2-propoxi-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.
- 35 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:
 n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é alquila, haloalquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

R^3 é aralquila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é inde-

pendentemente 1 ou 2;

R^2 é alquila, haloalquila, heterociclilalquila, aralquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

R^3 é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

R^3 é piridinila, indolila, ou indolinila, onde a piridinila, indolila e indolinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$,

$-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_iR^4$, $-R^6-N[S(O)_iR^4]_2$,
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$,
 $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,
 5 $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é indepen-
 dentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 10 substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e hetero-
 arilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

15 cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada op-
 cionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Su-
 mário da Invenção, onde:

20 n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidro-
 gênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

25 R^3 é piridinila, indolila, ou indolinila, onde a piridinila, indolila e indolinila são cada
 uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo
 que consiste de alquila, halo, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_iR^4$ e
 $R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$;

30 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e hetero-
 arilalquila opcionalmente substituída;

35 ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada op-

cionalmente substituída.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-butil-3-(6-cloropiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

5 2-butil-3-(1*H*-indol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil 4-(5-(4-oxo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato;

2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

10 (*R*)-*ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)indolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato;

2-butil-3-(1-(pirrolidin-3-il)indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; e

2-butil-3-(6-piperazin-1-il)piridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

15 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$,
20 $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e onde cada *p* é independentemente 0, 1, ou 2 e cada *t* é independentemente 1 ou 2;

R^2 é alquila, haloalquila, aralquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

25 R^3 é heteroarilalquila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$,
30 $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$,
 $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$,
 $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,
35 $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada *p* é independentemente 0, 1, ou 2 e cada *t* é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila

opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

5 ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

10 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 2, 3 ou 4;

dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$,
15 $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

25 R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila,
30 $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$,

-R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴,
 -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N[S(O)_tR⁴]₂,
 -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)CN,
 -R⁶-N(R⁵)C[=NC(O)OR⁴]-N(R⁴)-C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)-R⁷-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N=C(OR⁴)R⁵,
 5 -R⁶-N=C(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)-R⁶-OR⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, e -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 10 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

15 cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R⁷ é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentada acima no Sumário da Invenção, onde:

20 n é 2, 3 ou 4;

dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam uma arila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e haloalquila;

25 R² é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterocicilalquila, heteroarilalquila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila
 30 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-C(O)R⁴,
 -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴,
 -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N[S(O)_tR⁴]₂, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵,
 35 -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)CN, -R⁶-N(R⁵)C[=NC(O)OR⁴]-N(R⁴)-C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)-R⁷-N(R⁴)R⁵,
 -R⁶-N=C(OR⁴)R⁵, -R⁶-N=C(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)-R⁶-OR⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, e -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 2, 3 ou 4;

dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam uma arila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterocicilalquila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

5 R⁷ é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde:

n é 2, 3 ou 4;

10 dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam uma fenila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e haloalquila;

R² é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterociclilalquila, heteroarilalquila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

15 R³ é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)₂R⁴ e R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵;

20 cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, hidroalquila, alcoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

25 ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

30 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona;

(*R*)-*ter*-butil

3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato; e

(*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona.

35 Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R² é alquila, haloalquila ou ci-

cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$ e heterociclila opcionalmente substituída; cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, heterociclila opcionalmente substituída, e heterocicliclila opcionalmente substituído; ou R^4 ou R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída; e cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila e $-R^6-N(R^4)R^5$; R^4 é hidrogênio ou alquila; R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de heterociclila opcionalmente substituída e heterocicliclila opcionalmente substituída; R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila e $-R^6-N(R^4)R^5$; R^4 é hidrogênio ou alquila; R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrolidinila, piperidinila, tetrahidrofurânila, tetrahidropiranila e tetrahidrofurânilalquila onde a pirrolidinila, piperidinila, tetrahidrofurânila, tetrahidropiranila e tetrahidrofurânilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquênila, halo, haloalquila, haloalquênila, ciano, oxo, tioxo, nitro, arila, aralquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heterociclila, heterocicliclila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$, $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (onde t é 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{16}$ (onde p é 0 a 2), e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (onde t é 1 a 2) onde cada R^{14} é independentemente hidrogênio, alquila, alquênila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicliclila, heteroarila ou heteroarilalquila; cada R^{15} é independentemente uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos ou alquênilos linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquila, alquênila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila,

aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila ou heteroarilalquila; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila e $-R^6-N(R^4)R^5$; R^4 é hidrogênio ou alquila; R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de pirrolidinila, piperidinila, tetrahidrofuranila, tetrahidropiranila e tetrahidrofuranilalquila onde a pirrolidinila, piperidinila, tetrahidrofuranila, tetrahidropiranila e tetrahidrofuranilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila e $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ onde cada R^{14} é hidrogênio, alquila, e haloalquila; R^{15} é uma ligação direta; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$ e heterociclila opcionalmente substituída; cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila; ou R^4 e R^5 juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída; e cada R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila, piridinila ou indolinila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$ e pirrolidinila opcionalmente substituída; cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio e alquila; ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma morfolinila opcionalmente substituída ou uma piperazinila opcionalmente substituída; e cada R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, e $-R^6-OS(O)$; R^4 é alquila

ou haloalquila; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, e $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$; R^4 é heterociclila opcionalmente substituída; R^5 é hidrogênio ou alquila; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, e $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$; R^4 é pirrolidinila opcionalmente substituída; R^5 é hidrogênio ou alquila; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade é um composto de fórmula (I), como apresentado acima no Sumário da Invenção, onde n é 1 ou 2; cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila; R^2 é alquila, haloalquila, ou cicloalquilalquila; R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, alquila, haloalquila, e $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$; R^4 é alquila; R^5 é hidrogênio ou alquila; e R^6 é uma ligação direta.

Outra modalidade da invenção é um método para tratar, prevenir ou melhorar uma doença ou uma condição em um mamífero, preferencialmente um humano, onde a doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste de dor, depressão, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, e doenças psiquiátricas, e combinações dessas, e onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Uma modalidade dessa modalidade é onde a doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste de dor neuropática, dor inflamatória, dor visceral, dor de câncer, dor de quimioterapia, dor de trauma, dor cirúrgica, dor pós-cirúrgica, dor de parto, dor de esforço, bexiga neurogênica, colite ulcerativa, dor crônica, dor persistente, dor periféricamente mediada, dor centralmente mediada, dor de cabeça crônica, dor de enxaqueca, dor de sinusite, dor de cabeça tensionada, dor de membro fantasma, lesão no nervo periférico, e

combinações dessas.

Outra modalidade dessa modalidade é onde a doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste de dor associada com HIV, neuropatia induzida por tratamento de HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia pós-herpética, eudinia, sensibilidade ao calor, tosar-
 5 coidose, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, dor associada à esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), neuropatia diabética, neuropatia periférica, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, aterosclerose, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonia, hipertermia maligna, fibrose cística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólise, depressão bipolar, ansiedade, esquizofrenia, doenças relacionadas à toxina de canal de sódio, eri-
 10 termalgia familiar, eritemalgia primária, dor retal familiar, câncer, epilepsia, ataques tônicos parciais e gerais, síndrome das pernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroproteção sob condições isquêmicas causadas por derrame, glaucoma, ou trauma neural, taquiarritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular.

Outra modalidade da invenção é o método para tratar dor em um mamífero, preferencialmente um humano, pela inibição de fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem no mamífero, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou
 15 pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é o método para tratar ou prevenir hipercolesterolemia em um mamífero, preferencialmente um humano, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado
 25 acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é o método para tratar ou prevenir hiperplasia prostática benigna em um mamífero, preferencialmente um humano, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz

de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é o método para tratar ou prevenir prurido em um mamífero, preferencialmente um humano, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é o método para tratar ou prevenir câncer em um mamífero, preferencialmente um humano, onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Outra modalidade da invenção é o método para diminuir o fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem em uma célula em um mamífero, onde o método compreende contatar a célula com uma modalidade de um composto da invenção, como apresentado acima, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desse ou misturas desses, ou um sal farmacêuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse.

Modalidades específicas dos compostos da invenção são descritas mais detalhadamente abaixo na Preparação dos Compostos de Fórmula (I).

Utilidade e Teste dos Compostos da Invenção

Os compostos da invenção modulam, preferencialmente inibem o fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem em um mamífero, especialmente em

um humano. Qualquer tal modulação, seja ela inibição parcial ou completa ou prevenção de fluxo de íons, é às vezes referida aqui como “bloqueio” e os compostos correspondentes como “bloqueadores” ou “inibidores”. Em geral, os compostos da invenção modulam a atividade de um canal de sódio para baixo, inibem a atividade dependente de voltagem do canal de sódio, e/ou reduzem ou impedem o fluxo de íons de sódio através de uma membrana celular impedindo a atividade do canal de sódio, tal como o fluxo de íons.

Os compostos da invenção inibem o fluxo de íons através do canal de sódio dependente de voltagem. Preferencialmente, os compostos são modificadores dependentes de estado ou frequência dos canais de sódio, tendo uma baixa afinidade pelo estado em repouso/fechado e uma alta afinidade pelo estado desativado. Esses compostos provavelmente interagem com sítios de sobreposição localizados na cavidade interna do poro de condução de sódio do canal similar ao descrito para outros bloqueadores de canal de sódio dependente de estado (Cestèle, S., e outros, *na obra previamente citada*). Esses compostos podem também provavelmente interagir com sítios fora da cavidade interna e têm efeitos alostéricos na condução de íons de sódio através do poro do canal.

Todas essas consequências podem ser responsáveis pelo benefício terapêutico total fornecido por esses compostos.

Consequentemente, os compostos da invenção são bloqueadores de canal de sódio e são, portanto, úteis para tratar doenças e condições em mamíferos, preferencialmente humanos, e outros organismos, incluindo todas essas doenças e condições humanas que são o resultado de atividade biológica aberrante de canal de sódio dependente de voltagem ou que podem ser melhoradas por modulação de atividade biológica de canal de sódio dependente de voltagem.

Como definido aqui, uma doença ou condição mediada por canal de sódio refere-se a uma doença ou condição em um mamífero, preferencialmente um humano, que é melhorada mediante modulação do canal de sódio e inclui, mas não está limitada a, dor, condições do sistema nervoso central, tal como epilepsia, ansiedade, depressão e doença bipolar; condições cardiovasculares tais como arritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular; condições neuromusculares tais como síndrome das pernas inquietas e paralisia muscular ou tétano; neuroproteção contra derrames, trauma neural e esclerose múltipla; e canalopatias tais como eritromialgia e síndrome da dor retal familiar.

A presente invenção, portanto, refere-se a compostos, composições farmacêuticas e métodos para usar os compostos e composições farmacêuticas para o tratamento de doenças mediadas por canal de sódio em mamíferos, preferencialmente humanos, e preferencialmente doenças relacionadas à dor, condições do sistema nervoso central tais como epilepsia, ansiedade, depressão e doença bipolar; condições cardiovasculares tais como arritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular; condições neuromusculares tais como síndrome

das pernas inquietas e paralisia muscular ou tétano; neuroproteção contra derrames, trauma neural e esclerose múltipla; e canalopatias tais como eritromialgia e síndrome da dor retal familiar, administrando a um mamífero, preferencialmente um humano, em necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um agente de modulação, especialmente inibição, de bloqueador de canal de sódio.

Consequentemente, a presente invenção fornece um método para tratar um mamífero, ou proteger um mamífero de desenvolver, uma doença mediada por canal de sódio, especialmente dor, compreendendo administrar ao mamífero, especialmente um humano, em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção onde o composto modula a atividade de um ou mais canais de sódio dependentes de voltagem.

O valor geral dos compostos da invenção em mediar, especialmente inibir, o fluxo de íons do canal de sódio pode ser determinado usando os ensaios descritos abaixo na seção Ensaio Biológico. Alternativamente, o valor geral dos compostos em tratar doenças e condições em humanos pode ser estabelecido nos modelos de animais padrão de indústria para demonstrar a eficácia de compostos em tratar dor. Os modelos animais de condições de dor neuropática humana foram desenvolvidos, o que resulta em déficits sensoriais reproduzíveis (alodinia, hiperalgesia, e dor espontânea) por um período de tempo sustentado que pode ser avaliado por teste sensorial. Estabelecendo-se o grau de alodinia mecânica, química e induzida por temperatura e hiperalgesia presente, várias condições fisiopatológicas observadas em humanos podem ser modeladas permitindo a avaliação de farmacoterapias.

Em modelos de ratos de lesão no nervo periférico, a atividade ectópica no nervo lesado corresponde aos sinais comportamentais de dor. Nesses modelos, a aplicação intravenosa do bloqueador de canal de sódio e lidocaína anestésica local pode suprimir a atividade ectópica e reverter a alodinia tátil em concentrações que não afetam o comportamento geral e a função motora (Mao, J. e Chen, L.L, *Pain* (2000), 87:7-17). O escalonamento alimétrico das doses eficazes nesses modelos de ratos, se traduz em doses similares às mostradas como sendo eficazes em humanos (Tanelian, D.L. e Brose, W.G., *Anesthesiology* (1991), 74(5):949 a 951). Ademais, Lidoderm®, lidocaína aplicada na forma de um emplastro dérmico, é atualmente um tratamento aprovado por FDA para neuralgia pós-herpética (Devers, A. e Glaser, B.S., *Clin. J. Pain* (2000), 16(3):205 a 208).

Uma doença ou condição mediada por canal de sódio também inclui dor associada com HIV, neuropatia induzida por tratamento de HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaringeal, neuropatia secundária para infiltração metastática, adipose dolorosa, lesões talâmicas, hipertensão, doença autoimune, asma, dependência de drogas (por exemplo, opiato, benzodiazepina, anfetamina, cocaína, álcool, inalação de butano), Alzheimer, demência,

danos na memória relacionados à idade, síndrome de Korsakoff, restenose, disfunção urinária, incontinência, doença de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurose, doença gastrointestinal, anemia de célula falciforme, rejeição a transplante, insuficiência cardíaca, infarto no miocárdio, lesão de reperfusão, claudicação intermitente, angina, convulsão, desordens respiratórias, isquemia cerebral ou isquemia miocárdial, síndrome de longo QT, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, doenças oftálmicas, espasmodicidade, paraplegia espasmódica, miopatias, miastenia grave, paramiotonia congênica, paralisia periódica hipercalêmica, paralisia periódica hipocalêmica, alopecia, desordens de ansiedade, desordens psicóticas, mania, paranóia, desordem afetiva sazonal, síndrome do pânico, desordem compulsiva obsessiva (DCO), fobias, autismo, Síndrome de Aspergers, Síndrome de Retts, desordem desintegrativa, desordem do déficit de atenção, agressividade, desordens de controle de impulso, trombose, pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, parada cardíaca, ataxia de Friedreich, ataxia espinhocerebelar, mielopatia, radiculopatia, lúpus eritematoso sistêmico, doença granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelar, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progressiva, paralisia supranuclear progressiva e espasmodicidade, lesão traumática no cérebro, edema cerebral, lesão hidrocefalo, lesão na corda espinhal, anorexia nervosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidade, neurite ótica, catarata, hemorragia retinal, retinopatia isquêmica, retinite pigmentosa, glaucoma aguda e crônica, degeneração macular, oclusão da artéria retinal, coreia, coreia de Huntington, edema cerebral, proctite, neuralgia pós-herpética, eudinia, sensibilidade ao calor, sarcoidose, síndrome do intestino irritável, síndrome de Tourette, Síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugada, síndrome de Liddle, doença de Crohns, esclerose múltipla e a dor associada com a esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose disseminada, neuropatia diabética, neuropatia periférica, síndrome do dente de charcot Marie, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, condrocalcinose, aterosclerose, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonia, distrofia miotônica, distrofia muscular, hipertemia maligna, fibrose cística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolise, deficiência mental, hipotireoidismo, depressão bipolar, ansiedade, esquizofrenia, doenças relacionadas à toxina de canal de sódio, eritemalgia familiar, eritemalgia primária, dor retal, câncer, epilepsia, ataques tônicos parciais e gerais, ataques febris, ataques de ausência (doença leve), ataques mioclônicos, ataques atônicos, ataques clônicos, Lennox Gaustaut, Síndrome de West (espasmos infantis), ataques multiresistentes, profilaxia de ataque (antiepileptogênico), síndrome da febre Mediterrânea familiar, gota, síndrome das pernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroproteção sob condições isquêmicas causadas por derrame ou trauma neural, taquiarritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular, e como um anestésico geral ou local.

Como usado aqui, o termo “dor” refere-se a todas as categorias de dor e é reconhecido como incluindo, mas não limitado a, dor neuropática, dor inflamatória, dor nociceptiva

va, dor idiopática, dor neurálgica, dor orofacial, dor de queimadura, síndrome da boca queimando, dor somática, dor visceral, dor miofacial, dor dental, dor de câncer, dor de quimioterapia, dor de trauma, dor cirúrgica, dor pós-cirúrgica, dor de parto, dor de esforço, distrofia simpática de reflexo, avulsão plexus braquial, bexiga neurogênica, dor aguda (pore xemplo, 5 dor musculoesquelética e pós-operativa), dor crônica, dor persistente, dor periféricamente mediada, dor centralmente mediada, dor de cabeça crônica, dor de enxaqueca, enxaqueca hemipélgica familiar, condições associadas com a dor cefálica, dor de sinusite, dor de cabeça tensionada, dor de membro fantasma, lesão no nervo periférico, dor seguindo derrame, lesões talâmicas, radiculopatia, dor de HIV, dor pós-herpética, dor no peito não cardíaca, 10 síndrome do intestino irritável e dor associada com distúrbios do intestino e dispepsia, e combinações dessas.

Os bloqueadores de canal de sódio têm usos clínicos em adição à dor. A epilepsia e as arritmias cardíacas são freqüentes alvos de bloqueadores de canal de sódio. Recente evidência de modelos animais sugere que os bloqueadores de canal de sódio podem tam- 15 bém ser úteis para neuroproteção sob condições isquêmicas causadas por derrame ou trauma neural e em pacientes com esclerose múltipla (EM) (Clare, J.J. e outros, na obra previamente citada e Anger, T. e outros, na obra previamente citada).

A presente invenção também se refere a compostos, composições farmacêuticas e métodos para usar os compostos e composições farmacêuticas para o tratamento ou prevenção de doenças ou condições tais como hiperplasia prostática benigna (HPB), hipercolesterolemia, câncer e prurido (coceira). 20

A hiperplasia prostática benigna (HPB), também conhecida como hipertrofia prostática benigna, é uma das doenças mais comuns que afetam os homens de idade. A HPB é uma condição progressiva que é caracterizada por um aumento nodular de tecido prostático resultando em obstrução da uretra. As consequências da HPB podem incluir hipertrofia do 25 músculo mole da bexiga, uma bexiga descompensada, retenção urinária aguda e uma incidência aumentada de infecção no trato urinário.

A HPB tem um alto impacto na saúde pública e é uma das razões mais comuns para intervenção cirúrgica entre os homens mais velhos. Tentativas foram feitas para esclarecer a etiologia e patogênese e, para esse fim, modelos experimentais foram desenvolvidos. Os modelos animais espontâneos são limitados ao chimpanzé e ao cão. A HPB em homens e no cão compartilha muitas características em comum. Em ambas as espécies, o desenvolvimento de HPB ocorre espontaneamente com idade avançada e pode ser prevenida por castração precoce/pré-pubertal. Uma alternativa médica à cirurgia é muito desejável para 30 tratar HPB e as consequências.

A hiperplasia epitelial prostática em ambos homens e no cão é sensível a androgênio, passando por involução com privação de androgênio e reiniciando a hiperplasia epitelial

quando o androgênio é substituído. As células originadas da glândula da próstata mostraram expressar altos níveis de canais de sódio dependentes de voltagem. Os estudos de imunocoloração demonstraram claramente a evidência para canais de sódio dependentes de voltagem em tecidos prostáticos (*Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(3):266 a 273).

5 A hipercolesterolemia, isto é, colesterol no sangue elevado, é um fator de risco estabelecido no desenvolvimento, por exemplo, de aterosclerose, doença da artéria coronária, hiperlipidemia, derrame, hiperinsulinemias, hipertensão, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares (DCV), isquemia miocárdial e ataque cardíaco. Assim, diminuir os níveis de colesterol de soro total em indivíduos com altos níveis de colesterol se conhece para reduzir
10 o risco dessas doenças. A diminuição de colesterol de lipoproteína de baixa densidade em particular, é uma etapa essencial na prevenção de DCV. Embora haja uma variedade de terapias de hipercolesterolemia, há uma necessidade contínua e uma pesquisa contínua nesse campo por terapias alternativas.

A invenção fornece compostos que são úteis como agentes antihipercolesterolemia
15 e suas condições relacionadas. Os presentes compostos podem agir em uma variedade de formas. Enquanto não se deseja limitar a qualquer mecanismo particular de ação, os compostos podem ser inibidores diretos ou indiretos da enzima acila CoA: colesterol acil transferase (ACAT) que resulta em inibição da esterificação e transporte de colesterol através da parede intestinal. Outra possibilidade pode ser que os compostos da invenção possam ser
20 inibidores diretos ou indiretos de biossíntese de colesterol no fígado. É possível que alguns compostos da invenção possam agir como ambos inibidores diretos e indiretos de ACAT e biossíntese de colesterol.

Prurido, comumente conhecido como coceira, é uma condição dermatológica comum. Enquanto as causas exatas do prurido são complexas e pobremente entendidas, há
25 muito se sabe ter interações com dor. Em particular, acredita-se que os canais de sódio igualmente se comuniquem ou prolonguem ao longo do axônio do nervo os sinais de coceira ao longo da pele. A transmissão dos impulsos de coceira resulta na sensação desagradável que produz o desejo ou reflexo de coçar.

A partir de um nível de neurobiologia, acredita-se que haja uma complexidade compartilhada de mediadores específicos, caminhos neuronais relacionados e os processos centrais de coceira e dor e dados recentes sugerem que haja uma ampla sobreposição entre mediadores e /ou receptores periféricos relacionados à dor e à coceira (Ikoma e outros, *Nature Reviews Neuroscience*, 7:535 a 547, 2006). Notadamente, a dor e a coceira têm mecanismos similares de sensibilização neuronal no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central, mas exibe diferenças intrigantes também.
35

Por exemplo, os estímulos moderadamente dolorosos de coçar são eficazes em abolir a sensação de coceira. Em contraste, analgésicos, tais como opióides, podem gerar

prurido grave. A interação antagonística entre dor e coceira pode se explorada na terapia de prurido, e os concentrados de pesquisa atuais na identificação de alvos comuns para terapia analgésica e antiprurítica futura.

Os compostos da presente invenção mostraram ter efeitos analgésicos em um número de modelos animais em doses orais na faixa de 1 mg/kg a 100 mg/kg.

Os compostos da invenção podem também ser úteis para tratar prurido. Os tipos de coceira ou irritação na pele incluem, mas não estão limitados a:

- (a) Prurido psoriático, coceira devido à hemodiálise, prurido aguagênico e coceira causada por desordens na pele (por exemplo, dermatite de contato), desordens sistêmicas, neuropatia, fatores psicogênicos ou uma mistura dessas;
- (b) Coceira causada por reações alérgicas, mordidas de insetos, hipersensibilidade (por exemplo, pele seca, acne, eczema, psoríase), condições ou lesões inflamatórias;
- (c) Coceira associada com vestibulite vulvar; e
- (d) Irritação na pele ou efeito inflamatório a partir da administração de outra terapêutica, tal como, por exemplo, antibióticos, antivirais e antihistaminas.

Os compostos da invenção são também úteis em tratar ou prevenir certos cânceres sensíveis à hormônio, tal como câncer de próstata (adenocarcinoma), câncer de mama, câncer de ovário, câncer testicular, neoplasia de tireóide, em um mamífero, preferencialmente um humano. Os canais de sódio dependentes de voltagem foram demonstrados como sendo expressos em células de câncer de mama e de próstata. A regulação para cima de $Na_v1.5$ neonatal ocorre como uma parte integral do processo metastático em câncer de mama humano e poderia servir como um novo marcador do fenótipo metastático e um alvo terapêutico (*Clin. Cancer Res.* 2005, 1 Agosto.; 11(15): 5381 a 5389). A expressão funcional de subunidades alfa de canal de sódio dependente de voltagem, especificamente $Na_v1.7$, está associada com forte potencial metastático em câncer de próstata (CaP) in vitro. A imunocoloração das subunidades alfa de canal de sódio dependente de voltagem, usando anticorpos específicos à subunidade alfa de canal de sódio, foi evidente em tecidos prostáticos e marcadamente mais forte em pacientes com CaP contra não-CaP (*Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2005; 8(3):266 a 273).

Os compostos da invenção são também úteis em tratar ou prevenir sintomas em um mamífero associados com HPB tal como, mas não limitado a, retenção urinária aguda e infecção no trato urinário.

Os compostos da invenção são também úteis em tratar ou prevenir certos desequilíbrios endócrinos ou endocrinopatias, tais como hiperplasia adrenal congênita, hipertireoidismo, hipotireoidismo, osteoporose, osteomalácia, raquitismo, Síndrome de Cushing, Síndrome de Conn, hiperaldosteronismo, hipogonadismo, hipergonadismo, infertilidade, fertilidade e diabetes.

A presente invenção prontamente aborda muitos dispositivos diferentes para identificação de agentes de modulação de canal de sódio que são úteis como agentes terapêuticos. A identificação de moduladores de canal de sódio pode ser avaliada usando uma variedade de ensaios in vitro e in vivo, por exemplo, medindo corrente, medindo potencial de membrana, medindo fluxo de íons, (por exemplo, sódio ou guanidínio), medindo a concentração de sódio, medindo os segundos mensageiros e níveis de transcrição, e usando, por exemplo, corantes sensíveis à voltagem, traçadores radioativos, e eletrofisiologia emplastro-grampo.

Um tal protocolo envolve a varredura de agentes químicos para a capacidade de modular a atividade de um canal de sódio desse modo identificando-os como um agente modulante.

Um ensaio típico descrito em Bean e outros., *J. General Physiology* (1983), 83:613 a 642, e Leuwer, M., e outros, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47 a 54, usa técnicas de patch-clamp para estudar o comportamento dos canais. Tais técnicas são conhecidas pelos versados na técnica, e podem ser desenvolvidas, usando tecnologias atuais, em ensaios de baixo ou médio rendimento para avaliar os compostos por sua capacidade de modular o comportamento do canal de sódio.

Um ensaio de ligação competitivo com toxinas de canal de sódio conhecidas, tal como tetrodotoxina, toxinas alfa-scorpion, aconitina, BTX e seus similares, pode ser adequado para identificar potenciais agentes terapêuticos com alta seletividade por um canal de sódio particular. O uso de BTX em tal ensaio de ligação é bem conhecido e é descrito em McNeal, E.T., e outros, *J. Med. Chem.* (1985), 28(3):381 a 388; e Creveling, C.R., e outros, *Methods in Neuroscience, Vol.8: Neurotoxins* (Conn PM Ed) (1992), pág. 25 a 37, Academic Press, Nova Iorque.

Esses ensaios podem ser executados em células, ou extratos de célula ou tecido expressando o canal de interesse em um cenário endógeno natural ou em um cenário recombinante. Os ensaios que podem ser usados incluem ensaios de placas que medem influxo de Na⁺ através de marcadores substitutos tal como influxo de ¹⁴C-guanidina ou determinar a despolarização celular usando corantes fluorescentes tais como o baseado em FRET e outros ensaios fluorescentes ou um ensaio de ligação radiomarcado empregando aconitina radiomarcada, BTX, TTX ou STX. Medições mais diretas podem ser feitas com sistemas de eletrofisiologia manuais ou automatizados. O ensaio de influxo de guanidina é explicado mais detalhadamente abaixo na seção Ensaios Biológicos.

O rendimento dos compostos de teste é uma consideração importante na escolha de ensaio de varredura a ser usada. Em algumas estratégias, onde centenas de milhares de compostos são para serem testados, não se deseja usar dispositivos de baixo rendimento. Em outros casos, entretanto, o baixo rendimento é satisfatório para identificar importantes

diferenças entre um número limitado de compostos. Frequentemente será necessário combinar tipos de ensaio para identificar compostos de modulação de canal de sódio específicos.

Os ensaios eletrofisiológicos usando técnicas de patch clamp são aceitos como um padrão de ouro para a caracterização detalhada de interações de composto de canal de sódio, e como descrito em Bean e outros, *na obra previamente citada* e Leuwer, M., e outros, *na obra previamente citada*. Há um método de varredura manual de baixo rendimento (LTS) que pode comparar 2 a 10 compostos por dia; um sistema recentemente desenvolvido para varredura automatizada de rendimento médio (MTS) em 20 a 50 emplastos (isto é, compostos) por dia; e uma tecnologia a partir de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite varredura automatizada de alto rendimento (HTS) em 1000 a 3000 patches (isto é, compostos) por dia.

Um sistema de patch-clamp automatizado utiliza tecnologia de eletrodo plana para acelerar a taxa de descoberta de fármaco. Os eletrodos planos são capazes de alcançar vedações ligadas em células de alta resistência seguidas por gravações em célula integral de baixo ruído que são comparáveis a gravações convencionais. Um instrumento é o PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Uma variedade de linhagens celulares e técnicas de cultura, que incluem células aderentes bem como células crescendo espontaneamente em suspensão, é classificada por taxa de sucesso de vedação e estabilidade. As células imortalizadas (por exemplo, HEK e CHO) estavelmente expressando altos níveis do canal de íon de sódio relevante podem ser adaptadas em culturas de suspensão de alta densidade.

Outros ensaios podem ser selecionados, os quais permitem que o investigador identifique os compostos que bloqueiam os estados específicos do canal, tal como o estado aberto, estado fechado ou o estado de repouso, ou que bloqueiam a transição de aberto para fechado, fechado para repouso ou repouso para aberto. Os versados na técnica estão geralmente familiarizados com tais ensaios.

Os ensaios de ligação estão também disponíveis, entretanto, eles são de valor funcional limitado e conteúdo de informação. Os projetos incluem ensaios de ligação baseados em filtro radioativo tradicional ou o sistema fluorescente baseado no mesmo foco disponível a partir do grupo de companhias Evotec OAI (Hamburg, Alemanha), ambos os quais são HTS.

Os ensaios de fluxo radioativo podem também ser usados. Nesse ensaio, os canais são estimulados para abrir com veratridina ou aconitina e mantidos em um estado aberto estabilizado com uma toxina, e bloqueadores de canal são identificados por sua capacidade de prevenir influxo de íons. O ensaio pode usar íons de guanidínio $^{22}\text{[Na]}$ e $^{14}\text{[C]}$ como traçadores. As placas FlashPlate & Cytostar-T em células vivas evitam as etapas de separação e

são adequadas para HTS. A tecnologia de placa de cintilação também avançou esse método para adequabilidade HTS. Por causa dos aspectos funcionais do ensaio, o conteúdo de informação é razoavelmente bom.

Ainda outro formato mede a redistribuição de potencial de membrana usando o kit de potencial de membrana de sistema FLIPR (HTS) disponível a partir de Molecular Dynamics (uma divisão de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Esse método é limitado para desacelerar as mudanças de potencial de membrana. Alguns problemas podem resultar do fundo fluorescente dos compostos. Os compostos de teste podem também influenciar diretamente na fluidez a membrana celular e levar a um aumento nas concentrações de corante intracelular. Ainda, por causa dos aspectos funcionais do ensaio, o conteúdo de informação é razoavelmente bom.

Os corantes de sódio podem ser usados para medir a taxa ou quantidade de influxo de íons de sódio através de um canal. Esse tipo de ensaio fornece um conteúdo de informação muito alto considerando potenciais bloqueadores de canal. O ensaio é funcional e mediria o influxo de Na⁺ diretamente. CoroNa Red, SBFI e/ou sódio verde (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) podem ser usados para medir o influx de Na; todos são corantes responsivos a Na. Eles podem ser usados em combinação com o instrumento FLIPR. O uso desses corantes em uma tela não foi previamente descrito na literatura. Os corantes à base de cálcio podem também ter potencial nesse formato.

Em outro ensaio, os sensores de voltagem baseados em FRET são usados para medir a capacidade de um composto de teste bloquear diretamente o influxo de Na. Os sistemas HTS comercialmente disponíveis incluem o sistema VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, uma divisão de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que pode ser usado em conjunto com corantes FRET, também disponíveis a partir de Aurora Biosciences. Esse ensaio mede as respostas em subsegundos às mudanças de voltagem. Não há exigência por um modificador de função de canal. O ensaio mede a despolarização e as hiperpolarizações, e fornece saídas ratiométricas para quantificação. Uma versão MTS um pouco menos cara desse ensaio emprega a FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) em conjunto com corantes FRET da Aurora Biosciences. Outros métodos de testar os compostos descritos aqui são também prontamente conhecidos e disponíveis aos versados na técnica.

Esses resultados fornecem a base para análise da relação estrutura-atividade (SAR) entre os compostos de teste e o canal de sódio. Certos substituintes na estrutura de núcleo do composto de teste tendem a fornecer compostos inibidores mais potentes. A análise SAR é uma das ferramentas que os versados na técnica podem empregar agora para identificar as modalidades preferenciais dos compostos da invenção para uso como agentes terapêuticos.

Os agentes modulantes assim identificados são então testados em uma variedade de modelos in vivo tal como para determinar se eles aliviam a dor, especialmente dor crônica ou outras condições tais como arritmias e epilepsia, hiperplasia prostática benigna (HPB), hipercolesterolemia, câncer e prurido (coceira) com mínimos eventos adversos. Os ensaios descritos abaixo na seção Ensaios Biológicos são úteis em avaliar a atividade biológica dos compostos instantâneos.

Tipicamente, um agente terapêutico de sucesso da presente invenção alcançará alguns ou todos os seguintes critérios. A disponibilidade oral deveria estar em 20% ou acima. A eficácia do modelo animal é menor do que aproximadamente $0,1 \mu\text{g}$ a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal e a dose humana alvo está entre $0,1 \mu\text{g}$ a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, embora doses fora dessa faixa possam ser aceitáveis (“m/kg” significa miligramas de composto por quilograma de massa corporal do sujeito a quem está sendo administrado). O índice terapêutico (ou relação de dose tóxica para dose terapêutica) deveria ser maior do que 100. A potência (como expressa por valor IC_{50}) deveria ser menor que $10 \mu\text{M}$, preferencialmente abaixo de $1 \mu\text{M}$ e mais preferencialmente abaixo de 50 nM. O IC_{50} (concentração inibidora – 50%) é uma medida da quantidade de composto exigida para alcançar inibição de 50% do fluxo de íons através de um canal de sódio, por um período de tempo específico, em um ensaio da invenção. Os compostos da presente invenção no ensaio de influxo de guanidina têm demonstrado IC_{50} na faixa de menos de um nanomolar a menos de 10 micromolar.

Em um uso alternativo da invenção, os compostos da invenção podem ser usados em estudos in vitro ou in vivo como agentes exemplificados para propósitos comparativos para encontrar outros compostos também úteis no tratamento, ou proteção das várias doenças descritas aqui.

Outro aspecto da invenção refere-se a inibir a atividade de $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.6$, $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$, ou $\text{Na}_v1.9$ em uma amostra biológica ou um mamífero, preferencialmente um humano, método que compreende administrar ao mamífero, preferencialmente um humano, ou contatar a dita amostra biológica com um composto de fórmula I ou uma composição compreendendo o dito composto. O termo “amostra biológica”, como usado aqui, inclui, sem limitação, culturas de células ou extratos dessas, material biopsado obtido a partir de um mamífero ou extratos desse; e sangue, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas, ou outros fluidos corporais ou extratos desses.

A inibição da atividade de $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.6$, $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$, ou $\text{Na}_v1.9$ em uma amostra biológica é útil para uma variedade de propósitos que são conhecidos por um versado na técnica. Exemplos de tais propósitos incluem, mas não estão limitados ao estudo de canais de íons de sódio em fenômenos biológicos e patológicos; e a avaliação comparativa de novos inibidores de canal de íons de sódio.

Os compostos da invenção, como apresentados acima no Sumário da Invenção, como estereoisômeros, enantiômeros, tautômeros desses ou misturas desses, ou sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos ou pró-fármacos desses, e/ou as composições farmacêuticas descritas aqui que compreendem um excipiente farmacologicamente aceitável e um ou mais compostos da invenção, como apresentado acima no Sumário da Invenção, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desses ou misturas desses, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, podem ser usados na preparação de um medicamento para o tratamento de doença ou condição mediada por canal de sódio em um mamífero.

Composições Farmacêuticas da Invenção e Administração

A presente invenção também se refere à composição farmacêutica contendo os compostos da invenção descrita aqui. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição compreendendo os compostos da invenção em um excipiente farmacologicamente aceitável, veículo ou diluente e em uma quantidade eficaz para modular, preferencialmente inibir, fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem para tratar doenças mediadas por canal de sódio, tal como dor, quando administrada a um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um paciente humano.

A administração dos compostos da invenção, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, na forma pura ou em uma composição farmacêutica apropriada, pode ser executada via quaisquer dos modos aceitos de administração de agentes para servir a utilidades similares. As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas combinando-se um composto da invenção com um veículo farmacologicamente aceitável, diluente ou excipiente, e podem ser formuladas em preparações em formas sólidas, semissólidas, líquidas ou gasosas, tal como tabletes, cápsulas, pós, grânulos, pomadas, soluções, supositórios, injeções, inaladores, géis, microesferas, e aerossóis. As vias típicas de administrar tais composições farmacêuticas incluem, sem limitação, oral, tópica, transdérmica, inalação, parenteral, sublingual, retal, vaginal, e intranasal. O termo parenteral, como usado aqui, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intrasternal ou técnicas de infusão. As composições farmacêuticas da invenção são formuladas tal como para permitir que os ingredientes ativos contidos nestas estejam biodisponíveis mediante a administração da composição a um paciente. As composições que serão administradas a um sujeito ou paciente tomam a forma de uma ou mais unidades de dosagem, onde, por exemplo, um tablete pode ser uma única unidade de dosagem, e um recipiente de um composto da invenção na forma de aerossol pode manter uma pluralidade de unidades de dosagem. Os métodos reais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentes aos versados na técnica, por exemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edição (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). A composição a ser administrada, em qualquer even-

to, conterá uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável dessa, para tratamento de uma doença ou condição de interesse de acordo com os ensinamentos desta invenção.

5 As composições farmacêuticas úteis aqui também contêm um veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo qualquer diluente ou excipiente adequado, que inclui qualquer agente farmacêutico que não induz a produção de anticorpos prejudiciais ao indivíduo recebendo a composição, e que pode ser administrado sem toxicidade indevida. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, líquidos, tal como água, solução salina, glicerol, e etanol, e seus similares. Uma discussão completa de veículos
10 farmaceuticamente aceitáveis, diluentes, e outros excipientes é apresentada em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edição atual).

Uma composição farmacêutica da invenção pode estar na forma de um sólido ou líquido. Em um aspecto, o(s) veículo(s) são particulados, tal que as composicoes estão, por exemplo, na forma de tablete ou pó. O(s) veículo(s) pode ser líquido, com as composições
15 sendo, por exemplo, um xarope oral, líquido injetável ou um aerossol, que é útil, por exemplo, na administração inaladora.

Quando pretendida para administração oral, a composição farmacêutica está preferencialmente na forma sólida ou líquida, onde formas semissólidas, semilíquidas, suspensão e gel são incluídas dentro das formas consideradas aqui como ou sólidas ou líquidas.

20 Como uma composição sólida para administração oral, a composição farmacêutica pode ser formulada na forma de pó, grânulo, tablete comprimido, cápsula, goma de mascar, wafer ou forma similar. Tal composição sólida conterá tipicamente um ou mais diluentes inertes ou veículos comestíveis. Em adição, um ou mais dos seguintes podem estar presentes: ligantes tais como carboximetil celulose, etil celulose, celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina; excipientes tais como amido, lactose ou dextrinas, agentes desintegrantes tal como ácido algínico, alginato de sódio, Primogel, amido de milho e seus similares; lubrificantes tais como estearato de magnésio ou Sterotex; glidantes tais como dióxido de silício coloidal; agentes adoçantes tais como sacarose ou sacarina; um agente flavorizante tal como pimenta, metil salicilato ou flavorizante de laranja; e um agente colorizante.

30 Quando a composição farmacêutica está na forma de uma cápsula, por exemplo, uma cápsula de gelatina, ela pode conter, em adição a materiais do tipo acima, um veículo líquido tal como polietileno glicol ou óleo.

A composição farmacêutica pode estar na forma de um líquido, por exemplo, um elixire, um xarope, solução, emulsão ou suspensão. O líquido pode ser para administração oral ou para administração por injeção, como dois exemplos. Quando pretendida para administração oral, a composição preferencial contém, em adição aos presentes compostos, um ou mais de um agente adoçante, conservantes, corante/colorizante e intensificador de sa-

bor. Em uma composição destinada para ser administrada por injeção, um ou mais de um tensoativo, conservante, agente umectante, agente dispersante, agente de suspensão, tampão, estabilizante e agente isotônico podem ser incluídos.

5 As composições farmacêuticas líquidas da invenção, sejam elas soluções, suspen-
sões, ou outra forma similar, podem incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes
estéreis tal como água para injeção, solução salina, preferencialmente solução salina fisio-
lógica, solução de Ringer, cloreto de sódio isotônico, óleos fixos tais como mono ou diglice-
rídeos sintéticos que podem servir como o meio solvente ou de suspensão, polietileno gli-
cóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes; agentes antibacterianos tal como benzil
10 álcool ou metil parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; a-
gentes quelantes tal como ácido etilenodiaminatetraacético; tampões tais como acetatos,
citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento de tonicidade tal como cloreto de sódio ou
dextrose. A preparação parenteral pode ser fechada em ampolas, seringas descartáveis ou
frascos de múltiplas doses feitos de vidro ou plástico. A solução salina fisiológica é um adju-
15 vante preferencial. Uma composição farmacêutica injetável é preferencialmente estéril.

Uma composição farmacêutica líquida da invenção destinada para administração
ou parenteral ou oral deveria conter uma quantidade de um composto da invenção tal que
uma dosagem adequada será obtida. Tipicamente, essa quantidade é ao menos 0,01% de
um composto da invenção na composição. Quando pretendida para administração oral, essa
20 quantidade pode ser variada entre 0,1 e aproximadamente 70% do peso da composição. As
composições farmacêuticas orais preferenciais contêm entre aproximadamente 4% e apro-
ximadamente 50% do composto da invenção. As composições farmacêuticas preferenciais e
as preparações de acordo com a presente invenção são preparadas tal que uma unidade de
dosagem parenteral contém entre 0,01 a 10% do peso do composto antes de diluição da
25 invenção.

A composição farmacêutica da invenção pode ser destinada para administração tó-
pica, caso no qual o veículo pode adequadamente compreender uma solução, emulsão,
pomada ou base gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes:
petrolato, lanolina, polietileno glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água
30 e álcool, e emulsificantes e estabilizantes. Os agentes espessantes podem estar presentes
em uma composição farmacêutica para administração oral. Se pretendida para administraç
ão transdérmica, a composição pode incluir um emplastro transdérmico ou dispositivo de
iontoforese. As formulações típicas podem conter uma concentração do composto da inven-
ção de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% de peso por unidade de volume.

35 A composição farmacêutica da invenção pode ser destinada para administração re-
tal, na forma, por exemplo, de um supositório, que derreterá no reto e liberará o fármaco. A
composição para administração retal pode conter uma base oleaginosa como um excipiente

não irritativo adequado. Tais bases incluem, sem limitação, lanolina, manteiga de cacau e polietileno glicol.

A composição farmacêutica da invenção pode incluir vários materiais, que modificam a forma física de uma unidade de dosagem sólida ou líquida. Por exemplo, a composição pode incluir materiais que formam um invólucro de revestimento em torno dos ingredientes ativos. Os materiais que formam o invólucro de revestimento são tipicamente inertes, e podem ser selecionados a partir de, por exemplo, açúcar, goma-laca, e outros agentes de revestimento entéricos. Alternativamente, os ingredientes ativos podem ser envoltos em uma cápsula de gelatina.

A composição farmacêutica da invenção na forma sólida ou líquida pode incluir um agente que se liga ao composto da invenção e desse modo auxilia na administração do composto. Os agentes adequados que podem agir nessa capacidade incluem um anticorpo monoclonal ou policlonal, uma proteína ou um lipossomo.

A composição farmacêutica da invenção pode consistir de unidades de dosagem que podem ser administradas como um aerossol. O termo aerossol é usado para denotar uma variedade de sistemas na faixa daqueles de natureza coloidal até sistemas consistindo de embalagens pressurizadas. A administração pode ser por um gás liquefeito ou comprimido ou por um sistema de bomba adequado que libera os ingredientes ativos. Os aerossóis de compostos da invenção podem ser liberados em sistemas de única fase, bifásicos ou trifásicos de modo a liberar os ingredientes ativos. A liberação do aerossol inclui o recipiente necessário, ativadores, válvulas, subrecipientes, e seus similares, que juntos podem formar um kit. Um versado na técnica, sem experimentação indevida pode determinar aerossóis preferenciais.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas por metodologia bem conhecida na técnica farmacêutica. Por exemplo, uma composição farmacêutica destinada a ser administrada por injeção pode ser preparada combinando-se um composto da invenção com água estéril, destilada tal como para formar uma solução. Um tensoativo pode ser adicionado para facilitar a formação de uma solução ou suspensão homogênea. Os tensoativos são compostos que interagem não covalentemente com o composto da invenção tal como para facilitar a dissolução ou suspensão homogênea do composto no sistema de administração aquoso.

Os compostos da invenção, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, são administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz, que variará dependendo de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado; a estabilidade metabólica e o comprimento da ação do composto; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do paciente; o modo e tempo de administração; a taxa de excreção; a combinação de fármacos; a gravidade da desordem ou condição particular; e o sujeito passando

por terapia. Geralmente, uma dose diária terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/Kg (*isto é*, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/Kg (*isto é*, 7,0 g); preferencialmente uma dose diária terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/Kg (*isto é*, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/Kg (*isto é*, 3,5 g); mais preferencialmente uma dose diária terapeuticamente eficaz é (para um mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/Kg (*isto é*, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/Kg (*isto é*, 1,75 g).

As faixas de doses eficazes fornecidas aqui não são destinadas a serem limitantes e representam as faixas de doses preferenciais. Entretanto, a dosagem mais preferencial será feita sob medida para o sujeito, como é entendido e determinável por um versado na técnica. (Ver, por exemplo, Berkow et al., eds., *The Merck Manual*, 16ª edição, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., *Goodman e Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª edição Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3ª edição, ADIS Press, LTD., Williams e Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci et al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton e Lange, Norwalk, CT (1992)).

A dose total exigida para cada tratamento pode ser administrada por múltiplas doses ou em uma única dose durante o curso do dia, se desejado. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens menores, que são menores que a dose ótima do composto. Então, a dosagem é aumentada em pequenos aumentos até que o efeito ótimo sob as circunstâncias seja alcançado. O composto farmacêutico de diagnóstico ou composição pode ser administrado sozinho ou em conjunto com outros diagnósticos e/ou farmacêuticas direcionadas à patologia, ou direcionado a outros sintomas da patologia. Os receptores de administração de compostos e/ou composições da invenção podem ser qualquer animal vertebrado, tal como mamíferos. Entre os mamíferos, os receptores preferenciais são mamíferos da Ordem dos Primatas (incluindo os humanos, simianos e macacos), Artiodáctilos (incluindo cavalos, cabras, vacas, ovelhas, porcos), Roedores (incluindo camundongos, ratos, coelhos e hamsters), e Carnívoros (incluindo gatos e cães). Entre os pássaros, os receptores preferenciais são os perus, galinhas e outros membros da mesma ordem. Os receptores mais preferenciais são os humanos.

Para aplicações tópicas, é preferencial administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção à área alvo, por exemplo, superfícies da pele, membranas mucosas, e seus similares, que são adjacentes a neurônios periféricos a serem tratados. Essa quantidade estará geralmente na faixa de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de um composto da invenção por aplicação, dependendo da

área a ser tratada, se o uso é diagnóstico, profilático ou terapêutico, a gravidade dos sintomas, e a natureza do veículo tópico empregado. Uma preparação tópica preferencial é uma pomada, onde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente ativo é usada por cc de base de pomada. A composição farmacêutica pode ser formulada como composições transdérmicas ou dispositivos de liberação transdérmica ("emplastros"). Tais composições incluem, por exemplo, um apoio, um reservatório de composto ativo, uma membrana de controle, revestimento e adesivo de contato. Tais emplastros transdérmicos podem ser usados para fornecer contínuos pulsáteis, ou administração sob demanda dos compostos da presente invenção como desejado.

As composições da invenção podem ser formuladas tal como para fornecer liberação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente ativo após a administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos na técnica. Os sistemas de administração de fármaco de liberação controlada incluem sistemas de bomba osmótica e sistemas dissolucionais contendo reservatórios revestidos com polímero ou formulações de matriz de fármacopolímero. Exemplos de sistemas de liberação controlada são dados nas Patentes U.S. Nos. 3.845.770 e 4.326.525 e em P. J. Kuzma e outros, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543 a 551 (1997), as quais são incorporadas aqui a título de referência.

As composições da invenção podem também ser administradas através de sistemas de liberação de fármaco intranasais para terapias médicas locais, sistêmicas e nariz a cérebro. A tecnologia de Dispersão de Partícula Controlada (CPD), frascos de aspersão nasal tradicionais, inaladores e nebulizadores são conhecidos pelo versados na técnica para fornecer liberação local e sistêmica eficaz de fármacos direcionada à região olfatória e sinus paranasais.

A invenção também se refere a um invólucro intravaginal ou dispositivo de liberação de fármaco central adequado para a administração ao humano ou animal fêmea. O dispositivo pode ser compreendido do ingrediente farmacêutico ativo em uma matriz de polímero, circundado por uma bainha, e capaz de liberar o composto em um padrão de ordem substancialmente zero em uma base diária similar aos dispositivos usados para aplicar testosterona como descrito no Pedido PCT Publicado No. 98/50016.

Os métodos atuais para liberação ocular incluem a administração tópica (gotas para os olhos), injeções subconjuntivais, injeções perioculares, injeções intravítreas, implantes cirúrgicos e iontoforese (usa uma pequena corrente elétrica para transportar fármacos ionizados dentro dos tecidos corporais e através deles). Os versados na técnica combinariam os excipientes mais bem adequados com o composto para administração intraocular eficaz e segura.

A via mais adequada dependerá da natureza e da gravidade da condição sendo tratada. Os versados na técnica são também familiarizados com a determinação de métodos

de administração (por exemplo, oral, intravenoso, inalação, subcutâneo, retal, etc.), formas de dosagem, excipientes farmacêuticos adequados e outras questões relevantes para a administração dos compostos a um sujeito em necessidade desses.

Terapia de Combinação

- 5 Os compostos da invenção podem ser combinados de forma útil com um ou mais outros compostos da invenção ou um ou mais outros agentes terapêuticos ou como qualquer combinação desses, no tratamento de doenças e condições mediadas por canal de sódio. Por exemplo, um composto da invenção pode ser administrado simultânea, sequencial ou separadamente, em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo, mas não
- 10 limitados a:
- analgésicos opiáceos, por exemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalbupheno, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbuphina e pentazocina;
 - 15 - analgésicos não opiáceos, por exemplo, acetaminofeno, salicilatos (por exemplo, aspirina);
 - fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs), por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, celecoxibe, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac,
 - 20 ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina e zomepirac;
 - anticonvulsivos, por exemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina e pregabalina;
 - 25 - antidepressivos tais como antidepressivos tricíclicos, por exemplo, amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina e nortriptilina;
 - inibidores seletivos de COX-2, por exemplo, celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe, valdecoxibe, deracoxibe, etoricoxibe, e lumiracoxibe;
 - alfa-adrenérgicos, por exemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina,
 - 30 dexmetatomidina, modafinila, e 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
 - sedativos barbitúricos, por exemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbitol, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal and tiopental;
 - 35 - antagonista de taquinina (NK), particularmente como antagonista de NK-3, NK-2 ou NK-1, por exemplo, (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluormetil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-

[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetilfenil)etoxi-3-(4-fluorfenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitante, lanepitante, dapitante ou 3-[[2-metoxi-5-(trifluormetoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

- analgésicos à base de alcatrão de carvão, em particular, paracetamol;

5 - inibidores de reabsorção de serotonina, por exemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabólito fluoxetina desmetil), metabólito demetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram e o metabólito desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona e fluoxetina;

10 - inibidores de reabsorção de noradrenalina (norepinefrina), por exemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropiona, bupropiona e o metabólito hidroxibupropiona, nomifensina e viloxazina (Vivalan®)), especialmente um inibidor de reabsorção de noradrenalina seletivo tal como reboxetina, em particular, (S,S)-reboxetina, e venlafaxina duloxetina sedativos neurolépticos/ansiolíticos;

15 - inibidores de reabsorção de serotonina-noradrenalina duplos, tal como venlafaxina, venlafaxina e o metabólito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabólito desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;

- inibidores de acetilcolinesterase tal como donepezil;

- antagonistas de 5-HT₃ tal como ondansetron;

20 - antagonistas de receptor de glutamato metabotrópico (mGluR);

- anestésicos locais tal como mexiletina e lidocaína;

- corticoesteróides tal como dexametasona;

- antiarrítmicos, por exemplo, mexiletina e fenitoína;

- antagonistas muscarínicos, por exemplo, tolterodina, propiverina, cloreto de tropisio t, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropium;

- canabinóides;

- agonistas de receptor de valinóide (por exemplo, resinferatoxina) ou antagonistas (por exemplo, capsazepina);

- sedativos, por exemplo, glutetimida, meprobamato, metaqualona, e dicloralfenazona;

30 zona;

- ansiolíticos tais como benzodiazepinas;

- antidepressivos tais como mirtazapina;

- agentes tópicos (por exemplo, lidocaína, capsacina e resiniferotoxina);

- relaxantes musculares tais como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clor-

35 zoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol e orfenadina;

- antihistaminas ou antagonistas de H1;

- antagonistas de receptor NMDA;

- agonistas/antagonistas de receptor 5-HT;
- inibidores de PDEV;
- Tramadol®;
- analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
- ligantes alfa-2-delta;
- antagonistas de subtipo E2 de prostaglandina;
- antagonistas B4 de leucotrieno;
- inibidores de 5-lipoxigenase; e
- antagonistas de 5-HT₃.

5

10

As doenças e condições mediadas por canal de sódio que podem ser tratadas e/ou prevenidas usando tais combinações incluem, mas não estão limitadas a, dor, dor mediada central e periférica, dor aguda, crônica, neuropática, bem como outras doenças com dor associada e outros desordens do sistema nervoso central tal como epilepsia, ansiedade, depressão e doença bipolar; ou desordens cardiovasculares tal como arritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular; desordens neuromusculares tais como síndrome das pernas inquietas e paralisia muscular ou tétano; neuroproteção contra derrame, trauma neural e esclerose múltipla; e canalopatias tais como eritromialgia e síndrome da dor retal familiar.

15

Como usada aqui “combinação” refere-se a qualquer mistura ou permuta de um ou mais compostos da invenção e um ou mais outros compostos da invenção ou um ou mais agentes terapêuticos adicionais. A menos que o contexto torne claro, “combinação” pode incluir liberação simultânea ou sequencial de um composto da invenção com um ou mais agentes terapêuticos. A menos que o contexto torne claro, “combinação” pode incluir formas de dosagem de um composto da invenção com outro agente terapêutico. A menos que o contexto torne claro, “combinação” pode incluir vias de administração de um composto da invenção com outro agente terapêutico. A menos que o contexto torne claro, “combinação” pode incluir formulações de um composto da invenção com outro agente terapêutico. As formas de dosagem, vias de administração e composições farmacêuticas incluem, mas não estão limitadas aos descritos aqui.

20

25

Kits de Partes

30

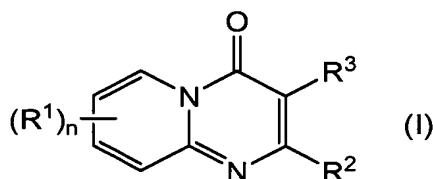
A presente invenção também fornece kits que contêm uma composição farmacêutica que inclui um ou mais compostos da invenção. O kit também inclui instruções para o uso da composição farmacêutica para modular a atividade de canais de íon, para o tratamento de dor, bem como outras utilidades como descrito aqui. Preferencialmente, uma embalagem comercial conterá uma ou mais doses unitárias da composição farmacêutica. Por exemplo, tal dose unitária pode ser uma quantidade suficiente para a preparação de uma injeção intravenosa. Estará evidente aos versados na técnica que os compostos que são sensíveis à luz e/ou ao ar podem exigir embalagem e/ou formulação especial. Por exemplo, a embala-

35

gem que pode ser usada é opaca a leve, e/ou vedada de contato com o ar ambiente, e/ou formulada com revestimentos ou excipientes adequados.

Preparação dos Compostos da Invenção

Os seguintes Esquemas de Reação ilustram métodos para produzir os compostos desta invenção, isto é, compostos de fórmula (I):



Onde n , R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima no Sumário da Invenção para os compostos de fórmula (I), como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desses ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desse.

Entende-se que na seguinte descrição, combinações de substituintes e/ou variáveis das fórmulas representadas são permitidas somente se tais contribuições resultam em compostos estáveis.

Os versados na técnica apreciam que no processo descrito abaixo, os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção adequados. Tais grupos funcionais incluem hidróxi, amino, mercapto, e ácido carboxílico. Os grupos de proteção adequados para hidróxi incluem trialkylsilyl ou dialkylsilyl (*por exemplo*, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl ou trimethylsilyl), tetrahydropyranyl, benzyl, e seus similares. Os grupos de proteção adequados para amino, amidino e guanidino incluem *t*-butoxycarbonyl, benzylloxycarbonyl, e seus similares. Os grupos de proteção para mercapto incluem $-C(O)-R''$ (onde R'' é alquila, arila ou arilalquila), *p*-methoxybenzyl, trityl e seus similares. Os grupos de proteção adequados para ácido carboxílico incluem alquila, arila ou arilalkyl ésteres.

Os grupos de proteção podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padrão, que são conhecidas por um versado na técnica e como descrito aqui.

O uso de grupos de proteção é descrito em detalhes em Greene, T.W. e P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª Ed., Wiley. O grupo de proteção pode também ser uma resina de polímero tal como resina Wang ou uma resina de cloreto de 2-clorotritila.

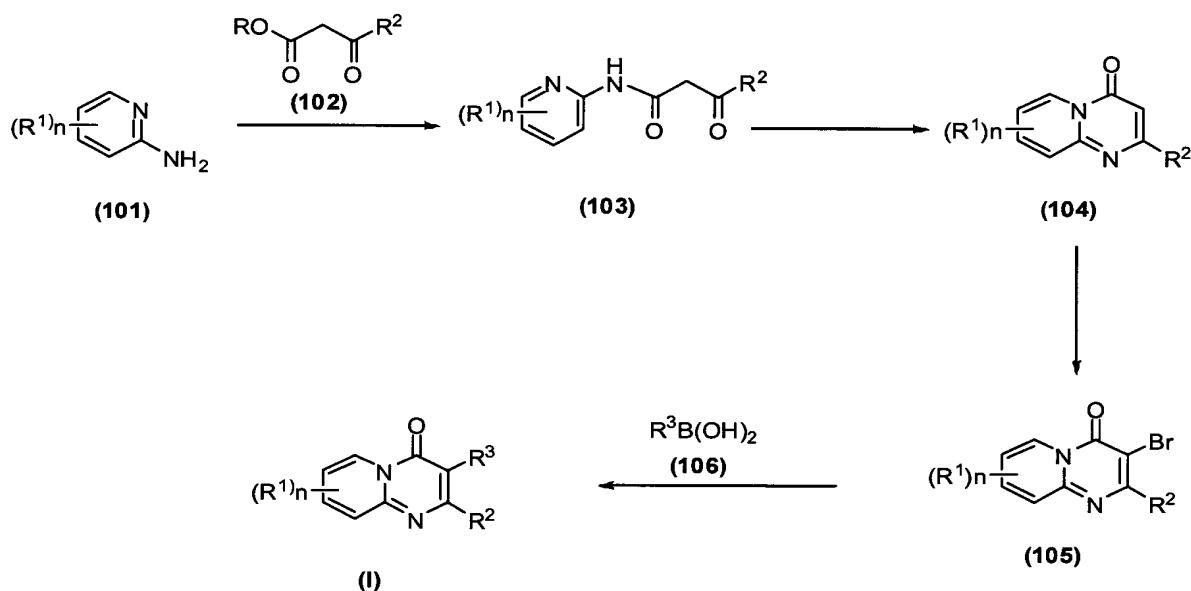
Os versados na técnica apreciarão que, embora tais derivados protegidos de compostos desta invenção possam não possuir atividade farmacológica, eles podem ser administrados a um mamífero e então metabolizados no corpo para formar os compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem então ser descritos como "pró-fármacos". Todos os pró-fármacos de compostos desta invenção são incluídos dentro do escopo da invenção.

Entende-se que um versado na técnica seria capaz de produzir compostos da in-

venção por métodos similares, como mostrado abaixo, ou por métodos conhecidos por um versado na técnica. Entende-se também que um versado na técnica seria capaz de produzir de uma maneira similar como descrita abaixo outros compostos de fórmula (I) não especificamente ilustrados abaixo usando os componentes de partida apropriados e modificando os parâmetros da síntese se necessário. Em geral, os componentes de partida podem ser obtidos a partir de fontes tais como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, etc. or synthesized according to sources known to those skilled in the art (ver, por exemplo, Smith, M.B. e J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edição (Wiley, Dezembro 2000)) ou preparados como descrito aqui.

No seguinte Esquema de Reação 1, R^1 , R^2 e R^3 são definidos como apresentado acima no Sumário da Invenção para os compostos de fórmula (I), a menos que especificamente definido de outra forma, e R é um grupo alquila:

Esquema de Reação 1



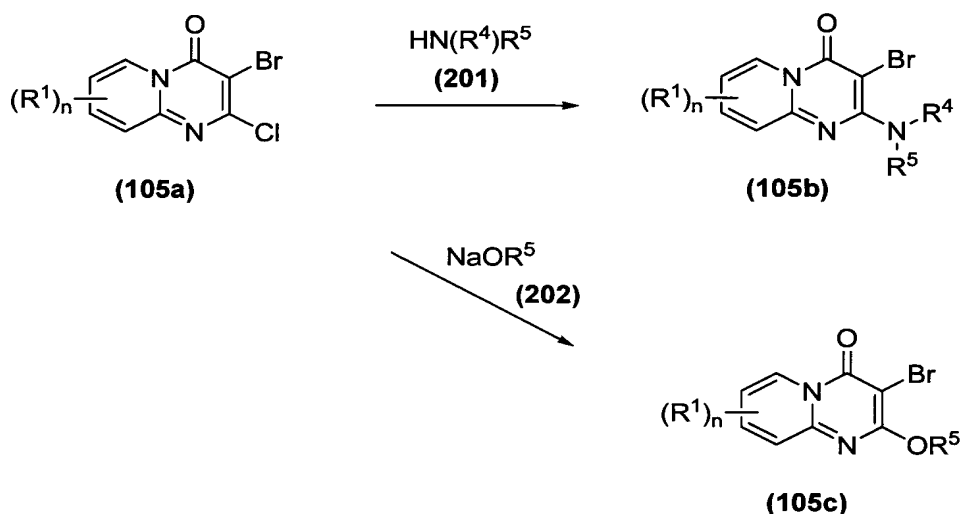
Os compostos de fórmula (101), fórmula (102), e fórmula (106) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um versado na técnica ou por métodos descritos aqui.

Em geral, os compostos de fórmula (I) são preparados como descrito acima primeiro reagindo-se os compostos cetoéster de fórmula (102) com compostos aminopiridina de fórmula (101) para obter compostos de fórmula (103). O tratamento dos compostos de fórmula (103) com um ácido, tal como, mas não limitado a, ácido sulfúrico concentrado, fornece compostos de piridopirimidinona fundidos de fórmulas (104). Os compostos de fórmula (104) podem ser tratados com um agente de brominação sob condições padrão, tal como N-bromosuccinimida em um solvente, tal como, mas não limitado a, tetracloreto de carbono, para produzir compostos de fórmula (105). Os compostos de fórmula (105) podem ser trata-

dos sob condições de reação de acoplamento de Suzuki padrão com compostos de ácido borônico de fórmula (106) na presença de um catalisador de paládio tal como, mas não limitado a, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), com ou sem um ligante, tal como, mas não limitado a, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1' bis(difenilfosfino)ferroceno ou 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenil, e uma base, tal como, mas não limitada a, carbonato de sódio e carbonato de cézio em um solvente, tal como, mas não limitado a, 1,2-dimetoxietano, dioxano ou tetrahidrofurano, para gerar os compostos de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (105) onde R^2 é $-N(R^4)R^5$ ou $-OR^5$ onde cada R^5 é como definido acima no Sumário da Invenção e R^4 é como definido acima no Sumário da Invenção, podem ser também preparados como mostrado abaixo no Esquema de Reação 2 onde R^1 , R^4 e R^5 são como descrito acima no Sumário da Invenção:

Esquema de Reação 2



Os compostos de fórmula (105a) podem ser preparados pelo método descrito acima no Esquema de Reação 1 ou por métodos conhecidos por um versado na técnica. Os compostos de fórmula (201) e de fórmula (202) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um versado na técnica ou por métodos descritos aqui.

Em geral, os compostos de fórmula (105b) (que são compostos de fórmula (105) onde R^2 é $-N(R^4)R^5$) são preparados pelo método descritos aqui no Esquema de Reação 2 tratando um composto de fórmula (105a) com um composto de fórmula (201) em um solvente alcoólico, tal como, mas não limitado a etanol.

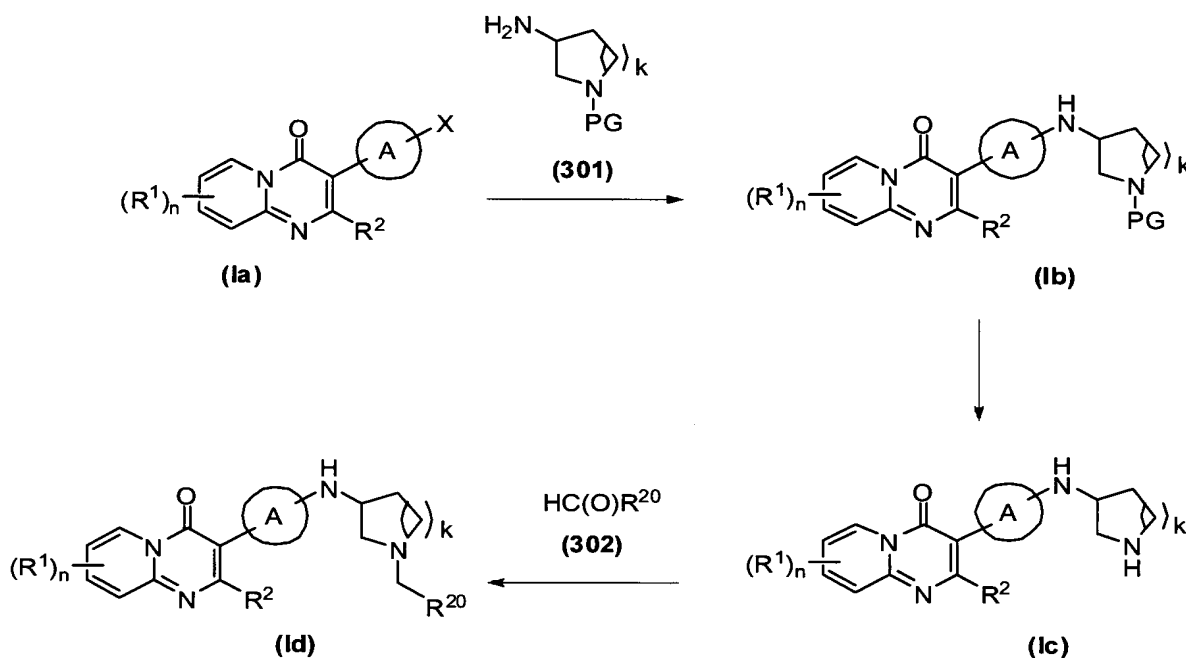
Em geral, os compostos de fórmula (105c) (que são compostos de fórmula (105) onde R^2 é $-OR^5$) são preparados pelo método descrito acima no Esquema de Reação 2 tratando um composto de fórmula (105a) com um composto de fórmula (202) em um solvente alcoólico.

Os compostos de fórmula (I) onde R^3 é arila substituída por um grupo amino substi-

tuído ou heteroarila substituída por um grupo amino substituído podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (I) onde R^3 é arila substituída por grupo cloro, bromo, iodo ou trifluormetilsulfonato ou heteroarila substituída por grupo cloro, bromo, iodo ou trifluormetilsulfonato como mostrado abaixo no Esquema de Reação 3 onde X é um grupo cloro, bro-

- mo, iodo ou trifluormetilsulfonato; $\textcircled{A}$ é um grupo arila ou heteroarila; PG é um grupo de proteção de nitrogênio; k é 0, 1, 2, ou 3; R^{20} é alquila, haloalquila, aralquila, cicloalquilalquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila; e n, R^1 e R^2 são cada um como descrito acima no Sumário da Invenção:

Esquema de Reação 3



- Os compostos de fórmula (Ia) podem ser preparados pelos métodos descritos aqui. Os compostos de fórmula (301) e (302) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um versado na técnica ou por métodos descritos aqui.

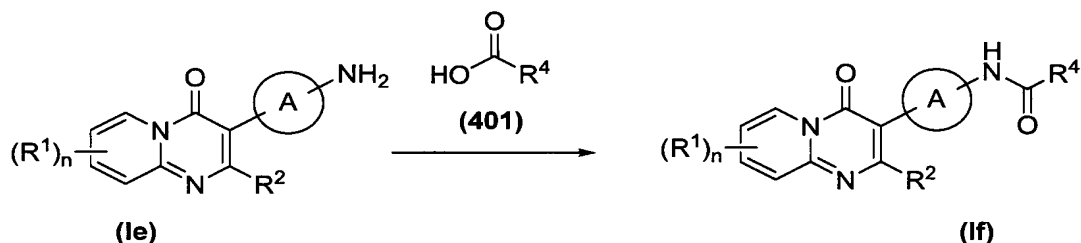
- Os compostos de fórmula (Ia) onde X é trifluormetilsulfonato podem ser preparados a partir do composto metóxi correspondente por demetilação seguida pela reação do composto fenólico gerado com anidrido trifluormetilsulfônico.

- Em geral, os compostos de fórmula (Ib), (Ic) e (Id) podem ser preparados primeiramente executando uma reação de aminação Buchwald/Hartwig (Ver Muci, A. R., e outros, *Topics in Current Chemistry* (2002), 219:131) entre um composto de fórmula (Ia) e um composto de fórmula (301) na presença de um catalisador paládio, tal como, mas não limitado a, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) ou tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), com ou sem um ligante, tal como, mas não limitado a, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'

bis(difenilfosfino)ferroceno ou 2-(di-*ter*-butilfosfino)bifenil, uma base, tal como, mas não limitada a, carbonato de sódio, carbonato de cézio ou ter-butóxido de sódio, em um solvente, tal como, mas não limitado a, dioxano ou tetrahydrofurano, para gerar um composto de fórmula (Ib). O grupo de proteção pode ser removido do composto de fórmula (Ib) usando os métodos conhecidos pelos versados na técnica para produzir um composto de fórmula (Ic). A aminação redutiva com o composto aldeído de fórmula (302) fornece compostos de fórmula (Id). Alternativamente, uma cetona correspondente ao composto de fórmula (302) pode também ser usada para fornecer compostos de fórmula (Id).

Os compostos de fórmula (I) onde R^3 é arila substituída por um grupo $-N(R^5)C(O)R^4$ ou heteroarila substituída por um grupo $-N(R^5)C(O)R^4$ podem ser preparados a partir de um composto de fórmula (I) onde R^3 é arila substituída por $-NH_2$ ou heteroarila substituída por $-NH_2$ como mostrado abaixo no Esquema de Reação 3 onde $\textcircled{A}$ é um grupo arila ou heteroarila, e, n , R^1 , R^2 e R^4 são cada um descrito acima no Sumário da Invenção:

Esquema de Reação 4



Os compostos de fórmula (Ie), que são compostos de fórmula (I), podem ser preparados pelos métodos descritos aqui. Os compostos de fórmula (401) estão comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados por métodos conhecidos por um versado na técnica ou por métodos descritos aqui.

Em geral, os compostos de fórmula (Ie), que são compostos de fórmula (I) como apresentado acima no Sumário da Invenção, podem ser preparados tratando o composto de fórmula (Ie) com um composto de fórmula (401) sob condições de formação de amida padrão conhecidas pelos versados na técnica para produzir um composto de fórmula (If), que é um composto de fórmula (I).

Todos os compostos da invenção como preparados acima e abaixo que existem na forma de ácido ou base livre podem ser convertidos em seu sal farmacologicamente aceitável por tratamento com a base orgânica ou inorgânica apropriada ou ácido orgânico ou inorgânico por métodos conhecidos por um versado na técnica. Os sais dos compostos preparados aqui podem ser convertidos em seu ácido ou base livre por técnicas padrão conhecidas por um versado na técnica.

As seguintes Preparações, que são direcionadas à preparação de intermediários usados na preparação dos compostos de fórmula (I), e os seguintes Exemplos, que são direcio-

nados à preparação dos compostos de fórmula (I), são fornecidas como um guia para auxiliar na prática da invenção, e não são destinadas como uma limitação no escopo da invenção.

Preparação 1

Preparação de 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

5 A. Preparação de 3-oxo-*N*-piridin-2-ilheptanamida

Etil éster de ácido 3-oxoheptóico (6,20 g, 36 mmol) e 2-aminopiridina (2,82 g, 30 mmol) foram aquecidos a 110° C por 16 horas. O sólido foi precipitado e filtrado, lavado por hexano (10 mL) e seco para obter 3-oxo-*N*-piridin-2-ilheptanamida como um sólido amarelo claro (2,61 g, 40%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,50 – 9,35 (br, 1H), 8,31 - 8,10 (m, 2H),
10 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

B. Preparação de 2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

3-oxo-*N*-piridin-2-ilheptanamida (2,60 g, 11,8 mmol) foi agitado em ácido sulfúrico concentrado (15 mL) em temperatura ambiente por 48 horas. A mistura acima foi derramada
15 em gelo, amônia foi adicionada para ajustar o pH > 9. A mistura resultante foi extraída com éter (3 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, então filtradas e concentradas para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (etil acetato a 50% em hexano) para obter 2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona como um sólido incolor (0,69 g, 29%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
20 δ 9,02 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,57 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

C. Preparação de 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

A uma solução de 2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,67 g, 3,32 mmol) em tetracloreto de carbono (30 mL) foi adicionado N-bromosuccinimida (0,65 g, 3,65 mmol). A
25 mistura foi submetida a refluxo por 40 minutos. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, então filtradas e concentradas para fornecer 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,87 g, 94%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,59 (m, 2H), 7,16 (ddd, *J* = 6,9, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 2,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,82 - 1,69 (m,
30 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Preparação 2

Preparação de acetato de 3-bromo-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Uma solução de 2-aminopiridina (7,5 g, 79,8 mmol) e etil 3-oxobutanoato (11,0 mL, 87,8 mmol) em ácido acético (50,0 mL) foi submetida a refluxo por 72 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente por 2 horas onde cristais incolores foram produ-
35 zidos. O sólido cristalino foi filtrado, lavado com dietil éter frio e seco no ar para obter acetato de 2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona como um sólido incolor (6,5 g). A uma solução

de acetato de 2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona em ácido acético (100,0 mL) foi adicionado bromo (4,80 g, 29,7 mmol) por gotejamento por 5 minutos. A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e ácido acético adicional (50,0 mL) foi adicionado liberar o sólido que precipitou. O sólido foi filtrado e enxaguado com dietil éter (100,0 mL) e seco em ar para obter acetato de 3-bromo-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (9,20 g, 100%) como um sólido laranja pálido: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,49 (br, 1H), 8,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 2,57 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 238,8 (*M* + 1), 240,8 (*M* + 1).

Preparação 3

Preparação de 3-bromo-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Uma solução de 2-aminopiridina (11,6 g, 123 mmol), e 4,4,4-trifluoracetoacetato de etila (25,0 g, 136 mmol) em ácido acético (100,0 mL) foi aquecida a refluxo por 24 horas. A solução reacional foi resfriada até temperatura ambiente seguida pela adição de uma solução de bromo (23,9 g, 149 mmol) em ácido acético (50,0 mL). A solução reacional amarela foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. O precipitado foi filtrado para obter bromidrato de 3-bromo-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (12,8 g, 45%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 - 8,98 (m, 1H), 8,12 (ddd, *J* = 8,8, 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (ddd, *J* = 6,6, 6,9, 1,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,8, 148,8 (d, ¹*J*_{CF} = 276 Hz), 128,6, 126,9, 121,2 (d, ²*J*_{CF} = 64 Hz), 119,5, 98,0; MS (ES+) *m/z* 193,2 (*M* + 1), 195,1 (*M* + 1).

Preparação 4

Preparação de 3-bromo-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 3 e fazendo as variações não cruciais usando etil 3-oxohexanoato para substituir 4,4,4-trifluoracetoacetato de etila, 3-bromo-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (45%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,3, 154,6, 148,6, 136,2, 127,6, 125,7, 115,9, 102,0, 40,2, 21,3, 14,0; MS (ES+) *m/z* 267,2 (*M* + 1), 269,2 (*M* + 1).

Preparação 5

Preparação de 3-bromo-2-(1-metiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito na Preparação 2 e fazendo as variações não cruciais usando isobutirilacetato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-(1-metiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtida (25%) como um sólido laranja: mp 204 - 207 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 3,64 (sep, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 267,1 (*M* + 1), 269,1 (*M* + 1).

Preparação 6

Preparação de bromidrato de 3-bromo-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito na Preparação 3 e fazendo variações não cruciais usando metil 6-metil-3-oxoheptanoato para substituir etil 4,4,4-trifluoroacetato, bromidrato de 3-bromo-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (69%) como um sólido amarelo: mp 132 - 135 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (br, 1H), 8,99 (dd, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 3H), 0,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,5, 153,6, 147,2, 142,4, 129,1, 121,1, 119,5, 100,0, 36,4, 33,6, 28,0, 22,6; MS (ES+) *m/z* 295,2 (*M* + 1), 297,2 (*M* + 1).

Preparação 7

Preparação de 3-bromo-2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Uma solução de 2-aminopiridina (2,47 g, 26,3 mmol) e metil 4-ciclopropil-3-oxobutanoato (4,92 g, 28,9 mmol) em ácido acético (15,0 mL) foi aquecida a refluxo por 5 horas. A solução reacional foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (100 mL), lavada com água (3 x 50 mL), saturada com solução de bicarbonato de sódio (3 x 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com acetato de etila para obter 2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,82 g, 13%) como uma goma. A uma solução desse produto em ácido acético (2,0 mL) foi adicionada uma solução de bromo (0,65 g, 4,09 mmol) em ácido acético (1,0 mL). A solução reacional amarela foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O precipitado foi filtrado para obter 3-bromo-2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,38 g, 97%) como um sólido amarelo: mp 162 - 164 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 7,2, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 7,1, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 0,78 - 0,65 (m, 1H), 0,43 - 0,37 (m, 2H), 0,06 - 0,01 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 293,20 (*M* + 1), 295,19 (*M* + 1).

Preparação 8

Preparação de 3-bromo-2-butil-7-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 2 e fazendo variações não cruciais usando 2-amino-5-picolina para substituir 2-aminopiridina, e metil-3-oxo-heptanoato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-butil-7-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (71%) como um sólido incolor: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 3,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 295,1 (*M* + 1), 297,1 (*M* + 1).

Preparação 9

Preparação de 3-bromo-2-butil-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 2 e fazendo variações não cruciais usando 5-fluoropiridin-2-amina para substituir 2-aminopiridina, e metil-3-oxo-heptanoato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-butil-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (66%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,95 - 8,89 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 299,0 ($M + 1$), 301,0 ($M + 1$).

Preparação 10

Preparação de 3-bromo-2-butil-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito na Preparação 2 e fazendo variações não cruciais usando 4-(trifluorometil)piridin-2-amina para substituir 2-aminopiridina, e metil-3-oxo-heptanoato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-butil-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (25%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,50 (s, 1H), 9,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 349,0 ($M + 1$), 351,0 ($M + 1$).

Preparação 11

Preparação de 3-bromo-2-butil-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 2 e fazendo as variações não cruciais usando 1-aminoisoquinolina para substituir 2-aminopiridina, e metil-3-oxo-heptanoato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-butil-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona foi obtido (17%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 331,1 ($M + 1$), 333,1 ($M + 1$).

Preparação 12

Preparação de 3-bromo-2-butil-7-cloro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 2 e fazendo as variações não cruciais usando 4-cloropiridin-2-amina para substituir 2-aminopiridina, e metil-3-oxo-heptanoato para substituir 3-oxobutanoato, 3-bromo-2-butil-7-cloro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (84%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 9,4, 2,0 Hz, 1H), 3,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 315,0 ($M + 1$), 317,0 ($M + 1$), 319,0 ($M + 1$).

Preparação 13

Preparação de 3-bromo-2-metoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

A uma suspensão de 3-bromo-2-cloro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Roma, G. e outros, *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8(4):751 a 768) (6,50 g, 3,90 mmol) em metanol (25 mL) foi adicionada uma solução de 2,0 M de metóxido de sódio em metanol (75,0 mL, 38,0

mmol). A solução foi submetida a refluxo por 2 horas, resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo à secura. O resíduo foi suspenso em água destilada (100,0 mL) e extraído com diclorometano (3 x 100,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado em vácuo à secura para obter 3-bromo-2-metoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (5,01 g, 77%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,09 - 9,04 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 4,09 (s, 3H); MS (ES+) m/z 255,1 ($M + 1$), 257,1 ($M + 1$).

Preparação 14

Preparação de 3-bromo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

10 A. Preparação de 2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Uma solução de 2-hidroxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Roma e outros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2000, 8:751) (2,00 g, 12,3 mmol), 1-bromopropano (3,00 g, 24,6 mmol), carbonato de cério (12,0 g, 36,9 mmol) em acetona (50,0 mL) foi submetida a refluxo por 40 horas. Uma alíquota adicional de 1-bromopropano (3,0 g, 24,6 mmol) foi adicionada. 15 A mistura foi submetida a refluxo por mais 20 horas. A mistura reacional foi então resfriada à temperatura ambiente. Os sais inorgânicos foram filtrados e o filtrado foi concentrado em vácuo à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida com acetato de etila em hexanos e recristalizado a partir de dietil éter e hexanos (1:4) para obter 2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,58 g, 63 %) como um sólido rosa claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 205,2 ($M + 1$). 20

B. Preparação de 3-bromo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

A uma solução de 2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,49 g, 7,3 mmol) em 25 clorofórmio (10,0 mL) foi adicionada *N*-bromosuccinimida (1,56 g, 8,8 mmol). A reação foi completada mediante a adição da *N*-bromosuccinimida, então a solução foi diluída com diclorometano (15,0 mL) e particionada com solução de carbonato de sódio saturada em água (25,0 mL). A camada aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 25,0 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida com acetato de etila em hexanos para obter 3-bromo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,61 g, 78%) como um sólido rosa: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,09 - 9,03 (m, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 241,0 ($M - 43$), 243,0 ($M - 43$). 30

Preparação 15

35 Preparação de 3-bromo-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Uma solução de 3-bromo-2-cloro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,10 g, 4,3 mmol (Roma e outros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2000, 8:751) e isopropilamina (2,50 g,

43,0 mmol) em etanol (50,0 mL) foi submetida a refluxo por 4 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo à securo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida com acetato de etila em hexanos para obter 3-bromo-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,20 g, 99%) como um sólido amarelo: mp 101 - 104 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (octeto, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,25 (dd, *J* = 6,5, 1,0 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156,7, 154,0, 149,6, 136,5, 128,1, 124,2, 113,1, 80,78, 43,3, 23,2; MS (ES+) *m/z* 282,1 (*M* + 1), 284,1 (*M* + 1).

Preparação 16

10 Preparação de 3-bromo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito na Preparação 15, e fazendo as variações não cruciais usando *n*-propilamina para substituir isopropilamina, 3-bromo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtida (89%) como um óleo amarelo: MS (ES+) *m/z* 282,1 (*M* + 1), 284,1 (*M* + 1).

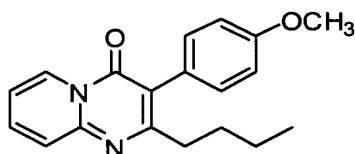
15 Preparação 17

Preparação de 3-bromo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito em Preparação 15, e fazendo as variações não cruciais usando pirrolidina para substituir isopropilamina, 3-bromo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtida (94%) como um óleo amarelo: MS (ES+) *m/z* 294,1 (*M* + 1), 296,1 (*M* + 1).

Exemplo 1

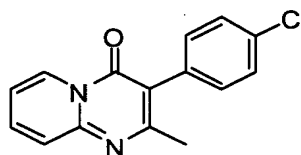
Síntese de 2-butil-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Uma solução de 1,2-dimetoxietano (10 mL) agitada de 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,60 g, 2,13 mmol) e ácido 4-metoxifenilborônico (0,49 g, 3,2 mmol) foi borbulhada com nitrogênio por 15 minutos. Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,12 g, 0,10 mmol) e 2 M de carbonato de sódio (2,13 mL, 4,27 mmol) foram adicionados, e a mistura reacional foi borbulhada com nitrogênio por mais 15 minutos, então equipada com um condensador e aquecida a refluxo sob nitrogênio por 16 horas. A mistura foi evaporada à securo. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna (acetato de etila a 50% em hexanos) para fornecer 2-butil-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,28 g, 42%) como um sólido incolor; MS (ES+) *m/z* 309,2 (*M* + 1).

Exemplo 1.1

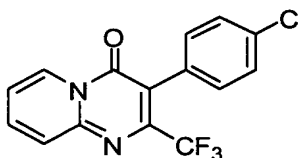
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando acetato de 3-bromo-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (68%)
 5 como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 2,33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,9, 157,1, 149,3, 136,1, 133,5, 133,4, 131,8, 128,7, 127,6, 125,8, 115,7, 115,3, 23,8; MS (ES+) m/z 271,1 ($M + 1$), 273,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.2

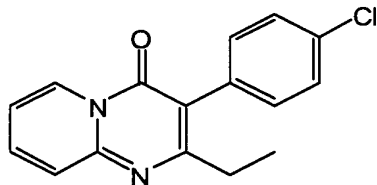
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido
 15 (78%) como um sólido amarelo pálido: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 325,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.3

Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

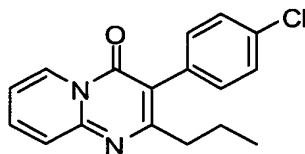


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando bromidrato de 3-bromo-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (Pedido PCT Publicado WO 07002701) para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (3,10 g, 55%) foi obtido como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
 25 δ 8,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 6,7, 6,7$ Hz, 1H), 2,46 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,08 (t, J

= 7,5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,7, 157,0, 149,7, 137,5, 134,4, 132,8, 132,4, 128,6, 127,5, 126,0, 116,5, 114,4, 29,0, 13,2; MS (ES+) m/z 285,2 ($M + 1$), 287,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.4

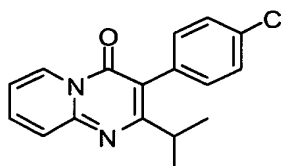
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



5 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando bromidrato de 3-bromo-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (59%) como um sólido amarelo pálido: mp 109 - 110 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 2,55 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 299,2 ($M + 1$), 301,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.5

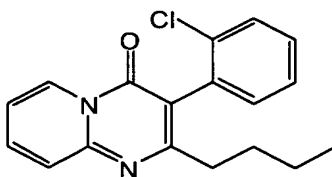
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



15 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-(1-metiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (67%) como um sólido amarelo: mp 98 - 100 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 6,6, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 2,81 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,09 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168,9, 157,2, 150,2, 137,4, 134,5, 132,8, 132,5, 128,7, 127,5, 126,3, 116,5, 114,0, 32,4, 21,8; MS (ES+) m/z 299,1 ($M + 1$), 301,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.6

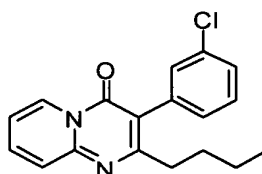
25 Síntese de 2-butil-3-(2-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 2-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(2-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (37%) como um sólido incolor: mp 118 - 120 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,08 (dd, *J* = 6,5, 6,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,37 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,28 - 1,15 (m, 2H), 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,3, 156,7, 150,0, 135,9, 134,8, 133,9, 132,2, 129,7, 129,3, 127,6, 126,9, 126,0, 115,1, 114,5, 35,8, 30,5, 22,6, 13,7; MS (ES+) *m/z* 315,2 (*M* + 1), 313,2 (*M* + 1).

Exemplo 1.7

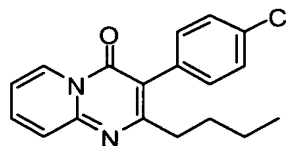
Síntese de 2-butil-3-(3-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 3-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(3-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (64%) como um sólido incolor: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 5H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,21 - 1,10 (m, 2H), 0,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,9, 156,9, 149,8, 137,8, 137,7, 133,2, 130,8, 130,5, 129,8, 127,7, 127,9, 126,1, 116,6, 114,8, 35,3, 30,6, 22,3, 14,1.

Exemplo 1.8

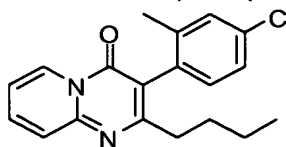
Síntese de 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, fazendo variações não cruciais usando ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (51%) como um sólido incolor: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,0 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 313,2 (*M* + 1), 315,2 (*M* + 1).

Exemplo 1.9

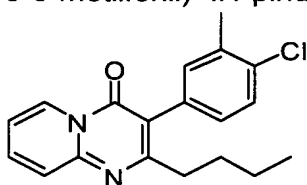
Síntese de 2-butil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 4-cloro-2-metilfenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (39%) como um sólido incolor: mp 105 - 107 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,91 (ddd, *J* = 8,7, 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H), 0,70 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,2, 156,2, 149,9, 140,3, 137,5, 134,2, 132,8, 132,5, 129,9, 127,5, 126,1, 126,1, 116,5, 114,2, 35,2, 30,2, 22,3, 19,5, 14,0; MS (ES+) *m/z* 327,2 (*M* + 1), 329,2 (*M* + 1).

Exemplo 1.10

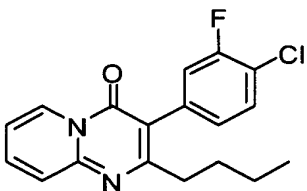
Síntese de 2-butil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 4-cloro-3-metilfenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (38%) como um sólido amarelo pálido: mp 122 - 124 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 6,5, 6,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,31 - 1,19 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,6, 157,5, 149,5, 136,1, 135,6, 133,7, 133,4, 132,9, 129,1 (2), 127,5, 126,0, 115,9, 115,0, 35,7, 31,1, 22,6, 20,1, 13,8; MS (ES+) *m/z* 327,2 (*M* + 1), 329,2 (*M* + 1).

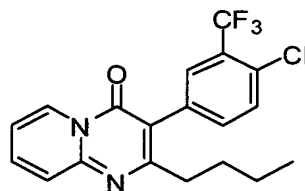
Exemplo 1.11

Síntese de 2-butil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



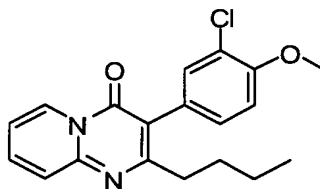
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 4-cloro-fluorfenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (41%) como um sólido sem cor: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 10,4, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 2,50 - 2,45 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Exemplo 1.12

Síntese de 2-butil-3-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

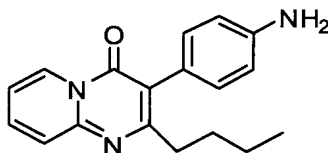
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 4-cloro-3-trifluormetilfenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (37%) como um sólido incolor: MS (ES+) m/z 381,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.13

Síntese de 2-butil-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 3-cloro-4-metoxifenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (37%) como um sólido incolor: mp 113 - 115 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 7,3$, 7,3 Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 6,3$, 6,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H), 1,28 - 1,09 (m, 2H), 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 343,3 ($M + 1$), 345,3 ($M + 1$).

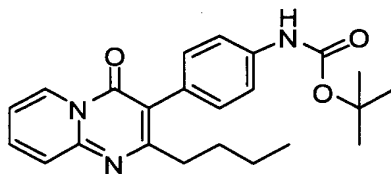
Exemplo 1.14

Síntese de 2-butil-3-(4-aminofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, fazendo variações não cruciais usando ácido 4-aminofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-aminofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (30%) como um sólido incolor: mp 95 - 97 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,06 - 9,01 (m, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 3H), 6,79 - 6,72 (m, 2H), 4,20 - 3,20 (br, 2H), 2,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,7, 158,1, 149,3, 145,9, 135,3, 131,4, 127,6, 126,0, 124,8, 117,2, 115,3, 114,9, 35,9, 31,4, 22,8, 14,0; MS (ES+) m/z 294,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.15

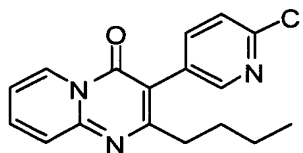
Síntese de *ter*-butil 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilcarbamato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando pinacol éster de ácido 4-(*ter*-butiloxicarbonilamino)fenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, *ter*-butil 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil carbamato foi obtido (73%) como um sólido incolor: mp 132 - 135 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31 - 1,18 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,7, 157,3, 149,7, 148,9, 136,2, 135,4, 132,5, 127,5, 125,9, 121,4, 118,8 (q), 115,5, 114,9, 35,6, 31,1, 22,6, 13,7; MS (ES⁺) *m/z* 394,3 (*M* + 1), 338,3 (*M* - 57).

Exemplo 1.16

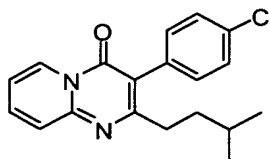
Síntese de 2-butil-3-(6-cloropiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido 2-cloropiridina-5-borônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(6-cloropiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (18%) como um sólido amarelo pálido: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 2,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,22 - 1,09 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,3, 157,1, 151,5, 149,9, 149,4, 142,3, 138,0, 131,0, 127,6, 126,1, 124,3, 116,7, 111,3, 35,3, 30,5, 22,3, 14,0; MS (ES⁺) *m/z* 316,2 (*M* + 1), 314,2 (*M* + 1).

Exemplo 1.17

Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

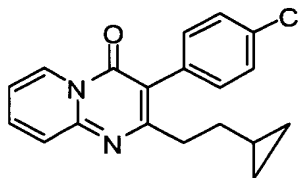


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando bromidrato de 3-bromo-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi

obtido (31%) como um sólido incolor: mp 146 - 149 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 7,0, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (ddd, J = 6,9, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,46 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 3H), 0,70 (d, J = 6,3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,2, 157,0, 149,7, 137,5, 134,5, 132,9, 132,5, 128,6, 127,5, 126,1, 116,5, 114,7, 37,8, 33,7, 27,8, 22,6; MS (ES+) m/z 327,2 ($M + 1$), 325,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.18

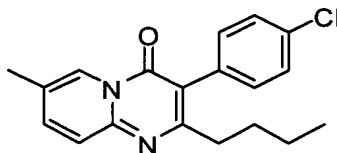
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-(2-ciclopropiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropiletil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (73%) como um sólido incolor: mp 126 - 127 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,2, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 0,61 - 0,49 (m, 1H), 0,29 - 0,21 (m, 2H), -0,14(-)0,17 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164,5, 157,0, 149,6, 137,5, 134,5, 132,9, 132,4, 128,6, 127,5, 126,0, 116,5, 114,9, 35,8, 33,5, 11,1, 4,8; MS (ES+) m/z 328,2 ($M + 1$), 329,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.19

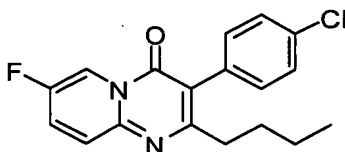
Síntese de 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-butil-7-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (52%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 - 8,79 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 327,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.20

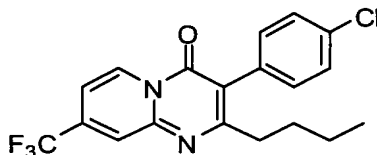
Síntese de 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-fluor-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-butil-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (83%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,94 - 8,89 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 2H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 331,1 ($M + 1$), 333,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.21

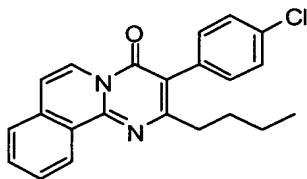
Síntese de 2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-butil-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (91%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 381,1 ($M + 1$), 383,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.22

Síntese de 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona

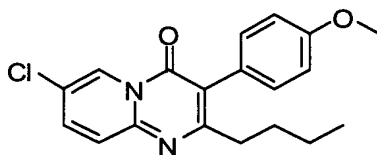


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-butil-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona foi obtido (61%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

MS (ES+) m/z 363,2 (M + 1), 365,2 (M + 1).

Exemplo 1.23

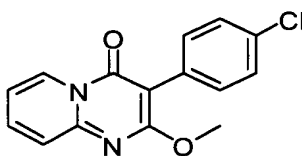
Síntese de 2-butil-7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-butil-7-cloro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, 2-butil-7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (64%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,04 - 9,00 (m, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 343,2 (M + 1), 345,2 (M + 1).

Exemplo 1.24

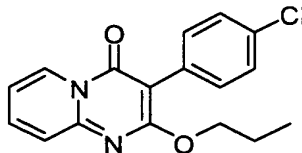
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-metoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (51%) como um sólido incolor: mp 149 - 151 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 - 8,94 (m, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163,7, 156,9, 148,7, 145,2, 138,0, 132,2, 131,3, 131,1, 127,7, 127,2, 124,4, 115,4, 96,6, 53,8; MS (ES+) m/z 287,1 (M + 1) 289,1 (M + 1).

Exemplo 1.25

Síntese de 2-propoxi-3-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

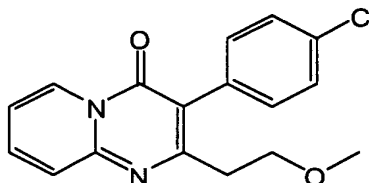


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-propoxi-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-propoxi-3-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido

(98%) como um sólido amarelo pálido: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 4,42 - 4,35 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164,4, 158,0, 149,2, 136,9, 132,4, 132,2, 131,1, 128,3, 127,9, 124,9, 114,8, 98,3, 68,7, 22,4, 10,7; MS (ES+) m/z 315,2 ($M + 1$), 317,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.26

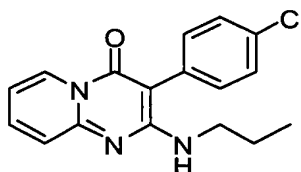
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-(2-metoxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxietil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (14%) como um sólido incolor: mp 116 - 118 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,72 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 317,1 ($M + 1$), 315,1 ($M + 1$).

Exemplo 1.27

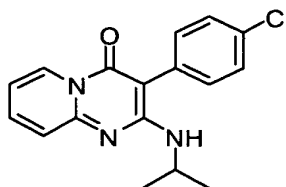
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-(propilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-(propilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-(propilamino)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (92%) foi obtido como um sólido amarelo: MS (ES+) m/z 314,2 ($M + 1$), 316,2 ($M + 1$).

Exemplo 1.28

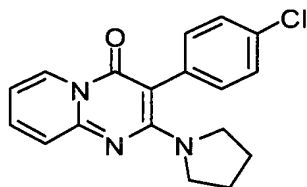
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (50%) como um sólido incolor: MS (ES+) *m/z* 314,2 (M + 1), 316,2 (M + 1).

Exemplo 1.29

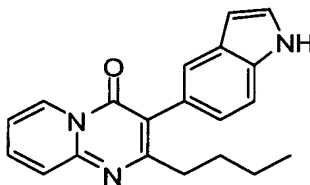
Síntese de 3-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando 3-bromo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 3-bromo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e ácido 4-clorofenilborônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 3-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (30%) como um óleo amarelo: MS (ES+) *m/z* 326,2 (M + 1), 328,2 (M + 1).

Exemplo 1.30

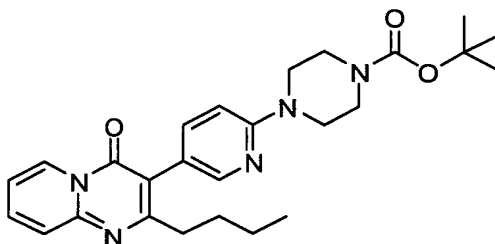
Síntese de 2-butil-3-(1*H*-indol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando ácido indol-5-borônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, 2-butil-3-(1*H*-indol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (60%) como um sólido amarelo pálido: mp 132 - 135 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,55 - 2,50 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 1,22 - 1,09 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,9, 157,6, 149,3, 136,8, 135,5, 128,0, 127,4, 126,0 (2), 125,8, 124,1, 122,3, 117,6, 116,0, 111,4, 101,6, 35,4, 30,8, 22,4, 14,1; MS (ES+) *m/z* 318,2 (M + 1).

Exemplo 1.31

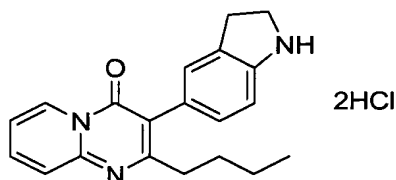
Síntese de *ter*-butil 4-(5-(4-oxo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 e fazendo variações não cruciais usando pinacol éster de ácido 2-(4-*ter*-butiloxicarbonil-piperizin-1-il)piridina-5-borônico para substituir ácido 4-metoxifenilborônico, *ter*-butil 4-(5-(4-oxo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato foi obtido (26%) como um sólido amarelo: mp 126 - 128 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (ddd, *J* = 8,6, 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 6,9, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 8H), 2,54 - 2,46 (m, 3H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 - 1,11 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 9,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,1, 158,1, 157,5, 154,4, 149,4, 149,1, 140,2, 137,2, 127,4, 126,0, 120,4, 116,3, 113,1, 106,9, 79,4, 44,8, 35,3, 30,7, 28,5, 22,4, 14,2; MS (ES⁺) *m/z* 349,2 (*M* - 100).

Exemplo 2

Síntese de cloridrato de 2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

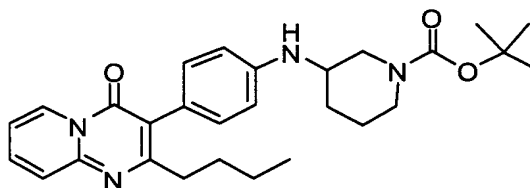


A uma solução de 2-butil-3-(1*H*-indol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (2,2 g, 6,9 mmol) em ácido acético glacial foi adicionado cianoboridrato de sódio (1,6 g, 27,7 mmol). A solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas e então arrefecida com hidróxido de sódio (5 M, 45,0 mL) até que a solução tivesse pH 12. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL), seca em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo à *secura*. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida com acetato de etila em hexanos para obter 2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,52 g, 69 %) como um sólido incolor. A uma solução de 2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (201 mg, 0,63 mmol) em metanol anidro (2,0 mL) foi adicionada uma solução de metanol e ácido hidrocloreico saturada (2,0 mL). A mistura resultante foi agitada por 10 min seguida pela adição de acetato de etila (10 mL). O precipitado foi filtrado e seco em vácuo para fornecer cloridrato de 2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (189 mg, 76 %) como um sólido amarelo pálido: mp 157 - 162 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 6,8, 6,8

Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,26 - 1,12 (m, 2H), 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157,3, 156,1, 147,6, 143,1, 137,6, 136,3, 133,5, 130,6, 129,3, 128,2, 119,9, 119,7, 119,3, 114,9, 45,4, 31,8, 30,7, 29,4, 22,1, 13,9; MS (ES+) m/z 320,26 ($M + 1$). Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,61; H, 6,39; N, 9,73. Encontrado: C, 55,61; H, 6,24; N, 9,67.

Exemplo 3

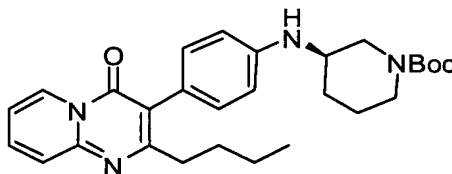
Síntese de *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato



10 A uma solução agitada de 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,94 g, 3,00 mmol), *ter*-butyll 3-aminopiperidina-1-carboxilato (0,90 g, 4,50 mmol) e (2-bifenil)di-*ter*-butilfosfina (0,18 g, 0,60 mmol) em tolueno (40 mL) foi adicionado acetato de paládio (II) (0,20 g, 0,30 mmol) seguido pela adição de *ter*-butóxido de sódio (0,72 g, 7,50 mmol). A mistura foi aquecida a 100° C por 18 horas. A mistura foi filtrada através de um pad
15 de celite, o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna (acetato de etila/hexanos, 1/1) para fornecer *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato (0,82 g, 57%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,18 - 7,04 (m, 3H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,48 - 3,35 (m,
20 1H), 3,14 - 2,84 (m, 2H), 2,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,22 (m, 7H), 1,47 (s, 9H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.1

Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato

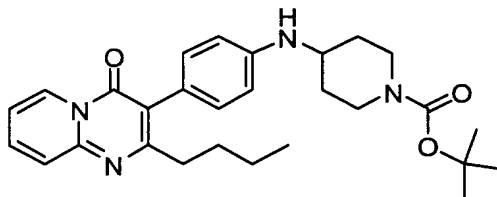


25 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato foi obtido (61%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (dd, $J = 7,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 6,74 -

6,67 (m, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 3,14 - 2,84 (m, 2H), 2,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,82 - 1,21 (m, 7H), 1,47 (s, 9H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.2

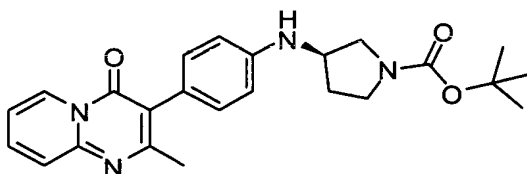
5 Síntese de *ter*-butil 4-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato



10 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 4-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato foi obtido (47%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,70 - 7,56 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (dd, $J = 6,9, 6,9$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,16 - 3,97 (m, 2H), 3,66 - 3,40 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,72 - 1,20 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477,3 ($M + 1$).

15 Exemplo 3.3

Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato

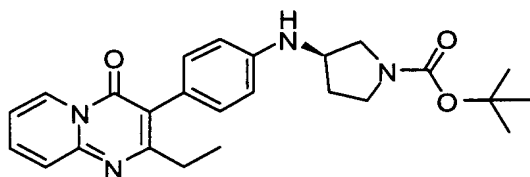


20 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (28%) como um sólido amarelo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,04 - 3,87 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,44 - 3,24 (m, 1H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 421,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.4

Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-

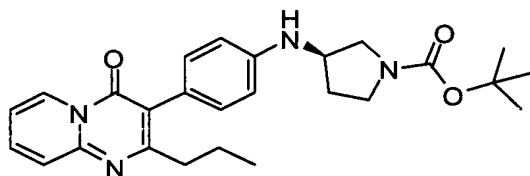
il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-etil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, e (*R*)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (33%) como um sólido amarelo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,12 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 3,33 - 3,13 (m, 1H), 2,64 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166,5, 158,0, 154,7, 149,3, 146,3, 135,2, 131,3, 127,5, 125,9, 123,8, 116,7, 114,8, 113,1, 79,5, 53,0, 52,1 (2), 44,0 (2), 31,6 (2), 29,3, 28,5, 13,5; MS (ES+) m/z 435,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.5

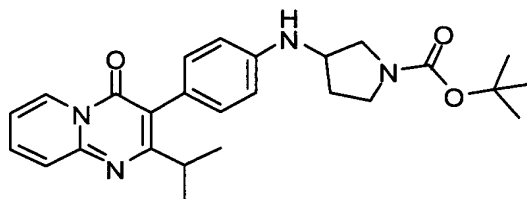
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona e (*R*)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (19%) como um sólido amarelo: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 2H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,14 - 3,99 (m, 1H), 3,92 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,38 (m, 2H), 3,36 - 3,17 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 449,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.6

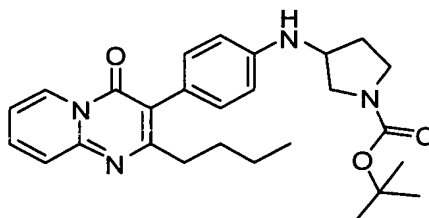
Síntese de *ter*-butil 3-(4-(2-(1-metiletil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-({4-[2-(1-metiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (65%) como um sólido amarelo: mp 232 - 236 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,93 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,99 (sep, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,6, 154,1, 149,6, 147,5, 136,7, 131,5, 127,4, 126,2, 122,6, 116,1, 115,6, 112,5, 78,7, 52,5, 51,9, 51,6, 44,6, 44,4, 32,1, 31,6, 30,8, 28,6, 22,0; MS (ES+) *m/z* 449,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.7

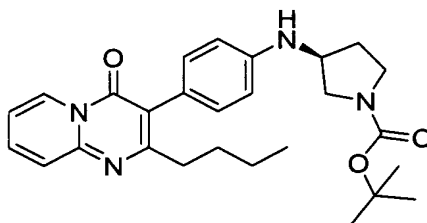
Síntese de *ter*-butil 3-({4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-({4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (20%) como um sólido amarelo: mp 116 - 118 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 6,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,54 - 2,46 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,7, 157,4, 154,1, 149,1, 147,4, 136,7, 131,6, 127,4, 126,0, 122,6, 116,557, 116,1, 112,4, 78,7, 55,4, 52,5, 51,8, 51,7, 44,6, 44,4, 35,4, 31,6, 30,8, 28,7, 22,5, 14,2; MS (ES+) *m/z* 463,1 (*M* + 1).

Exemplo 3.8

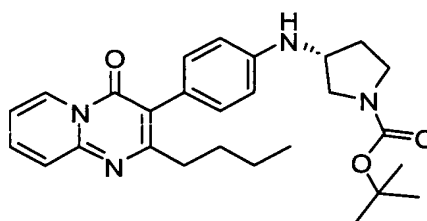
Síntese de (S)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (S)-(-)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (S)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (5,0%) como um sólido amarelo: mp 95 - 96 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,85 (br, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,43 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,24 - 1,11 (m, 3H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 463,3 (M + 1).

Exemplo 3.9

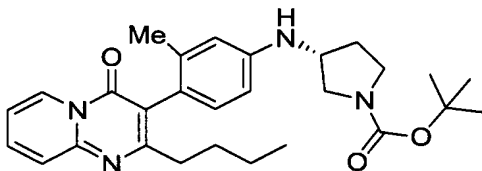
Síntese de (R)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (R)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (R)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato (5,0%) foi obtido como um sólido amarelo: mp 98 - 99 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,56 - 3,51 (m, 1H), 3,43 - 3,21 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,74 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 463,3 (M + 1).

Exemplo 3.10

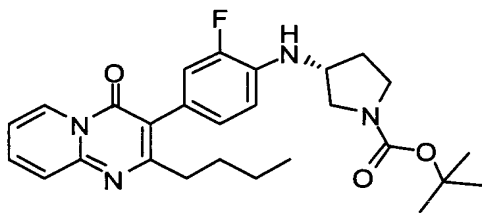
Síntese de (R)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (61%) como um sólido amarelo: mp 162 - 168 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 8,4, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,99 (br, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,5, 5,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,12 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 3,4 Hz, 9H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,75 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 477,4 (*M* + 1).

Exemplo 3.11

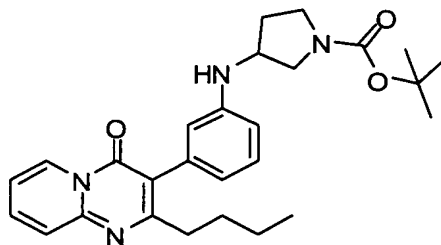
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-2-fluorfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-2-fluorfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (100%) como um sólido amarelo: MS (ES+) *m/z* 481,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.12

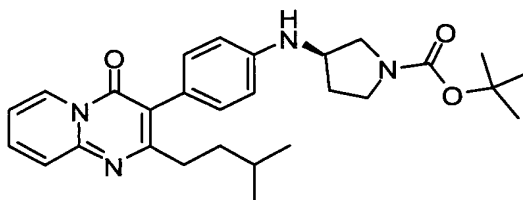
Síntese de *ter*-butil 3-(3-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(3-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-(3-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (100%) como um sólido amarelo: MS (ES+) *m/z* 463,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.13

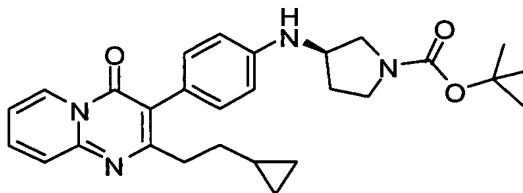
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-isopentil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-isopentil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (69%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 3,89 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,37 (m, 2H), 3,34 - 3,15 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,47 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,79 (d, *J* = 5,4 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 477,4 (*M* + 1).

Exemplo 3.14

Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-(2-ciclopropiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato

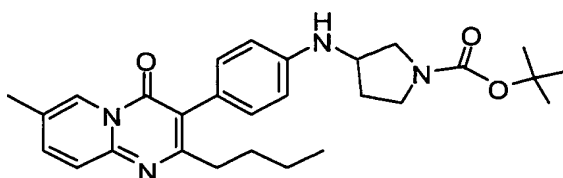


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-(2-ciclopropiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (55%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),

7,67 - 7,51 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,15 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,14 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,69 - 0,53 (m, 1H), 0,35 - 0,26 (m, 2H), -0,04 - -0,12 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,4, 158,0, 154,7, 149,2, 146,2, 135,1, 131,4, 127,5, 126,0, 124,0, 117,1, 114,7, 113,1, 79,5, 53,1, 52,1 (2), 44,0 (2), 36,1, 34,1, 31,6 (2), 28,5, 11,0, 4,6; MS (ES+) m/z 475,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.15

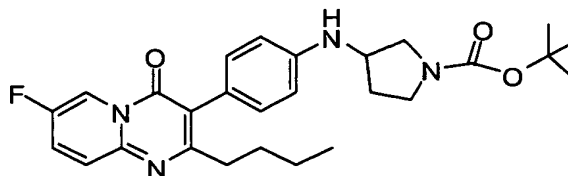
Síntese de *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato



Segundo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (70%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 - 8,78 (m, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,85 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,38 (m, 2H), 3,35 - 3,14 (m, 1H), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33 - 1,16 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477,4 ($M + 1$).

Exemplo 3.16

Síntese de *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-fluor-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato

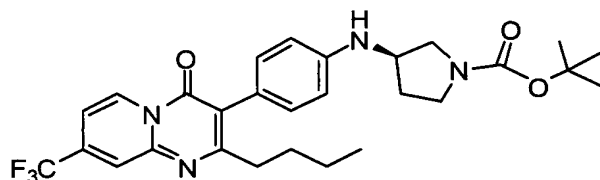


Segundo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-clorofenil)-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-fluor-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (32%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,94 - 8,89 (m, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,88 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,38 (m,

2H), 3,35 - 3,14 (m, 1H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,16 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 481,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.17

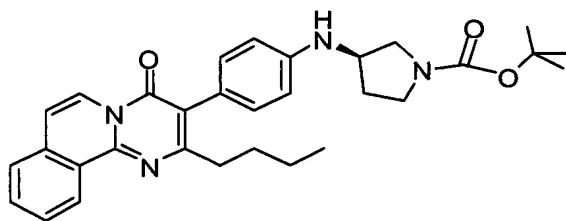
- 5 Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-({4-[2-butil-4-oxo-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato



- 10 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-({4-[2-butil-4-oxo-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (37%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 4,15 - 3,99 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 1H), 3,56 - 3,37 (m, 2H), 3,34 - 3,16 (m, 1H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34 - 1,19 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 531,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.18

- Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)fenil}amino}pirrolidina-1-carboxilato

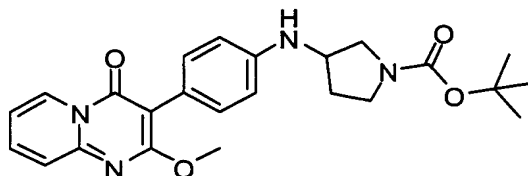


- 20 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)fenil}amino}pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (32%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz,
- 25

3H); MS (ES+) m/z 513,4 (M + 1).

Exemplo 3.19

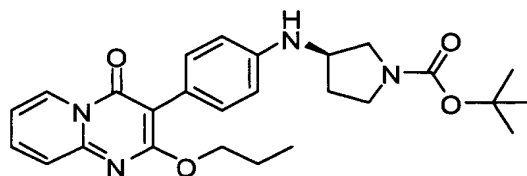
Síntese de *ter*-butil 3-[[4-(2-metoxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato



5 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciaisf-
sando 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-
clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para
substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-[[4-(2-metoxi-4-oxo-4*H*-
pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (60%) como um sólido
10 amarelo: mp 102 - 104 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,65
(m, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 6,67
(d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77 - 3,61 (m, 1H), 3,55 - 3,36 (m, 2H),
3,32 - 3,16 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz,
15 CDCl_3) δ 164,5, 158,3, 154,6, 148,5, 145,4, 136,2, 131,7, 128,2, 124,8, 121,7, 114,6, 113,0,
99,6, 79,5, 54,3, 52,8 (2), 51,9 (2), 44,0 (2), 31,4 (2), 28,5; MS (ES+) m/z 437,2 (M + 1).

Exemplo 3.20

Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato

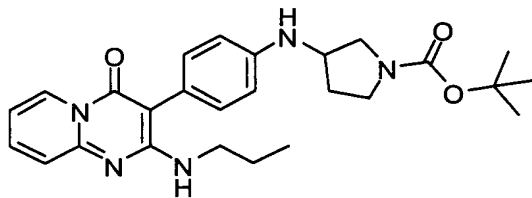


20 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais
usando 3-(4-clorofenil)-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-
clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato
para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propoxi-
4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (54%) como um
sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,51
25 - 7,43 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,14 -
3,97 (m, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 2H), 3,33 - 3,15 (m, 1H), 2,25 - 2,09 (m,
1H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C NMR
(75 MHz, CDCl_3) δ 164,3, 158,3, 154,7, 148,5, 145,4, 136,1, 131,8, 128,2, 124,7, 121,8,
114,4, 112,8, 99,5, 79,5, 68,4, 52,9 (2), 52,1 (2), 44,0 (2), 31,5 (2), 28,5, 22,4, 10,7; MS

(ES+) m/z 465,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.21

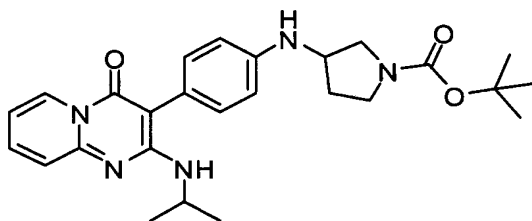
Síntese de *ter*-butil 3-({4-[4-oxo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato



- 5 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-({4-[4-oxo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (40%) como um
- 10 sólido amarelo: mp 187 - 190 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,83 (dd, $J = 6,9$, 6,9 Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 4H), 3,33 - 3,13 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 1H), 1,52 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159,0, 156,6,
- 15 154,6, 150,1, 146,2, 135,8, 131,8, 128,1, 124,1, 122,3, 114,0, 112,5, 95,7, 79,4, 52,7 (2), 52,0 (2), 44,7, 42,8, 31,5, 28,5, 23,2, 11,4; MS (ES+) m/z 464,25 ($M + 1$).

Exemplo 3.22

Síntese de *ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato

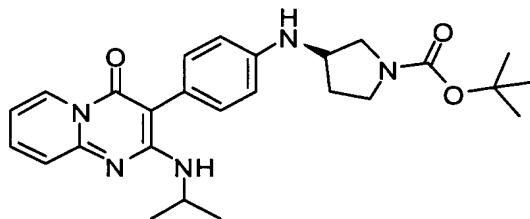


- 20 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e *ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato foi
- 25 obtido (61%) como um sólido amarelo: mp 210 - 212 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 6,6$, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,42 -

4,25 (m, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 3,43 - 3,25 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,0, 155,7, 154,1, 149,8, 147,3, 137,3, 131,9, 127,8, 124,1, 120,9, 113,1, 95,0, 78,7, 52,5, 51,9, 51,6, 44,6, 44,4, 31,6, 30,9, 28,6, 23,1; MS (ES+) m/z 464,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.23

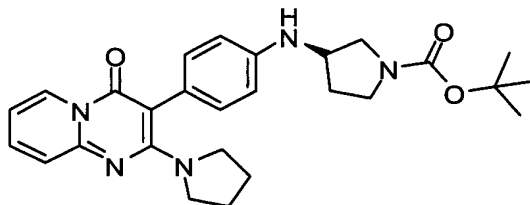
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (42%) como um sólido amarelo: mp 208 – 211 °C; MS (ES+) m/z 464,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.24

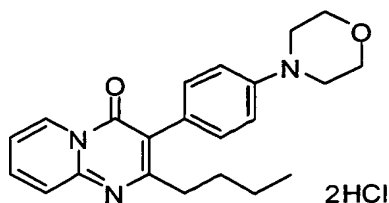
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(4-oxo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 3-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, e (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(4-oxo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (37%) como um sólido amarelo: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,79 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,43 - 3,22 (m, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 5H), 2,18 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 4H), 1,36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 476,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.25

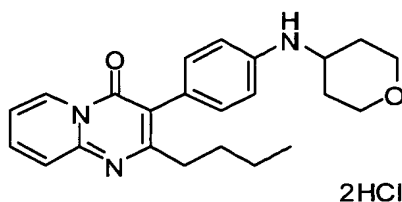
Síntese de Cloridrato de 2-butil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Segundo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando morfolina para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, 2-butil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (57%) como um sólido incolor, que foi convertido em seu sal de ácido hidroclórico: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,53 (ddd, J = 8,4, 8,4, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,73 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 155,0, 154,9, 146,9, 144,8, 142,8, 132,8, 132,5, 129,6, 121,1, 119,7, 117,3, 114,2, 64,2, 54,6, 31,1, 30,5, 22,0, 12,4; MS (ES+) m/z 364,2 ($M + 1$).

Exemplo 3.26

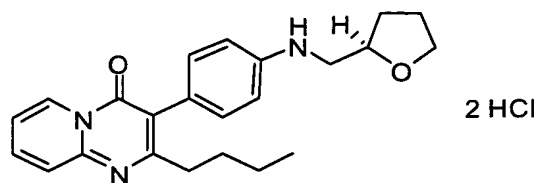
Síntese de Cloridrato de 2-butil-3-[4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Segundo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando 4-aminotetrahidropirano para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, 2-butil-3-[4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (53%) como um sólido incolor, que foi convertido em seu sal de ácido hidroclórico: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,34 (m, 4H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 1H), 3,30 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,91 - 1,64 (m, 4H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 1,26 - 1,08 (m, 2H), 0,68 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,0, 147,4, 143,2, 132,1, 129,4, 119,6, 119,4, 114,9, 65,8, 31,6, 30,7, 30,3, 22,0, 13,8; MS (ES+) m/z 378,3 ($M + 1$).

Exemplo 3.27

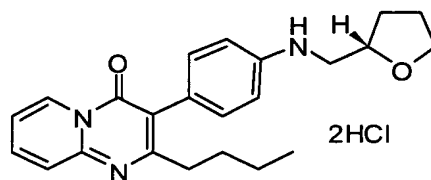
Síntese de Cloridrato de (*R*)-2-butil-3-(4-[[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-(-)-tetrahydrofurfurilamina para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, (*R*)-2-butil-3-(4-[[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido, que foi convertido em seu sal cloridrato (55%) usando 4 N de HCl em dioxano como um sólido amarelo escuro: mp 155 - 170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,39 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,22 - 3,78 (m, 3H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,17 - 1,90 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 159,1, 157,5, 148,8, 146,3, 143,4, 132,7, 130,1, 125,4, 120,9, 119,8, 117,2, 116,9, 77,7, 69,2, 51,4, 33,6, 32,0, 30,1, 26,6, 23,5, 13,9; MS (ES+) *m/z* 378,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.28

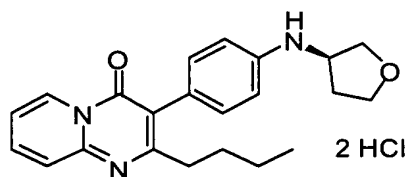
Síntese de Cloridrato de (*S*)-2-butil-3-(4-[[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (*S*)-(-)-tetrahydrofurfurilamina para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*S*)-2-butil-3-(4-[[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (34%) como um sólido incolor: mp 155 - 170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 4H), 4,24 - 3,80 (m, 3H), 3,57 - 3,36 (m, 2H), 2,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,20 - 1,91 (m, 3H), 1,77 - 1,61 (m, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 157,3, 156,9, 148,6, 145,1, 141,5, 133,3, 130,7, 130,2, 121,1, 120,6, 119,6, 116,4, 76,1, 69,4, 54,3, 32,9, 31,9, 30,1, 26,7, 23,5, 13,9; MS (ES+) *m/z* 378,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.29

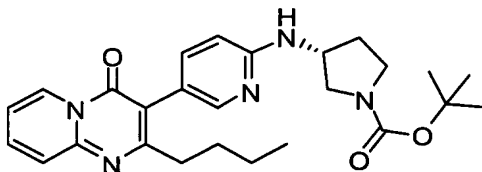
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[tetrahydrofuran-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando tolueno-4-sulfonato de (*R*)-(+)-3-aminotetrahydrofurano para substituir (*R*)-(-)-tetrahydrofurfurilamina, cloridrato de 2-butil-3-{4-[tetrahydrofuran-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (38%) como um sólido incolor: mp 135 - 145 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,14 - 3,78 (m, 4H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,41 - 1,25 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156,8, 156,5, 148,3, 145,6, 133,3, 130,9, 120,8, 119,9, 119,0, 116,6, 72,1, 68,1, 32,6, 32,0, 31,9, 23,4, 13,9; MS (ES+) *m/z* 364,3 (*M* + 1).

Exemplo 3.30

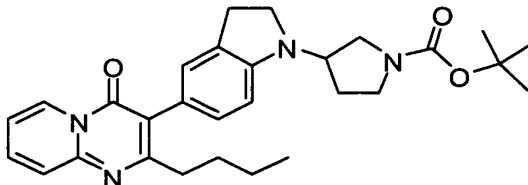
Síntese de (*R*)-*ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-(+)-*ter*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, e 2-butil-3-(6-cloropiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona para substituir 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, (*R*)-*ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato foi obtido (12%) como um sólido amarelo: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,8 - 7,81 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,13 - 3,08 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 2H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,23 - 1,11 (m, 3H), 0,75 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 464,2 (*M* + 1).

Exemplo 4

Síntese de *ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)indolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato

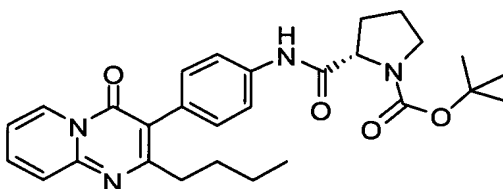


A uma solução de 2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (1,00 g, 3,10 mmol) e *ter*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (2,25 g, 12,4 mmol) em metanol anidro foi adicionado triacetoxiboridrato de sódio (2,60 g, 12,4 mmol) seguido por ácido acético (2.0

mL). A solução foi submetida a refluxo por 16 horas, resfriada à temperatura ambiente e concentrada em vácuo à securo. Hidróxido de sódio (5 M, 50,0 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50,0 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo à securo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida eluindo com acetato de etila em hexanos para obter *ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)indolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (0,29 g, 19%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,03 - 8,97 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,10 - 6,92 (m, 3H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,02 (m, 1H), 3,75 - 3,27 (m, 6H), 2,99 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,32 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 489,3 ($M + 1$).

Exemplo 5

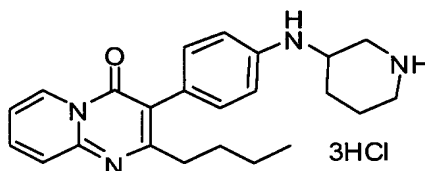
Síntese de (*S*)-*ter*-butil 2-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato



A uma mistura de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (0,46 g, 2,40 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 1,0 mmol) em diclorometano (20,0 mL) foi adicionado *N*-Boc-L-prolina (0,47 g, 2,20 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 0,5 hora seguida pela adição de uma solução de 2-butil-3-(4-aminofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,59 g, 2,00 mmol) em diclorometano anidro (5,0 mL) e diisopropilamina (1,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 16 horas e arrefecida com solução aquosa de carbonato de sódio (15,0 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água (15,0 mL), 3,0 N de solução de cloridrato (2 x 10,0 mL), água (10,0 mL), salmoura (10,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo à securo. O resíduo foi cristalizado a partir de diclorometano e hexanos para obter (*S*)-*ter*-butil 2-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato (0,98 g, 100%) como um sólido incolor: mp 179 - 187 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,08 (s, 1H), 8,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 3H), 7,31 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 3,48 - 3,31 (m, 2H), 2,54 - 2,50 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 3H); MS (ES+) m/z 491,5 ($M + 1$).

Exemplo 6

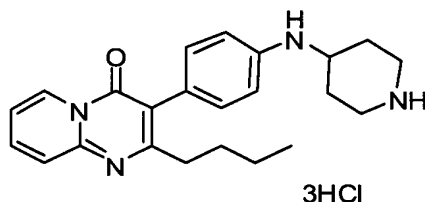
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



A uma solução agitada de *ter*-butil 3-[[4-(2-butyl-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato (0,70 g, 1,47 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado 4 M de ácido hidrolórico em dioxano (5,0 mL, 20 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O solvente e o ácido hidrolórico em excesso foram removidos sob vácuo. O resíduo foi triturado com éster anidro para obter cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,64 g, 90%) como um sólido incolor: mp 178 - 185 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,51 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,12 - 2,69 (m, 4H), 2,26 - 1,26 (m, 8H), 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156,7, 156,2, 148,2, 146,0, 133,5, 131,0, 129,0, 121,0, 120,4, 118,7, 116,5, 52,7, 46,5, 44,9, 32,5, 31,9, 27,9, 23,4, 21,8, 13,9; MS (ES+) *m/z* 377,3 (*M* + 1).

Exemplo 6.1

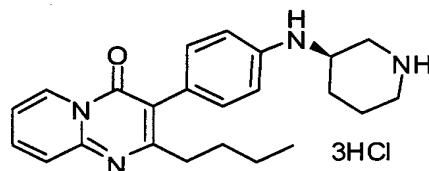
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 4-[[4-(2-butyl-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butyl-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (77%) como um sólido incolor: mp >220 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,43 (ddd, *J* = 7,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 7,2, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,85 - 1,61 (m, 4H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 157,2, 148,3, 144,8, 144,7, 132,6, 130,6, 120,4, 119,4, 117,7, 114,8, 48,5, 44,1, 32,9, 32,0, 29,8, 23,5, 13,9; MS (ES+) *m/z* 377,3 (*M* + 1).

Exemplo 6.2

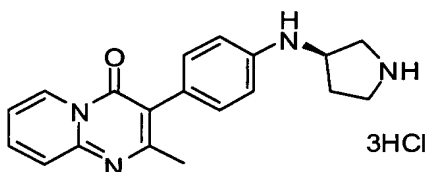
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[piperidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[piperidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (92%) como um sólido incolor: mp 190 - 210 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,2, 6,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,79 - 2,70 (m, 2H), 2,27 - 1,26 (m, 8H), 0,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156,7, 156,1, 148,2, 145,9, 141,4, 133,4, 130,9, 128,3, 121,0, 119,9, 118,7, 116,6, 52,2, 46,7, 44,9, 32,4, 31,9, 28,0, 23,4, 21,9, 13,9; MS (ES+) *m/z* 377,3 (*M* + 1).

Exemplo 6.3

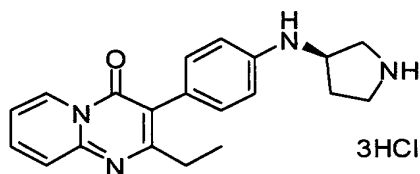
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-metil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-metil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (95%) como um sólido incolor: mp 149 - 158 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 9,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,0, 7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 5H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,53 - 3,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,6, 151,1, 146,5, 146,3, 144,1, 131,7, 129,7, 120,9, 119,8, 117,9, 115,7, 114,0, 52,7, 49,4, 43,8, 30,4, 18,8; MS (ES+) *m/z* 321,2 (*M* + 1).

Exemplo 6.4

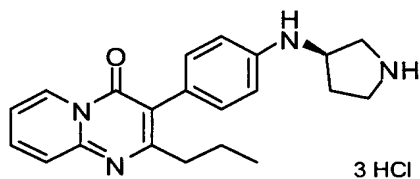
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-etil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-etil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (98%) como um sólido incolor: mp 175 - 182 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (br, 1H), 9,63 (br, 1H), 9,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,49 - 8,36 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,47 - 3,02 (m, 4H), 2,67 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,19 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 155,9, 146,9, 146,4, 144,0, 131,5, 129,7, 121,2, 119,8, 118,1, 115,5, 114,3, 52,9, 49,4, 43,8, 30,4, 13,8; MS (ES+) *m/z* 335,2 (*M* + 1). Calculado para C₂₀H₂₂N₄O.3HCl.2H₂O: C, 50,06; H, 6,09; N, 11,68, Encontrado: C, 50,16; H, 6,10; N, 11,30.

Exemplo 6.5

Síntese de cloridrato de (*R*)-2-propil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

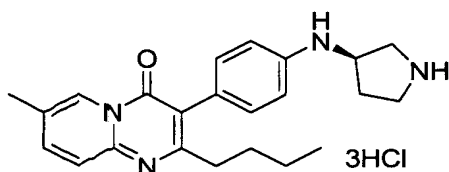


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-propil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (95%) como um sólido incolor: 171 - 176 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,35 (m, 2H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,49 - 3,00 (m, 4H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 154,6, 146,8, 146,7, 143,9, 131,6, 129,7, 120,9, 119,8, 118,2, 116,0, 113,9, 52,6, 49,5, 43,8, 33,0, 30,5, 22,3, 13,9; MS (ES+) *m/z* 349,3 (*M* + 1). Calculado para C₂₁H₂₄N₄O.3HCl.H₂O: C, 53,01; H, 6,14; N, 11,77. Encontrado: C, 52,78; H, 6,03; N, 11,48.

Exemplo 6.6

Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-7-metil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-

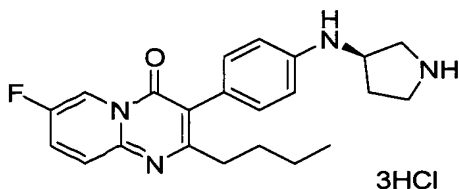
pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-7-metil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (94%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (br, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,36 - 8,20 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,48 - 2,98 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 2H), 0,72 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155,9, 147,4, 145,4, 131,6, 129,9, 126,9, 120,3, 117,9, 115,7, 113,2, 52,1, 49,7, 43,8, 31,0, 30,8, 30,7, 22,1, 18,1, 13,9; MS (ES+) m/z 377,3 ($M + 1$).

Exemplo 6.7

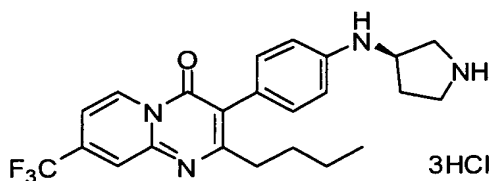
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-7-fluor-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-fluor-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-7-fluor-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (91%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 9,10 - 9,00 (m, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 3,53 - 3,08 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,16 - 0,97 (m, 2H), 0,58 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 157,5, 156,6, 154,2, 145,4, 143,9, 135,4 (d), 131,4, 122,0, 119,7 (d), 116,5 (d), 115,3, 115,2, 52,8, 49,3, 44,2, 30,9, 30,2, 29,6, 21,4, 12,5; MS (ES+) m/z 381,3 ($M + 1$).

Exemplo 6.8

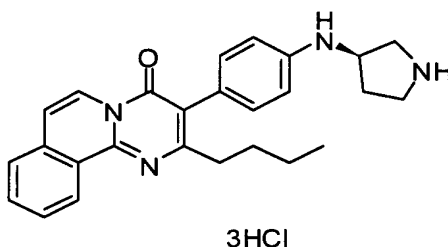
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-({4-[2-butil-4-oxo-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (84%) como um sólido incolor: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 3,63 - 3,33 (m, 4H), 2,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,51 - 2,32 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 155,1, 155,0, 147,3, 146,5, 131,9, 131,4, 123,2, 120,7, 119,6, 118,2, 116,1, 114,3, 113,9, 52,8, 50,0, 44,3, 31,5, 30,6, 30,1, 22,1, 12,5; MS (ES+) *m/z* 431,2 (*M* + 1).

Exemplo 6.9

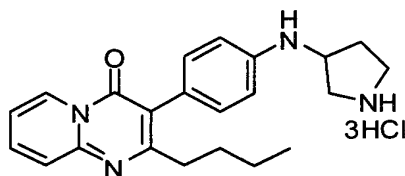
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)fenil}amino}pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-{{4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil}amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirimido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona foi obtido (100%) como um sólido incolor: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,34 - 9,16 (m, 2H), 8,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,48 - 3,15 (m, 3H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,29 - 2,11 (m, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,32 - 1,16 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,7, 158,2, 147,4, 145,4, 133,6, 133,2, 131,7, 129,4, 127,4, 126,7, 126,5, 124,7, 122,3, 119,0, 115,4, 114,2, 53,0, 49,5, 43,9, 35,0, 30,6, 30,4, 22,4, 14,2; MS (ES+) *m/z* 413,2 (*M* + 1).

Exemplo 7

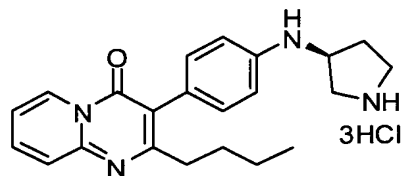
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



A uma mistura de *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato (0,30 g, 0,65 mmol) em dioxano anidro (5,0 mL) foi adicionada 4,0 M de solução de ácido hidrocloreico em dioxano (1,50 mL). A solução reacional foi agitada por 3 horas, tempo mediante o qual um precipitado amarelo foi formado. A mistura foi concentrada em vácuo à securo, o resíduo foi cristalizado a partir de metanol e acetato de etila para obter cloridrato de 2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,24 g, 78%) como um sólido amarelo: mp 136 - 139 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (br, 2H), 9,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,56 - 5,92 (br, 3H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,44 - 3,14 (m, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,25 - 1,13 (m, 2H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 155,0, 147,1, 146,8, 143,8, 131,6, 129,6, 120,5, 119,7, 118,3, 115,9, 113,5, 52,4, 49,6, 43,8, 31,0, 30,8, 30,6, 22,1, 13,9; MS (ES+) *m/z* 363,3 (*M* + 1).

Exemplo 7.1

Síntese de cloridrato de (*S*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

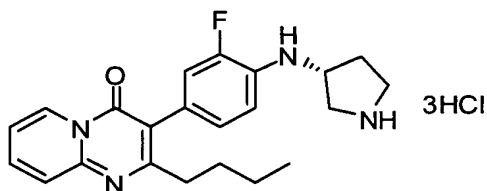


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (*S*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*S*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (84%) como um sólido amarelo: mp 164 - 171 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 9,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,54 (br, 5H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,50 - 3,09 (m, 4H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,30 - 1,16 (m, 2H), 0,75 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR

(75 MHz, DMSO- d_6 /CD $_3$ OD) δ 155,3, 153,9, 146,0, 143,5, 130,9, 129,0, 119,9, 119,2, 117,4, 115,3, 113,0, 51,7, 49,0, 43,3, 30,3, 30,1, 29,8, 21,4, 13,1; MS (ES+) m/z 363,3 (M + 1).

Exemplo 7.2

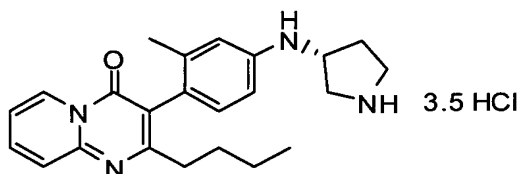
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{3-fluor-4-[(pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Segundo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-2-fluorfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{3-fluor-4-[(pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (100%) como um sólido amarelo: mp 143 - 155 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 2H), 7,72 (ddd, J = 6,9, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,08 - 7,69 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 6,21 (br, 3H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,49 - 3,18 (m, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,30 - 1,18 (m, 2H), 0,76 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155,5, 155,1, 150,5 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 239,6 Hz), 146,4, 143,4, 135,4 (d, J = 11,8 Hz), 129,1, 126,9 (d, J = 2,4 Hz), 119,6 (d, J = 7,3 Hz), 119,3, 118,0, 116,6 (d, J = 18,9 Hz), 114,4 (d, J = 1,4 Hz), 112,4 (d, J = 4,2 Hz), 51,4, 49,1, 43,3, 30,5, 30,3, 30,2, 21,5, 13,4; MS (ES+) m/z 381,2 (M + 1).

Exemplo 7.3

Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{2-metil-4-[(pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

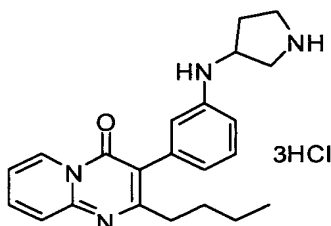


Segundo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{2-metil-4-[(pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (50%) como um sólido incolor: mp 179 - 187 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (br, 2H), 9,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,49 - 8,38 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,1, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 - 6,58 (m, 2H), 5,54 (br, 6H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,47 - 3,20 (m, 3H), 3,12 - 3,07 (m,

1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H), 0,74 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155,6, 154,9, 146,7, 146,7, 143,2, 138,3, 131,2, 129,1, 120,1, 119,1, 118,0, 114,9, 114,5, 110,8, 51,9, 49,2, 43,3, 30,6, 30,1, 29,8, 21,5, 19,4, 13,4; MS (ES+) m/z 377,3 (M + 1); Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ 3,5 HCl 1,0 H_2O : C, 52,91; H, 6,47; N, 10,73; Encontrado: C, 53,01; H, 6,17; N, 10,41.

Exemplo 7.4

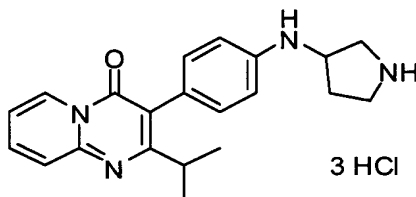
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Segundo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-(3-(2-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-butil-3-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona foi obtido (64%) como um sólido amarelo: mp >170 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,62 (d, $J = 19,7$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,48 - 8,36 (m, 2H), 7,72 (dd, $J = 6,1, 6,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,64 - 6,62 (m, 2H), 5,53 (br, 4H), 4,11 (br, 1H), 3,41 - 3,01 (m, 4H), 2,71 - 2,66 (m, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 1H), 1,94 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,62 (m, 2H), 1,27 - 1,19 (m, 2H), 0,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155,2, 155,0, 146,6, 146,5, 143,4, 132,7, 129,3, 129,1, 119,2, 118,1, 115,5, 115,1, 113,4, 52,1, 49,0, 43,3, 30,6, 30,4, 30,0, 21,6, 13,4; MS (ES+) m/z 363,3 (M + 1).

Exemplo 7.5

Síntese de cloridrato de 2-(1-metiletil)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

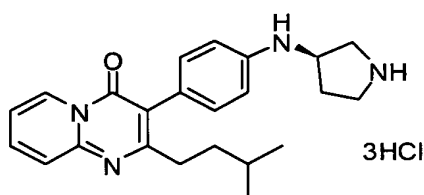


Segundo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-({4-[2-(1-metiletil)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-(1-metiletil)-3-[4-(pirrolidin-

3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (74%) como um sólido amarelo: mp 180 - 184 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 9,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,54 (br, 6H), 4,13 (m, 1H), 3,47 - 3,17 (m, 3H), 3,13 - 2,97 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 159,8, 156,3, 147,7, 146,9, 143,2, 131,5, 129,4, 121,3, 119,5, 119,2, 114,9, 113,7, 52,5, 49,6, 43,8, 31,3, 30,6, 20,6; MS (ES+) *m/z* 349,3 (*M* + 1).

Exemplo 7.6

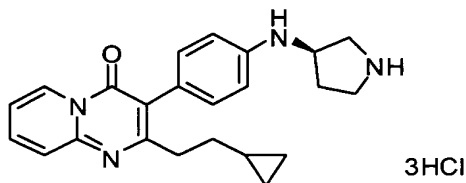
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-isopentil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-isopentil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-isopentil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (55%) como um sólido amarelo: mp 171 - 187 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (br, 1H), 9,61 (br, 1H), 9,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,33 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,47 - 3,00 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,59 - 1,36 (m, 3H), 0,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,0, 155,2, 146,8, 146,6, 143,9, 131,6, 129,6, 121,1, 119,8, 118,2, 115,7, 114,0, 52,7, 49,4, 43,8, 37,7, 30,4, 29,3, 27,8, 22,4; MS (ES+) *m/z* 377,3 (*M* + 1). Calculado para C₂₃H₂₈N₄O·3HCl·1,75H₂O: C, 53,39; H, 6,72; N, 10,83. Encontrado: C, 53,54; H, 6,46; N, 10,89.

Exemplo 7.7

Síntese de cloridrato de (*R*)-2-(2-ciclopropiletil)-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

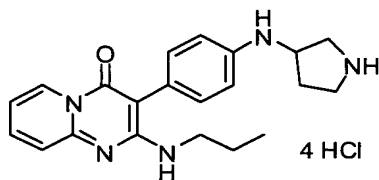


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-(2-ciclopropiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-

a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-(2-ciclopropiletil)-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (86%) como um sólido incolor: mp 182 - 185 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (br, 1H), 9,64 (br, 1H), 9,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,49 - 8,38 (m, 2H), 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,50 - 3,01 (m, 4H), 2,82 - 2,68 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 0,66 - 0,51 (m, 1H), 0,30 - 0,19 (m, 2H), -0,02 - -0,11 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,0, 154,5, 146,8, 146,0, 144,1, 131,7, 129,7, 121,7, 119,8, 118,0, 115,8, 114,6, 49,3, 43,8, 40,8, 33,9, 31,5, 30,3, 11,0, 9,2; MS (ES+) *m/z* 375,2 (*M* + 1). Calculado para C₂₃H₂₈N₄O·3HCl·1,75H₂O: C, 54,07; H, 6,31; N, 10,97. Encontrado: C, 54,20; H, 5,72; N, 11,23.

Exemplo 7.8

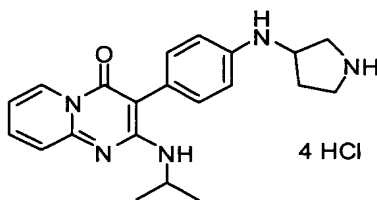
Síntese de cloridrato de 2-(propilamino)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-([4-[4-oxo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil]amino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-(propilamino)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (78%) como um sólido amarelo claro: mp 156 - 161 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 9,00 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 5,20 (br, 7H), 3,61 - 3,37 (m, 4H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,6, 154,3, 148,0, 141,3, 132,8, 129,1, 120,4, 118,8, 116,7, 93,2, 55,7, 48,3, 43,9, 43,7, 29,2, 23,1, 11,5; MS (ES+) *m/z* 364,2 (*M* + 1).

Exemplo 7.9

Síntese de cloridrato de 2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

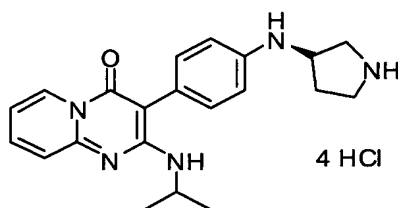


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-

il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-
 a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-
 (pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (66%) como um sólido
 amarelo: mp 232 - 236 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (br, 1H), 9,75 (br, 1H),
 5 9,60 (br, 1H), 8,86 (d, *J* = Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m,
 3H), 7,03 (d, *J* = Hz, 1H), 5,86 (br, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,50 - 3,31
 (m, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz,
 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155,4, 155,0, 148,8, 142,5, 139,8, 132,5, 128,6, 125,6,
 121,9, 117,2, 115,5, 93,8, 54,6, 48,8, 43,9, 43,5, 29,6, 23,0; MS (ES+) *m/z* 364,2 (*M* + 1).

Exemplo 7.10

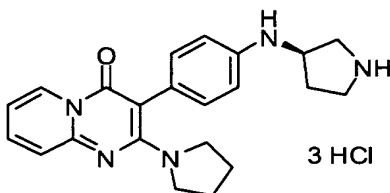
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-[(1-metiletil)amino]-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-
 pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais
 usando (*R*)-*ter*-butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-
 15 il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-
 a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-[(1-metiletil)amino]-3-
 {4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (97%) foi obtido como um sólido
 amarelo: mp 229 - 234 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 8,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H),
 8,17-8,05 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,04
 20 (s, 6H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 2H),
 2,36 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-
*d*₆/CD₃OD) δ 154,1, 153,8, 147,6, 141,7, 140,1, 131,9, 128,3, 124,8, 120,3, 116,8, 116,2,
 115,6, 92,9, 54,1, 48,2, 43,4, 43,2, 28,9, 22,1; MS (ES+) *m/z* 364,2 (*M* + 1).

Exemplo 7.11

Síntese de cloreto de hidrogênio (*R*)-2-pirrolidin-1-il-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-
 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

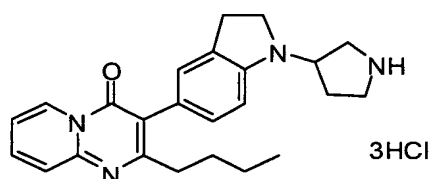


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais
 usando (*R*)-*ter*-butil 3-[4-(4-oxo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-

il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-
a]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-pirrolidin-1-il-3-{4-
[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (86%) como um sólido
amarelo: mp 177 - 183 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 8,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H),
5 7,95 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,1
Hz, 2H), 4,55 (s, 6H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 3,29 - 3,05 (m, 6H), 2,27 -
2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,75 - 1,57 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD)
δ 156,6, 155,7, 147,3, 143,8, 137,6, 132,3, 127,3, 122,4, 113,6, 113,0, 94,9, 52,4, 49,6, 48,9,
43,4, 29,7, 24,7; MS (ES+) *m/z* 376,2 (*M* + 1).

10 Exemplo 7.12

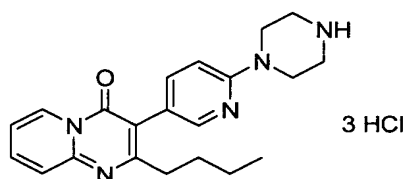
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-(1-(pirrolidin-3-il)indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais
usando *ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)indolin-1-il)pirrolidina-1-
15 carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-
il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-butil-3-(1-(pirrolidin-3-il)indolin-5-il)-4*H*-
pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (92%) como um sólido amarelo pálido: mp 159 - 163 °C;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (br, 2H), 9,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 2H),
7,72 - 7,65 (m, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,55 -
3,04 (m, 6H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,20 - 1,92 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H),
20 1,27 - 1,12 (m, 2H), 0,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,1, 154,8,
151,5, 146,8, 143,9, 130,7, 129,9, 129,6, 126,6, 121,2, 119,8, 118,1, 116,2, 107,2, 55,1, 48,3,
45,0, 44,1, 30,9, 28,0, 26,6, 22,0, 13,9; MS (ES+) *m/z* 389,3 (*M* + 1). Calculado para
C₂₄H₂₈N₄O.3HCl.1,5H₂O: C, 54,92; H, 6,53; N, 10,67. Encontrado: C, 54,53; H, 6,55; N, 10,77.

25 Exemplo 7.13

Síntese de cloridrato de 2-butil-3-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-
a]pirimidin-4-ona

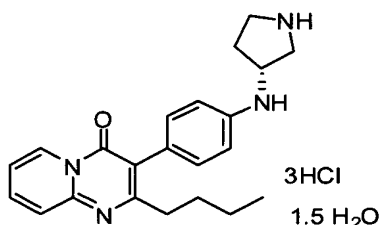


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais
usando *ter*-butil 4-(5-(4-oxo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-

carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-butil-3-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (67%) como um sólido incolor: mp >245 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 2H), 9,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,46 - 8,33 (m, 2H), 8,08 - 8,07 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 364,3 (*M* + 1); Calculado para C₂₁H₂₅N₅O.3 HCl H₂O: C, 51,38; H, 6,16; N, 14,27. Encontrado: C, 51,31; H, 5,80; N, 14,13.

Exemplo 8

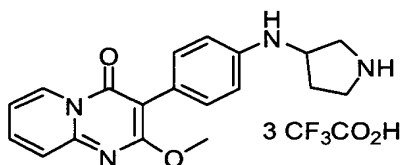
Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Uma solução de (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato (12,05 g, 26,00 mmol) em metanol anidro (1500 mL) foi borbulhada com cloreto de hidrogênio por 15 minutos em temperatura ambiente. A solução reacional foi agitada por 4 horas, tempo mediante o qual um precipitado amarelo foi formado. A mistura foi concentrada em vácuo a aproximadamente 350 mL, dietil éter (100 mL) foi adicionado à mistura reacional. O precipitado foi filtrado sob nitrogênio, lavado com éter anidro e seco em vácuo para obter cloridrato de (*R*)-2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (11,25 g, 87%) como um sólido amarelo: mp 171 - 174 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 156,7, 156,0, 148,2, 145,8, 144,1, 133,1, 130,9, 126,4, 120,9, 118,6, 118,2, 116,8, 56,3, 50,3, 45,7, 32,4, 31,9, 30,6, 23,4, 13,8; MS (ES+) *m/z* 363,3 (*M* + 1).

Exemplo 9

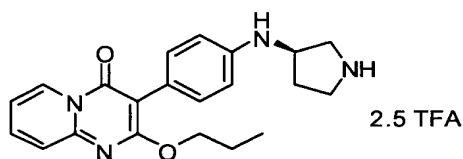
Síntese de trifluoracetato de 2-metoxi-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



A uma solução de *ter*-butil 3-(4-(2-metoxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato (0,15 g, 0,34 mmol) em diclorometano (4,0 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (2,0 mL). A solução reacional foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada em vácuo à securo para obter trifluoracetato de 2-metoxi-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,18 g, 77%) como um sólido amarelo: mp 56 - 58 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 8,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 6,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,80 (br, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,49 - 3,22 (m, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,2, 159,6 (q, *J* = 35,9 Hz), 157,8, 148,5, 146,2, 138,1, 132,0, 128,1, 124,9, 121,2, 116,3 (q, *J* = 290 Hz), 116,0, 112,4, 98,8, 54,3, 52,1, 50,2, 44,2, 30,8; MS (ES+) *m/z* 337,21 (*M* + 1).

Exemplo 9.1

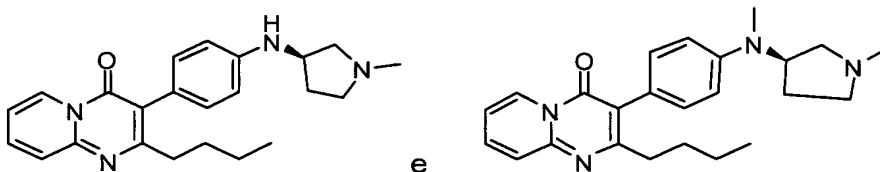
Síntese de trifluoracetato de (*R*)-2-propoxi-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 9 e fazendo variações não cruciais usando (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-metoxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, trifluoracetato de (*R*)-2-propoxi-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (73%) como um sólido incolor: mp >100 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 8,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,49 Hz, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,46 - 3,17 (m, 3H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,39 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆/CD₃OD) δ 163,9, 158,9 (q, *J* = 18,1 Hz), 157,8, 148,5, 146,2, 138,1, 132,0, 128,1, 124,8, 121,2, 116,2 (q, *J* = 291,8 Hz), 115,9, 112,2, 98,7, 68,2, 52,0, 50,2, 44,2, 30,8, 22,4, 10,9; MS (ES+) *m/z* 365,3 (*M* + 1). Calculado para C₂₁H₂₄N₄O. 2,5CF₃COOH: C, 48,08; H, 4,11; N, 8,63. Encontrado: C, 48,28; H, 4,14; N, 8,36.

Exemplo 10

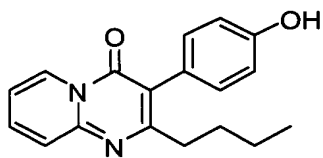
Síntese de (*R*)-2-butil-3-(4-{[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona e (*R*)-2-butil-3-(4-{metil[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



A uma solução agitada de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,30 g, 0,636 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) foram adicionados trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol), 37% de formaldeído (0,15 mL, 2,0 mmol), e triacetato de hidreto de boro e sódio (0,43 g, 2,0 mmol) e duas gotas de ácido acético. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi evaporada à secura. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (diclorometano/metanol/amônia = 10:1/0,2) para fornecer (*R*)-2-butil-3-(4-{[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,19 g, 79%) como um sólido incolor: R_f = 0,35 (diclorometano/metanol/amônia, 10/1/0,2); mp 141 - 143 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,26 - 4,04 (m, 2H), 2,97 - 2,32 (m, 10H), 1,85 - 1,58 (m, 3H), 1,35 - 1,21 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,6, 158,0, 149,1, 146,6, 134,9, 131,2, 127,4, 125,9, 123,6, 117,1, 114,6, 113,3, 62,9, 55,1, 52,8, 41,9, 35,8, 33,1, 31,2, 22,7, 13,9; MS (ES+) m/z 377,3 ($M + 1$), e (*R*)-2-butil-3-(4-{metil[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,035 g, 14%) como um sólido incolor: R_f = 0,40 (diclorometano/metanol/amônia, 10/1/0,2); mp 64 - 66 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,88 - 2,42 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,95 - 1,54 (m, 3H), 1,35 - 1,19 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,5, 158,0, 149,6, 149,1, 134,9, 131,0, 127,4, 125,8, 123,0, 117,0, 114,6, 113,5, 58,9, 58,0, 55,9, 42,2, 35,7, 32,9, 31,2, 29,0, 22,6, 13,9; MS (ES+) m/z 391,3 ($M + 1$).

Exemplo 11

Síntese de 2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona

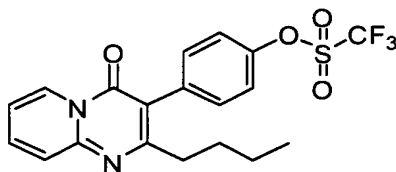


A uma solução agitada de 2-butil-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,28 g, 0,91 mmol) em diclorometano (5,0 mL) foi adicionado 1,0 M de tribrometo de boro em diclorometano (2,0 mL, 2,0 mmol) por gotejamento a -78° C. A mistura foi lentamente aquecida à temperatura ambiente e agitada por seis horas. A mistura reacional foi arrefecida por bicarbonato de sódio saturado (2,0 mL) a 0° C. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL), a camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, então filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida (50% de acetato de etila em hexano) para obter 2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,096 g, 36%) como um sólido incolor: mp 160 °C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,73 (t,

$J = 7,8$ Hz, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 159,3, 156,8, 155,9, 148,1, 145,6, 132,7, 130,9, 123,2, 120,8, 118,6, 117,4, 116,6, 32,4, 31,9, 23,4, 13,8; MS (ES+) m/z 295,2 (M + 1).

Exemplo 12

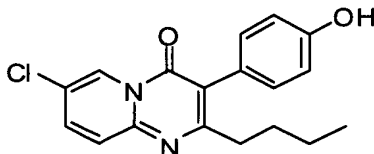
- 5 Síntese de trifluormetanossulfonato de 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenila



- A uma solução de 2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (2,50 g, 8,47 mmol) em diclorometano (60,0 mL) foi adicionada uma solução de trietilamina (1,71 g, 16,9 mmol) e anidrido trifluormetanossulfônico (3,59 g, 12,7 mmol) a 0o C. A solução reaci-
- 10 nal foi agitada por 3 horas e arrefecida com solução de cloreto de amônio aquoso (50,0 mL). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida eluindo com acetato de etila em hexanos (80%) para obter sulfonato de 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil trifluorometano (2,42 g, 67%) como um sólido amarelo pálido:
- 15 mp 106 - 108 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,9$, 8,9 Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 2H), 0,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165,7, 157,3, 149,7, 148,9, 136,2, 135,4, 132,5, 127,5, 125,9, 121,4, 118,8 (q), 115,5, 114,9, 35,6, 31,1, 22,6, 13,7; MS (ES+) m/z 427,16 (M
- 20 + 1).

Exemplo 13

Síntese de 2-butil-7-cloro-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



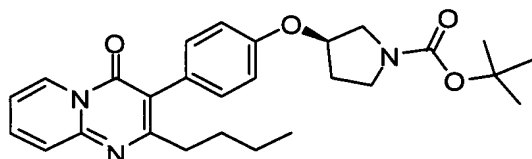
- A uma solução agitada de 2-butil-7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,50 g, 1,46 mmol) em cloreto de metileno anidro (10 mL) foi adicionado tribrometo
- 25 de boro (1,0 M em cloreto de metileno, 2,2 mL, 2,2 mmol) lentamente a 0° C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura reacional foi derramada em água (100 mL), extraída com cloreto de metileno (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavaaadas com solução de carbonato de sódio saturado e água, secas sobre sulfaa-
- 30 attto de sódio anidro e filtradas. O filtrado foi concentrado em vácuo para obter o sólido branco. A recristalização a partir de acetato de etila/hexanos forneceu 2-butil-7-cloro-3-(4-

hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,39 g, 81%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 - 9,03 (m, 1H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,31 - 1,18 (m, 2H), 0,79 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 329,1 ($M + 1$).

5

Exemplo 14

Síntese de *ter*-butil (*R*)-3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato



A uma solução de 2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (0,38 g, 1,29 mmol) em tetrahydrofurano (10 mL) foram adicionados (*S*)-*ter*-butil 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (0,36 g, 1,94 mmol), trifenilfosfina (0,51 g, 1,94 mmol) e dietil azodicarboxilato (0,35 mL, 1,94 mmol) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada em vácuo à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida para obter *ter*-butil (*R*)-3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato (0,26 g, 44%) como um sólido incolor: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,12 - 6,91 (m, 3H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 3,72 - 3,46 (m, 4H), 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 464,3 ($M + 1$).

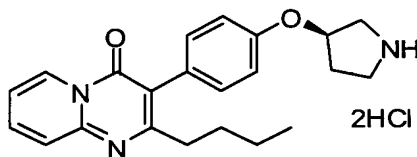
10

15

Exemplo 15

20

Síntese de cloridrato de (*R*)-2-butil-3-[4-[pirrolidin-3-iloxi]fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



25

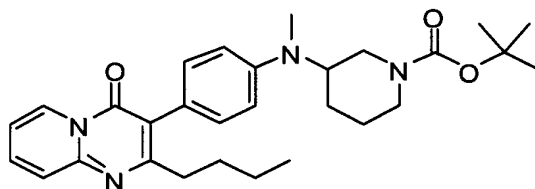
30

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil (*R*)-3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de (*R*)-2-butil-3-[4-[pirrolidin-3-iloxi]fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (85%) como um sólido incolor: mp 132 - 140 °C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,37 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 6,9, 6,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,34 - 5,28 (m, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ

158,0, 157,6, 149,1, 143,6, 133,2, 132,8, 130,2, 127,0, 121,0, 119,8, 117,0, 116,9, 116,6, 77,0, 52,1, 45,3, 33,7, 32,0, 31,7, 23,5, 13,9; MS (ES+) m/z 364,3 (M + 1).

Exemplo 16

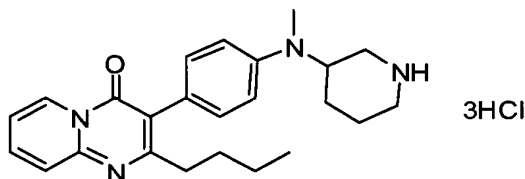
Síntese de *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil](metil)amino}piperidina-1-carboxilato



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-metilaminopiperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato, *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil](metil)amino}piperidina-1-carboxilato foi obtido (31%) como um sólido incolor: MS (ES+) m/z 491,3 (M + 1).

Exemplo 17

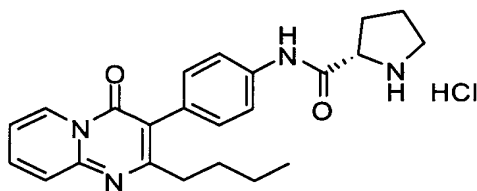
Síntese de cloridrato de 2-butil-3-{4-[metil(piperidin-3-il)amino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6 e fazendo variações não cruciais usando *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil](metil)amino}piperidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato, cloridrato de 2-butil-3-{4-[metil(piperidin-3-il)amino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona foi obtido (82%) como um sólido incolor: mp 170 - 185 °C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 156,8, 155,8, 149,7, 148,2, 145,7, 132,8, 130,9, 120,8, 118,6, 117,2, 115,9, 55,4, 46,0, 44,8, 33,6, 32,5, 31,9, 27,2, 23,5, 23,1, 13,9; MS (ES+) m/z 391,3 (M + 1).

Exemplo 18

Síntese de cloridrato de (*S*)-*N*-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]prolinamida



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7 e fazendo variações não cruciais usando (S)-*ter*-butil 2-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-yl)fenil]carbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato para substituir *ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato, cloridrato de (S)-*N*-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]prolinamide foi obtido (76%) como um sólido amarelo: mp 179 - 187 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,48 - 4,45 (m, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 2,69 - 2,64 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,25 - 1,17 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,0, 156,8, 155,6, 147,0, 142,3, 138,1, 130,9, 128,8, 127,9, 119,4, 119,3, 118,7, 114,8, 59,5, 45,6, 31,3, 30,3, 29,7, 23,6, 21,6, 13,4; MS (ES⁺) *m/z* 391,3 (*M* + 1).

Ensaio Biológico

Várias técnicas são conhecidas na técnica para testar a atividade de compostos da invenção. De modo que a invenção descrita aqui possa ser mais completamente entendida, os seguintes ensaios biológicos são apresentados. Dever-se-ia entender que esses exemplos são para propósitos ilustrativos somente e não são para serem interpretados como limitantes dessa invenção de qualquer maneira.

Exemplo Biológico 1

Ensaio de Influxo de Guanidina (ensaio in vitro)

Esse exemplo descreve um ensaio in vitro para testar e definir os agentes de teste contra canais de sódio de humanos ou ratos estavelmente expressos em células de ou uma origem endógena ou recombinante. O ensaio é também útil para determinar o IC-50 de um composto de bloqueio de canal de sódio. O ensaio é baseado no ensaio de fluxo de guanidina descrito por Reddy, N.L., e outros, *J. Med. Chem.* (1998), 41(17):3298 a 3302.

O ensaio de influxo de guanidina é um ensaio de fluxo de radiotraçador usado para determinar a atividade de fluxo de íons de canais de sódio em um formato baseado em micropilhas de alto rendimento. O ensaio usa cloridrato de ¹⁴C-guanidina em combinação com vários moduladores de canal de sódio conhecidos, para testar a potência de agentes de teste. A potência é determinada por um cálculo de IC-50. A seletividade é determinada comparando-se a potência do composto para o canal de interesse a sua potência contra outros canais de sódio (também chamado 'perfil de seletividade').

Cada um dos agentes de teste é ensaiado contra células que expressam os canais

de interesse. Os canais de sódio dependentes de voltagem são ou sensíveis a TTX ou insensíveis a TTX. Essa propriedade é útil quando avaliando as atividades de um canal de interesse quando ela reside em uma população mista com outros canais de sódio. A seguinte Tabela 1 resume as linhagens celulares em triagem quanto a uma certa atividade de canal na presença ou ausência de TTX.

Tabela 1

Linhagem Celular	Expressão de mRNA	Caracterização Funcional
CHO-K1 (Ovário de Hamster Chinês; linhagem celular de hospedeiro recomendada) número de acesso ATTC CCL-61	- expressão de $Na_v1.4$ foi mostrada por RT-PCR - Nenhuma outra expressão de Na_v foi detectada	O aumento em 18-20 vezes no influxo de $[^{14}C]$ Guanidina foi completamente bloqueado usando TTX. ($Na_v1.4$ é um canal sensível a TTX)
L6 (célula mioblasto de rato) número ATTC L-1458	Expressão de $Nav1.4$ e 1.5	O aumento em 10-15 vezes no influxo de $[^{14}C]$ Guanidina foi somente parcialmente bloqueado por TTX ($Na_v1.5$ é resistente a TTX)
SH-SY5Y (Neuroblastoma humano) Número ATTC CRL-2266	Expressão publicada de $Na_v1.9$ e $Na_v1.7$ (Blum e outros)	- O aumento em 10-16 vezes no influxo de $[^{14}C]$ Guanidina acima da base. - foi parcialmente bloqueado por TTX ($Na_v1.9$ é resistente a TTX)
SK-N-BE2C (uma linhagem celular de neuroblastoma humano Número ATCC CRL-2268)	Expressão de $Na_v1.8$	- Estímulo de células BE2C com resultados piretróides em um aumento de 6 vezes no influxo de $[^{14}C]$ Guanidine acima da base. - influx parcialmente bloqueado por TTX ($Na_v1.8$ é resistente a TTX)
PC12 (feocromocitoma de rato) Número ATTC CRL-1721	Expressão de $Na_v1.2$	- O aumento de 8-12 vezes no influx de $[^{14}C]$ Guanidina foi completamente bloqueado usando TTX. ($Na_v1.2$ é um canal sensível a TTX)

É também possível empregar células recombinantes expressando esses canais de sódio. A clonagem e propagação de células recombinantes são conhecidas pelos versados na técnica (ver, por exemplo, Klugbauer, N, e outros, *EMBO J.* (1995), 14(6):1084 a 1090; e

Lossin, C., e outros, *Neuron* (2002), 34, pág. 877 a 884).

As células expressando o canal de interesse são cultivadas de acordo com o fornecedor ou no caso de uma célula recombinante na presença de meios de cultivo seletivos tal como G418 (Gibco/Invitrogen). As células são desassociadas dos pratos de cultura com uma solução enzimática (1X) de Tripsina/EDTA (Gibco/Invitrogen) e analisadas quanto à densidade e viabilidade usando hemocítômetro (Neubauer). As células desassociadas são lavadas e resuspensas em seus meios de cultura e então colocadas em Scintiplates (Beckman Coulter Inc.) (aproximadamente 100.000 células/placa) e incubadas em 37° C/CO₂ a 5% por 20 a 24 horas. Após uma lavagem extensiva com solução salina tamponada com HEPES de baixo sódio (LNHBSS) (150 mM de cloreto de colina, 20 mM de HEPES (Sigma), 1 mM de Cloreto de Cálcio, 5 mM de Cloreto de Potássio, 1 mM de Cloreto de Magnésio, 10 mM de Glicose) agentes diluídos com LNHBSS são adicionados a cada placa. (Concentrações variáveis de agente de teste podem ser usadas). A mistura de ativação/radiomarcador contém aconitina (Sigma), e cloridrato de ¹⁴C-guanidina.

Após o carregamento das células com o agente de teste e a mistura de ativação/radiomarcador, as Scintiplates são incubadas em temperatura ambiente. Seguindo a incubação, as Scintiplates são extensivamente lavadas com LNHBSS suplementada com guanidina (Sigma). As Scintiplates são secas e então contadas usando um Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). A capacidade do agente de teste bloquear a atividade do canal de sódio é determinada comparando-se a quantidade de ¹⁴C-guanidina presente dentro das células expressando os diferentes canais de sódio. Baseados nesses dados, uma variedade de cálculos, como apresentado aqui nesta especificação, pode ser usada para determinar se um agente de teste é seletivo para um canal de sódio particular.

O valor IC-50 de um agente de teste para um canal de sódio específico pode ser determinado usando o método geral acima. O IC-50 pode ser determinado usando uma curva de 3, 8, 10, 12 ou 16 pontos em duplicata ou triplicata com uma concentração de partida de 1, 5 ou 10 µM diluída serialmente com uma concentração final alcançando as faixas sub-nanomolar, nanomolar e baixo micromolar. Tipicamente, a concentração intermediária do agente de teste é ajustada em 1 µM, e as concentrações seqüenciais de meias diluições maiores ou menores são aplicadas (por exemplo, 0,5 µM; 5 µM e 0,25 µM; 10 µM e 0,125 µM; 20 µM etc.). A curva IC-50 é calculada usando o Modelo Logístico de Parâmetro 4 ou fórmula de Modelo de Resposta-Dose Sigmoidal (ajuste = $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$).

A seletividade de vezes, o fator de seletividade ou o múltiplo de seletividade, é calculado dividindo-se o valor IC-50 do canal de sódio de teste pelo canal de sódio de referência, por exemplo, Na_v1.5.

Os compostos representativos da invenção, quando testados no ensaio acima usando uma linhagem celular conhecida que expressa um canal de sódio, demonstraram um

nível de atividade IC₅₀ (nM) como apresentado abaixo na Tabela 2 onde "A" refere-se a um nível de atividade de IC₅₀ de 1 nM a 100 nM, "B" refere-se a um nível de atividade de 100 nM a 1000 nM, "C" refere-se a um nível de atividade de IC₅₀ de 1 µM a 10 µM, e "D" refere-se a um nível de atividade de IC₅₀ igual ou maior a 10 µM. Os números de Exemplo fornecidos na

5 Tabela 2 correspondem aos Exemplos citados neste documento:

Tabela 2

Exemplo	Nome do Composto	Nível de Atividade de IC ₅₀
1	2-butil-3-(4-metoxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
1.5	3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
1.8	2-butil-3-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
1.14	2-butil-3-(4-aminofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	B
1.15	<i>ter</i> -butil 4-(2-butil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenilcarbamato	D
1.21	2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
1.24	3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
1.25	2-propoxi-3-(4-clorofenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	C
2	Cloridrato de 2-butil-3-(indolin-5-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
3.4	(<i>R</i>)- <i>ter</i> -butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato	D
3.6	<i>ter</i> -butil 3-({4-[2-(1-metiletil)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato	D
3.10	(<i>R</i>)- <i>ter</i> -butil 3-([4-(2-butil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino)pirrolidina-1-carboxilato	D

Exemplo	Nome do Composto	Nível de Atividade de IC ₅₀
3.19	<i>ter</i> -butil 3-{[4-(2-metoxi-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato	D
3.21	<i>ter</i> -butil 3-({4-[4-oxo-2-(propilamino)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato	D
3.22	<i>ter</i> -butil 3-[(4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il}fenil)amino]pirrolidina-1-carboxilato	D
3.25	Cloridrato de 2-butil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
3.26	Cloridrato de 2-butil-3-[4-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
3.27	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-(4-{[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino}fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
3.28	Cloridrato de (<i>S</i>)-2-butil-3-(4-{[tetrahydrofuran-2-ilmetil]amino}fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
3.29	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{4-[tetrahydrofuran-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
5	(<i>S</i>)- <i>ter</i> -butil 2-{[4-(2-butil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenil]carbamoil}-pirrolidina-1-carboxilato	D
6	Cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.1	Cloridrato de 2-butil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.2	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{4-[piperidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D

Exemplo	Nome do Composto	Nível de Atividade de IC ₅₀
6.3	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-metil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.4	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-etil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.5	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-propil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.6	(<i>R</i>)-2-butil-7-metil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.7	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-7-fluor-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.8	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-8-(trifluormetil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
6.9	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirimido[2,1- <i>a</i>]isoquinolin-4-ona	D
7	Cloridrato de 2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.1	Cloridrato de (<i>S</i>)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.2	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{3-fluor-4-[(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.3	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-{2-metil-4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.4	Cloridrato de 2-butil-3-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D

Exemplo	Nome do Composto	Nível de Atividade de IC ₅₀
7.5	Cloridrato de 2-(1-metiletil)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.6	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-isopentil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.7	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-(2-ciclopropiletil)-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	B
7.8	Cloridrato de 2-(propilamino)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.9	Cloridrato de 2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.10	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-[(1-metiletil)amino]-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.11	Cloreto de hidrogênio e (<i>R</i>)-2-pirrolidin-1-il-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.12	Cloridrato de 2-butil-3-(1-(pirrolidin-3-il)indolin-5-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
7.13	Cloridrato de 2-butil-3-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
8	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	C
9	Trifluoroacetato de 2-metoxi-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
9.1	Trifluoroacetato de (<i>R</i>)-2-propoxi-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D

Exemplo	Nome do Composto	Nível de Atividade de IC ₅₀
10	(<i>R</i>)-2-butil-3-(4-{[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	C
10	(<i>R</i>)-2-butil-3-(4-{metil[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
11	2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
12	Trifluormetanossulfonato de 4-(2-butil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenil	D
13	2-butil-7-cloro-3-(4-hidroxifenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
15	Cloridrato de (<i>R</i>)-2-butil-3-(4-[pirrolidin-3-iloxi]fenil)-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-4-ona	D
18	Cloridrato de (<i>S</i>)- <i>N</i> -[4-(2-butil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il)fenil]prolinamida	D

Exemplo Biológico 2

Análise Eletrofisiológica (Ensaio *in Vitro*)

As células que expressam o canal de interesse foram cultivadas no meio de cultura DMEM (Gibco) com 0,5 mg/mL de G418, PSG a +/- 1%, e soro bovino fetal desativado por calor a 10% em 37 °C e CO₂ a 5%.

Os registros totais de células foram examinados por métodos estabelecidos de grampo de voltagem celular (Bean e outros, *na obra previamente citada*) usando um amplificador Axopatch 200B e o software Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos os experimentos foram executados em temperatura ambiente. Os eletrodos foram polidos em fogo a resistências de 2 a 4 Mohms, e artefatos de capacitância e erros de voltagem foram minimizados pela compensação de resistência em série e compensação de capacitância, respectivamente. Os dados foram adquiridos em 40 KHz e filtrados a 5 KHz. A solução (banho) externa consistiu de: NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM), MgCl₂ (1 mM), HEPES (10 mM) em pH 7,4. A solução interna (pipeta) consistiu de (em mM): NaCl (5), Ca-

Cl₂ (0,1), MgCl₂ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), em pH 7,2.

Para estimar a afinidade em estado permanente de compostos para o estado em repouso e o estado desativado do canal (K_r e K_i , respectivamente), pulsos de teste de 12,5 ms para voltagens de depolarização de -60 a +90 mV de um potencial de retenção de -110 mV foram usados para construir as relações de corrente-voltagem (curvas $I-V$). Uma voltagem próxima do pico da curva $I-V$ (-30 a 0 mV) foi usada como o pulso teste por todo o restante do experimento. As curvas de desativação em estado permanente (disponibilidade) foram então construídas medindo-se a corrente ativada durante um pulso de teste de 8,75 ms seguindo pulsos de condicionamento de 1 segundo para potenciais na faixa de -110 a -10 mV. Para monitorar os canais em estado permanente, um único protocolo “diário” com um potencial de retenção de -110 mV foi criado para registrar a corrente em estado de repouso (pulso teste de 10 ms), a corrente após a desativação rápida (pré-pulso de 5 ms de -80 a -50 mV seguido por um pulso teste de 10 ms), e a corrente durante vários potenciais de retenção (rampa de 35 ms para níveis de pulso teste). Os compostos foram aplicados durante o protocolo “diário” e o bloco foi monitorado em intervalos de 15 s.

Após os compostos equilibrarem, a dependência de voltagem da desativação em estado permanente na presença do composto foi determinada. Os compostos que bloqueiam o estado permanente do canal diminuíram a corrente produzida durante os pulsos de teste a partir de todos os potenciais de retenção, onde os compostos que bloquearam primariamente o estado permanente, diminuíram a corrente produzida durante os pulsos de teste em potenciais mais depolarizados. As correntes no estado de repouso (I_{repouso}) e as correntes durante o estado desativado ($I_{\text{desativado}}$) foram usadas para calcular a afinidade em estado permanente dos compostos. Baseados no modelo de inibição de Michaelis-Menton, K_r e K_i foram calculados como a concentração de compostos necessária para gerar 50% de inibição da I_{repouso} ou da $I_{\text{desativado}}$, respectivamente.

$$\% \text{ inibição} = \frac{V_{\max} * [\text{Fármaco}]^h}{[\text{Fármaco}]^h + K_m^h}$$

$V_{\max}$ é a taxa de inibição, h é o coeficiente de Hill (para sítios de interação), K_m é a constante de Michaelis-Menten, e $[\text{Fármaco}]$ é a concentração do composto de teste. Em ($\frac{1}{2}V_{\max}$) em 50% de inibição da I_{repouso} ou da $I_{\text{desativado}}$, a concentração de fármaco é numericamente igual a K_m e se aproxima de K_r e K_i , respectivamente.

Exemplo Biológico 3

Analgesia Induzida por Bloqueadores de Canal de Sódio

Teste de Latência de Reflexo da Cauda Induzido por Calor

Neste teste, o efeito de analgesia produzido pela administração de um composto da invenção foi observado através do reflexo da cauda induzido por calor em camundongos. O teste inclui uma fonte de calor que consiste de uma lâmpada projetora com um feixe de luz

focado e direcionado para um ponto na cauda de um rato testado. As latências de reflexo da cauda, que foram avaliadas antes do tratamento com fármaco, e em resposta a um estímulo de calor nocivo, isto é, o tempo de resposta a partir da aplicação do calor radiante na superfície dorsal da cauda até ocorrência do reflexo da cauda, foram medidas e registradas em 40, 80, 120, e 160 minutos.

Para a primeira parte deste estudo, 65 animais foram submetidos à avaliação de latência de reflexo da cauda de linha de base uma vez por dia durante dois dias consecutivos. Esses animais foram então aleatoriamente atribuídos a 1 dos 11 grupos de tratamento diferentes incluindo um controle de veículo, um controle de morfina, e 9 compostos em 30 mg/Kg foram administrados intramuscularmente. Seguindo a administração de dose, os animais foram monitorados de perto quanto a sinais de toxicidade que incluem tremor ou ataques, hiperatividade, fraqueza, respiração rápida e depressiva, e falta de higiene. O tempo de incubação otimizado para cada composto foi determinado via análise de regressão. A atividade analgésica dos compostos de teste foi expressa como uma porcentagem do efeito máximo possível (%MPE) e foi calculada usando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Latência Pós-fármaco} - \text{Latência Pré-fármaco}}{\text{Tempo de corte (10 s)} - \text{Latência Pré-fármaco}} \times 100\%$$

onde:

Latência Pós-fármaco = tempo de latência para cada animal individual obtido antes da cauda ser removida (afastada) da fonte de calor após receber o fármaco.

Latência Pré-fármaco = tempo de latência para cada animal individual obtido antes da cauda ser afastada da fonte de calor antes de receber o fármaco.

Tempo de corte (10 s) = é a exposição máxima à fonte de calor.

Dor aguda (Teste de Formalina)

O teste de formalina é usado como um modelo animal de dor aguda. No teste de formalina, os animais foram habituados brevemente à câmara teste plexiglass durante o dia anterior ao dia experimental por 20 minutos. No dia do teste, os animais foram injetados aleatoriamente com artigos de teste. Em 30 minutos após a administração do fármaco, 50 µL de formalina a 10% foram injetados subcutaneamente na superfície plantar da pata traseira esquerda dos ratos. A aquisição de dados de vídeo iniciou-se imediatamente após a administração de formalina, com a duração de 90 minutos.

As imagens foram capturadas usando o software Actimatrix Limelight que armazena os arquivos com extensão *.lmi, e então os converte na codificação MPEG-4. Os vídeos foram então analisados usando o software de análise comportamental "The Observer 5.1", (Versão 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Holanda). A análise do vídeo foi feita assistindo-se o comportamento do animal, pontuando-se cada um de acordo com o

tipo, e definindo-se o comprimento do comportamento (Dubuisson e Dennis, 1977). Os comportamentos pontuados incluem: (1) comportamento normal, (2) não por peso sobre a pata, (3) levantar a pata, (4) lamber/morder ou arranhar a pata. A elevação, o apoio, ou lambida, mordida e arranhão excessivos da pata injetada indicam uma resposta a dor. A resposta ou proteção analgésica de compostos é indicada se as ambas as patas estão repousadas sobre o solo sem apoio óbvio, lambida, mordida ou arranhão excessivo da pata injetada.

A análise dos dados do teste de formalina é feita de acordo com dois fatores: (1) Percentual Máximo de Efeito Inibidor Potencial (%MPIE) e (2) pontuação da dor. Os %MPIEs foram calculados por uma série de etapas, onde a primeira é a soma do comprimento dos comportamentos não normais (comportamentos 1, 2, 3) de cada animal. Foi obtido um valor único para o grupo com veículo ponderando-se todas as pontuações dentro do grupo de tratamento com veículo. O seguinte cálculo gera o valor MPIE de cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{soma de tratamentos/valor de veículo médio}) \times 100\%]$$

A pontuação de dor é calculada a partir de uma escala ponderada descrita acima. A duração do comportamento é multiplicada pelo peso (taxa de gravidade da resposta), e dividida pelo comprimento total da observação para determinar uma classificação de dor para cada animal. O cálculo é representado pela seguinte fórmula:

$$\text{Classificação da dor} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

Os compostos da presente invenção se mostraram eficazes dentro de uma faixa de 30 mg/Kg e 0,1 mg/Kg.

Dor Inflamatória Crônica Induzida por CFA

Neste teste, a alodinia tátil foi avaliada com os filamentos von Frey calibrados. Seguindo uma semana completa de aclimação à instalação de vivário, 150 µL de emulsão Adjuvante de Freund Completa (CFA) (CFA suspensa em uma emulsão óleo/solução salina (1:1) em uma concentração de 0,5 mg/mL) foi injetada subcutaneamente na superfície plantar da pata traseira esquerda de ratos sob anestesia de isoflurano sob luz. Aos animais foi permitido recuperar-se da anestesia e limites noniceptivos mecânicos e térmicos de linha de base de todos os animais são avaliados uma semana após a administração do CFA. Todos os animais foram habituados ao equipamento experimental por 20 minutos durante o dia anterior ao início do experimento. Os artigos de teste e de controle foram administrados aos animais, e os limites noniceptivos medidos em instantes de tempo definidos após a administração de fármaco para determinar as respostas analgésicas a cada um dos seis tratamentos disponíveis. Os instantes de tempo usados foram previamente determinados para mostrar o maior efeito analgésico para cada composto de teste.

Os limites noniceptivos térmicos dos animais foram avaliados usando o teste de Hargreaves. Os animais foram colocados em uma caixa fechada de Plexiglass sobre o topo de uma plataforma de vidro elevada com unidades de calor. A plataforma de vidro é termos-

tatisticamente controlada em uma temperatura de aproximadamente 30 °C para todas as tentativas de teste. Permitiu-se que os animais se acomodassem por 20 minutos seguindo a localização da área limitada até que todo o comportamento de exploração cessasse. O Medidor de Anestesia Estimulador de Cauda/Plantar Modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) foi usado para aplicar um feixe de calor radiante debaixo da plataforma de vidro até a superfície plantar das patas traseiras. Durante todas as tentativas de teste, a intensidade inerte e a intensidade ativa da fonte de calor foram configuradas em 1 e 45 respectivamente, e um tempo de corte de 20 segundos foi empregado para impedir danos ao tecido.

Os limites de resposta de animais ao estímulo tátil foram medidos usando o anestesímetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) seguindo o teste de Hargreaves. Os animais foram colocados em uma área limitada de Plexiglass elevada em uma superfície de malha de lama. Após 10 minutos de acomodação, filamentos de Von Frey pré-calibrados foram aplicados perpendicularmente à superfície plantar de ambas as patas dos animais em uma ordem ascendente que se inicia a partir do filamento de 0,1 g, com força suficiente para causar um ligeiro envergamento do filamento contra a pata. O teste continua até que o filamento com menor força que induz um rápido afastamento da pata seja determinado ou quando a força de corte de aproximadamente 20 g é alcançada. Essa força de corte foi usada porque ela representa aproximadamente 10% do peso corporal dos animais e serve para impedir elevação do membro inteiro devido ao uso de filamentos mais rígidos, que mudariam a natureza do estímulo. Os compostos da presente invenção se mostraram eficazes dentro de uma faixa de 30 mg/Kg e 0,1 mg/Kg.

Modelos Pós-operatórios de Nocicepção

Neste modelo, a hiperalgesia causada por uma incisão intraplanar na pata é medida aplicando-se um estímulo tátil aumentado à pata até que o animal retire sua pata do estímulo aplicado. Enquanto os animais foram anestesiados sob isofluorano a 3,5%, que foi entregue via um cone nasal, fez-se uma incisão longitudinal de 1 cm usando uma lâmina de bisturi número 10 no aspecto plantar da pata traseira esquerda através da pele e fáscia, iniciando 0,5 cm a partir da borda proximal do calcanhar se estendendo até os dedos da pata. Seguindo a incisão, a pele foi adjunta usando suturas de algodão esterilizadas 2, 3-0. O local cortado foi coberto com Polisorina e Betadina. Os animais retornaram às suas gaiolas para recuperação durante a noite.

Os limites de retirada de animais ao estímulo tátil para ambas as patas operadas (ipsilateral) e não operadas (contralateral) podem ser medidos usando o anestesímetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Os animais foram colocados em uma área limitada de Plexiglass elevada colocada em uma superfície de malha de lama. Após 10 minutos de aclimação, filamentos de Von Frey pré-calibrados foram aplicados perpendicularmente à superfície plantar de ambas as patas dos animais em uma ordem

ascendente que se inicia a partir do filamento de 10 g, com força suficiente para causar um ligeiro envergamento do filamento contra a pata. O teste continuou até que o filamento com menor força para induzir um rápido afastamento da pata fosse determinado ou quando a força de corte de aproximadamente 20 g fosse alcançada. Essa força de corte é usada porque ela representa aproximadamente 10% do peso corporal dos animais e serve para impedir a elevação do membro inteiro devido ao uso de filamentos mais rígidos, que mudariam a natureza do estímulo.

Os compostos da presente invenção se mostraram eficazes dentro de uma faixa de 30 mg/Kg e 0,1 mg/Kg.

Modelo de Dor Neuropática; Lesão de Constrição Crônica

Brevemente, fez-se uma incisão de aproximadamente 3 cm através da pele e da fáscia no nível médio da coxa da perna traseira esquerda dos animais usando uma lâmina de bisturi número 10. O nervo ciático esquerdo foi exposto via dissecação romba através biceps femorais com cuidado para minimizar hemorragias. Quatro ataduras foram amarradas com folga ao longo do nervo ciático usando suturas de algodão não degradáveis esterilizadas 4-0 em intervalos de 1 a 2 mm. A tensão das ataduras com folga foi apertada o suficiente para induzir uma ligeira constrição do nervo ciático quando visualizado sob um microscópio de dissecação em uma magnitude de 4 vezes. Na simulação de animal operado, o nervo ciático esquerdo foi exposto sem manipulação adicional. Pomada antibacteriana foi aplicada diretamente na ferida, e o músculo foi fechado usando suturas esterilizadas. Betadina foi aplicada no músculo e em suas adjacências, seguido pelo fechamento da pele com grampos cirúrgicos.

Os limites responsivos de animais ao estímulo tátil foram medidos usando o anestesiômetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Os animais foram colocados em uma área limitada de Plexiglass elevada colocada em uma superfície de malha de lama. Após 10 minutos de acomodação, filamentos de Von Frey pré-calibrados foram aplicados perpendicularmente à superfície plantar de ambas as patas dos animais em uma ordem ascendente que se inicia a partir do filamento de 0,1 g, com força suficiente para causar um ligeiro envergamento do filamento contra a pata. O teste continua até que o filamento com menor força para induzir um rápido afastamento da pata é determinado ou quando a força de corte de aproximadamente 20 g é alcançada. Essa força de corte foi usada porque representa aproximadamente 10% do peso corporal dos animais e serve para impedir a elevação do membro inteiro devido ao uso de filamentos mais rígidos, que mudariam a natureza do estímulo. Os compostos da presente invenção se mostraram eficazes dentro de uma faixa de 30 mg/Kg e 0,1 mg/Kg.

Os limites noniceptivos térmicos dos animais foram avaliados usando o teste de Hargreaves. Seguindo a medição dos limites táteis, os animais foram colocados em uma

caixa limitada de Plexiglass sobre o topo de uma plataforma de vidro elevada com unidades de aquecimento. A plataforma de vidro é termostaticamente controlada em uma temperatura de aproximadamente de 24 a 26 °C para todas as tentativas de teste. Permitiu-se que os animais se acomodassem por 10 minutos seguindo a localização da área limitada até que toda o comportamento de exploração cessasse. O Medidor de Analgesia Estimulador de Cauda/Plantar Modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) foi usado para aplicar um feixe de calor radiante debaixo da plataforma de vidro até a superfície plantar das patas traseiras. Durante todas as tentativas de teste, a intensidade inerte e a intensidade ativa da fonte de calor foram configuradas em 1 e 55 respectivamente, e um tempo de corte de 20 segundos foi empregado para impedir danos ao tecido.

Exemplo Biológico 4

Teste de Arritmia Induzida por Aconitina

A atividade antiarrítmica de compostos da invenção pode ser demonstrada pelo seguinte teste. A arritmia é provocada pela administração intravenosa de aconitina (2,0 µg/Kg) dissolvida em solução salina fisiológica. Os compostos de teste da invenção são administrados intravenosamente 5 minutos após a administração da acotinina. A avaliação da atividade de antiarrítmica é conduzida medindo-se o tempo a partir da administração de acotinina até a ocorrência de extrasístole (ES) e o tempo a partir da administração de aconitina até a ocorrência de taquicardia ventricular (VT).

Em ratos sob anestesia por isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), a traqueotomia é executada primeiro criando-se uma incisão na área do pescoço, então isolando-se a traquéia e fazendo-se uma incisão de 2 mm para inserir um tubo traqueal de 2 cm na traquéia de tal forma que a abertura do tubo seja posicionada somente no topo da boca. O tubo é fixado com suturas e conectado a um ventilador durante o experimento.

As incisões (2,5 cm) são então feitas nas áreas femorais e usando uma sonda de dissecação romba, os vasos femorais são isolados. Ambas as veias femorais são canuladas, uma para manutenção anestésica pentobarbital (0,02 - 0,05 mL) e uma para a infusão e injeção de fármaco e veículo. A artéria femoral é canulada com o catéter de gel de pressão arterial do transmissor.

Fios ECG são conectados ao músculo torácico no fio na posição II (direita superior/acima do coração – fio branco e esquerdo inferior/abaixo do coração – fio vermelho). Os fios são fixados com suturas.

Todas as áreas cirúrgicas são cobertas com gaze umedecida com solução salina a 0,9%. A solução salina (1 a 1,5 mL de uma solução a 0,9%) é fornecida para umedecer as áreas pós-cirúrgicas. A ventilação e o ECG dos animais são permitidos a equilibrar por ao menos 30 minutos.

A arritmia é induzida com uma infusão de aconitina de 2 µg/Kg/min por 5 minutos.

Durante esse tempo o ECG é registrado e continuamente monitorado.

Exemplo Biológico 5

Teste de Arritmia Induzida por Isquemia

Os modelos de roedores de arritmias ventriculares, em ambos os paradigmas de cardioversão e prevenção aguda foram empregados em testar terapêuticas potenciais para ambas as arritmias ventriculares e atriais em humanos. A isquemia cardíaca que leva ao infarto no miocárdio é uma causa comum de morbidez e mortalidade. A capacidade de um composto de prevenir taquicardia ventricular induzida por isquemia e fibrilação é um modelo aceito para determinar a eficácia de um composto em um ambiente clínico para ambas a taquicardia atrial e ventricular e a fibrilação.

A anestesia é primeiramente induzida por pentobarbital (i.p.) e mantida por uma infusão em bolus intravenosa. Os ratos SD machos têm sua traquéia canulada para ventilação artificial com ar ambiente em um volume de curso de 10 mL/Kg, 60 cursos/minuto. A artéria e veia femoral direita são canuladas com o tubo PE50 para registro de pressão arterial média (MAP) e administração intravenosa de compostos, respectivamente.

O torax é aberto entre a quarta e a quinta costela para criar uma abertura de 1,5 cm de tal forma que o coração fique visível. Cada rato é colocado em uma plataforma cortada e contenções metálicas são enganchadas na gaiola da costela abrindo a cavidade torácica. A agulha de sutura é usada para penetrar no ventrículo bem abaixo do átrio elevado e saiu no ventrículo em uma direção diagonal abaixo tal que uma zona de oclusão (OZ) >30% a <50% seria obtida. A posição de saída é ~0,5 cm abaixo onde a aorta se conecta ao ventrículo esquerdo. A sutura é apertada de tal forma um laço frouxo (oclusor) é formado em torno de uma ramificação da artéria. O tórax é então fechado com a extremidade do oclisor acessível fora do tórax.

Os eletrodos são colocados na posição do Fio II (átrio direito ao ápice) para medição ECG como segue: um eletrodo inserido na pata dianteira direita e o outro eletrodo inserido na pata traseira esquerda.

A temperatura corporal, MAP, ECG, e a taxa de batimento cardíaco são constantemente registrados por todo o experimento. Uma vez que os parâmetros cruciais se estabilizaram, um registro de 1 a 2 minutos é obtido para estabelecer os valores de linha de base. A infusão de um composto da invenção ou substância de controle é iniciada uma vez que os valores de linha de base são estabelecidos. Após uma infusão de 5 minutos de composto ou controle, a sutura é apertada para ligar a LCA e criar a isquemia no ventrículo esquerdo. Os parâmetros cruciais são registrados continuamente por 20 minutos após a ligação, a menos que o MAP tenha alcançado o nível crítico de 20 a 30 mmHg por ao menos 3 minutos, caso que o registro é parado porque o animal seria declarado falecido e é então sacrificado. A capacidade dos compostos da invenção em prevenir as arritmias e sustentar o MAP próximo

do normal e o HR é pontuado e comparado ao controle.

Exemplo Biológico 6

Ensaio In Vivo para Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP)

5 A eficácia dos compostos da presente invenção para tratar HBP pode ser demonstrada através do seguinte ensaio *in vivo*.

Os cães são dosados oralmente com compostos da presente invenção em doses orais entre 0 mg/Kg e 100 mg/Kg por um período de 4 semanas. Um grupo de controle recebe placebo. Os animais são sacrificados e as glândulas da próstata dissecadas, secas e então pesadas.

10 Exemplo Biológico 7

Ensaio In Vivo para Eficácia de Antihipercolesterolemia e Eficácia Antiaterosclerótica

Cães que têm sistemas cardiovasculares similares aos dos humanos, tornando-os ideais para estudar efeitos de compostos medicinais projetados para tratar desordens cardiovasculares.

15 Os cães são dosados oralmente diariamente em uma faixa de 0 mg/Kg a 100 mg/Kg com compostos da presente invenção por um período de 2 a 4 semanas. Após 2 e 4 semanas, os animais são sangrados e seu soro é coletado para análise de colesterol total e comparado à animais dosados somente com veículo (0 mg/Kg).

A medição de colesterol é um dos testes mais comuns executados em ambiente de laboratório clínico. Métodos fluorométricos simples para a quantitação sensível do colesterol total em plasma ou soro são comumente usados. Em um ensaio, os ésteres de colesterol na amostra são primeiro hidrolisados por colesterol esterase. Todo o colesterol, se previamente esterificado ou existindo livre na circulação, é então oxidizado por colesterol oxidase à cetona e peróxido de hidrogênio correspondentes. O ADHP (10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina) é utilizado como uma sonda estável e altamente sensível para peróxido de hidrogênio. A peroxidase de raiz forte cataliza a reação do ADHP com o peróxido de hidrogênio para produzir a resorufina, produto altamente fluorescente, que pode ser monitorada usando comprimentos de onda de excitação de 565 a 580 nm e comprimentos de onda de emissão de 585 a 595 nm.

30 Exemplo Biológico 8

Ensaio In Vivo para Tratamento de Prurido

Os compostos da invenção podem ser avaliados quanto a suas atividades como agentes antipruríticos através de teste in vivo usando modelos de roedores. Um modelo estabelecido para periféricamente produzir prurido é através da injeção de serotonina na área atrás do focinho (pescoço) em ratos sem pelo. Antes das injeções de serotonina (*por exemplo*, 2 mg/mL, 50 μ L), uma dose de um composto da presente invenção pode ser aplicada sistematicamente por vias oral, intravenosa ou intraperitoneal ou topicamente em uma área

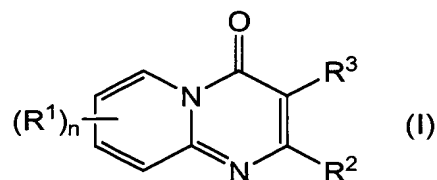
circular com diâmetro fixo (por exemplo, 18 mm). Seguindo a dosagem, as injeções de serotonina são dadas na área de dosagem tópica. Após a injeção de serotonina, o comportamento do animal é monitorado através de gravação em vídeo por 20 min. a 1,5 h e o número de arranhões neste tempo comparado aos animais tratados com veículo. Assim, a aplicação de um composto da presente invenção poderia suprimir os arranhões induzidos por serotonina em ratos.

Todas as patentes U.S., publicações de pedidos de patente U.S., pedidos de patente U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patente estrangeira e publicações de não patentes referidos nesta especificação são incorporados aqui a título de referência em suas totalidades.

Embora a invenção anterior tenha sido descrita em detalhes para facilitar o entendimento, estará aparente que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do escopo das reivindicações em anexo. Consequentemente, as modalidades descritas são consideradas ilustrativas e não restritivas, e a invenção não é limitada aos detalhes dados aqui, mas pode ser modificada dentro do escopo e equivalentes das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



CARACTERIZADO pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

5 cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵,
10 -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(S)R⁴, -R⁶-C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-C(S)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e -R⁶-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, onde cada p é independente-
15 mente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s, se presentes, são como descritos acima;

20 R² é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

25 R³ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-N(R⁴)R⁵, ou -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁴;

30 onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila,

cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila, heterocicilalquenila opcionalmente substituída, heterocicilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$,

$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicliclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicliclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterocicliclilalquila heteroarila, heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicliclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicliclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é alquila, alquenila, haloalquila, hidroxialquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]N(R^4)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, onde a arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

5 R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

10 cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

15 R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

20 R^3 é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[NC(O)OR^4]N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

30 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

35 ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

5 cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

10 R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

20 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquênica, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

25 ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

30 7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

35 R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$,

$-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_2R^4$ e $R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
5 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
10 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- 15 2-butil-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-3-(4-aminofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- ter*-butil 3-([4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino)pirrolidina-1-
20 carboxilato;
- (*S*)-*ter*-butil 2-([4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]carbamoil)-
pirrolidina-1-carboxilato;
- ter*-butil 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilcarbamato;
- 2-butil-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 25 2-butil-3-(3-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-3-(4-cloro-3-fluorfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- Trifluormetanossulfonato de 4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil;
- (*S*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-
30 carboxilato;
- (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-
carboxilato;
- ter*-butil 3-(3-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-
carboxilato;
- 35 *ter*-butil 3-([4-[2-(1-metiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil]amino)pirrolidina-1-carboxilato;
- (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-2-

fluorfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*S*)-*N*-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]-*L*-prolinamida;

(*S*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

5 (R)-2-butil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

(*R*)-2-butil-3-{3-fluor-4-[(pirrolidin-3-ilamino)fenil]}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-[3-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-(1-metiletil)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

10 3-(4-clorofenil)-2-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(2-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-cloro-2-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

15 2-butil-3-(4-cloro-3-(trifluormetil)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-isopentil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-clorofenil)-2-(2-ciclopropiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-clorofenil)-7-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(4-clorofenil)-7-fluor-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

20 2-butil-3-(4-clorofenil)-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-butil-7-cloro-3-(4-metoxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil 3-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-

25 carboxilato;

ter-butil 4-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

30 (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-etil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

(*R*)-*ter*-butil 3-{[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)-3-metilfenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;

35 (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-isopentil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

- (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(2-(2-ciclopropiletil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato;
- ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;
- 5 *ter*-butil 3-[[4-(2-butil-7-fluoro-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino}pirrolidina-1-carboxilato;
- (*R*)-*ter*-butil 3-({4-[2-butil-4-oxo-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato;
- 2-butil-3-(4-morfolin-4-ilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 10 2-butil-3-[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona ;
- (*R*)-2-butil-3-(4-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*S*)-2-butil-3-(4-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- Cloridrato de (*R*)-2-butil-3-{4-[tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 15 2-butil-3-[4-(piperidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-3-[4-(piperidin-4-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-3-{4-[piperidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-metil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-etil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 20 (*R*)-2-propil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-7-metil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-7-fluor-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-8-(trifluormetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-3-{2-metil-4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 25 (*R*)-2-isopentil-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-(2-ciclopropiletil)-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-3-(4-[[1-metilpirrolidin-3-il]amino]fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-butil-3-(4-{metil[1-metilpirrolidin-3-il]amino}fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-butil-7-cloro-3-(4-hidroxifenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 30 *ter*-butil (*R*)-3-[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi]pirrolidina-1-carboxilato;
- (*R*)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-iloxi]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- ter*-butil 3-[[4-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil](metil)amino}piperidina-1-carboxilato; e
- 35 2-butil-3-{4-[metil(piperidin-3-il)amino]fenil}-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
 5 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a
 10 partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,
 15 $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

20 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

30 R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é hidrogênio;

35 R^2 é $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída;

ida, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,
 5 $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$,
 $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,
 $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

10 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

20 R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é hidrogênio;

25 R^2 é $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de halo, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$ e $R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$;

30 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- 5 3-(4-clorofenil)-2-[(1-metiletil)amino]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-metoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 3-(4-clorofenil)-2-(1-metiletil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 10 (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-(4-oxo-2-pirrolidin-1-il-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- ter*-butil 3-[[4-(4-oxo-2-(propilamino)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- ter*-butil 3-[[4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- 15 (*R*)-*ter*-butil 3-[[4-{2-[(1-metiletil)amino]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- 2-metoxi-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-pirrolidin-1-il-3-[4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 20 2-(propilamino)-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- (*R*)-2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- ona;
- 2-[(1-metiletil)amino]-3-[4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 2-propoxi-3-(4-clorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- 25 3-(4-clorofenil)-2-(2-metoxietil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;
- ter*-butil 3-[[4-(2-metoxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato;
- (*R*)-*ter*-butil 3-(4-(4-oxo-2-propoxi-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)fenilamino)pirrolidina-1-carboxilato; e
- 30 (*R*)-2-propoxi-3-(4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

- 35 cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_{*p*}R⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_{*t*}R⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_{*t*}N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_{*t*}N(R⁴)R⁵ e

$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é alquila, haloalquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

R^3 é aralquila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é alquila, haloalquila, heterociclilalquila, aralquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

R^3 é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes seleciona-

dos a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

R^3 é piridinila, indolila, ou indolinila, onde a piridinila, indolila e indolinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,

$-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 5 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
 10 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de
 15 que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila ou cicloalquilalquila;

20 R^3 é piridinila, indolila, ou indolinila, onde a piridinila, indolila e indolinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$ e $R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$;

25 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
 30 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

35 17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2-butil-3-(6-cloropiridin-3-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

2-butil-3-(1*H*-indol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

ter-butil 4-(5-(4-oxo-2-butil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato;

2-butil-3-(indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

5 (R)-*ter*-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-2-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato;

ter-butil 3-(5-(2-butil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)indolin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato;

2-butil-3-(1-(pirrolidin-3-il)indolin-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; e

10 2-butil-3-(6-piperazin-1-il)piridin-3-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 1, 2, 3 ou 4;

15 cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo e haloalquila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_{*p*}R⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_{*t*}R⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_{*t*}N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_{*t*}N(R⁴)R⁵ e -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e onde cada *p* é independentemente 0, 1, ou 2 e cada *t* é independentemente 1 ou 2;

20 R² é alquila, haloalquila, aralquila, heterociclilalquila ou heteroarilalquila;

R³ é heteroarilalquila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heteroarilalquila opcionalmente substituída, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-OS(O)₂R⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_{*t*}R⁴, -R⁶-N[S(O)_{*t*}R⁴]₂, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)CN, -R⁶-N(R⁵)C[=NC(O)OR⁴]-N(R⁴)-C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)-R⁷-N(R⁴)R⁵, -R⁶-N=C(OR⁴)R⁵, -R⁶-N=C(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)-R⁶-OR⁵, -R⁶-S(O)_{*p*}R⁴, -R⁶-S(O)_{*t*}N(R⁴)R⁵, onde cada *p* é independentemente 0, 1, ou 2 e cada *t* é independentemente 1 ou 2;

35 cada R⁴ e R⁵ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

5 R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 2, 3 ou 4;

10 dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

25 R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, haloalquila, hidroalquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila, heteroarilalquila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, aralquila, heterociclila, heterociclilalquila, heteroarila e heteroarilalquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$,

$-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
5 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
10 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de
15 que:

n é 2, 3 ou 4;

dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão
diretamente ligados, formam uma arila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e
20 haloalquila;

R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterocicilalquila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila
25 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
30 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
35 hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,

heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

5 cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

10 n é 2, 3 ou 4;

dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam uma arila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e haloalquila;

15 R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterociclilalquila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila
20 opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$,
25 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
30 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma
35 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

n é 2, 3 ou 4;

5 dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão diretamente ligados, formam uma fenila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, halo, e haloalquila;

10 R^2 é alquila, haloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, heterociclilalquila, heteroarilalquila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é fenila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, halo, haloalquila, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_2R^4$ e $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$;

15 cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroalquila, alcoalquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam uma N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta ou uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída.

25 23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

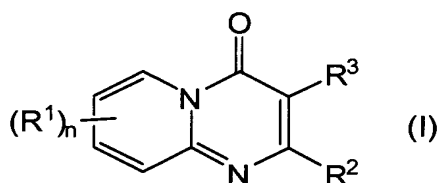
2-butil-3-(4-clorofenil)-4H-pirimido[2,1-a]isoquinolin-4-ona;

(R)-ter-butil

3-[[4-(2-butil-4-oxo-4H-pirimido[2,1-a]isoquinolin-3-il)fenil]amino]pirrolidina-1-carboxilato; e

30 (R)-2-butil-3-{4-[pirrolidin-3-ilamino]fenil}-4H-pirimido[2,1-a]isoquinolin-4-ona.

24. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente

substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$,
 5 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 10 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um
 15 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

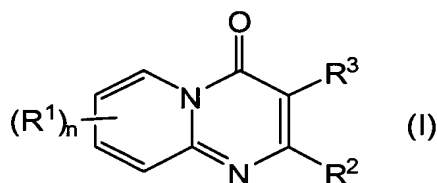
cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear
 20 ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

25. Método, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é direcionado para tratar, prevenir ou melhorar uma doença ou uma condição em um mamífero, selecionada a partir do grupo
 25 que consiste de dor, depressão, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, e doenças psiquiátricas, e combinações dessas, e onde o método compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralqui-

nila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,
 5 $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$,
 35 $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$,

$-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
5 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um
10 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear
15 ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

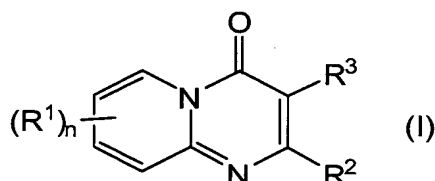
ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste de dor neuropática,
20 dor inflamatória, dor visceral, dor de câncer, dor de quimioterapia, dor de trauma, dor cirúrgica, dor pós-cirúrgica, dor de parto, dor de esforço, bexiga neurogênica, colite ulcerativa, dor crônica, dor persistente, dor periféricamente mediada, dor centralmente mediada, dor de cabeça crônica, dor de enxaqueca, dor de sinusite, dor de cabeça tensionada, dor de membro fantasma, lesão no nervo periférico, e combinações dessas.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste de dor associada com HIV, neuropatia induzida por tratamento de HIV, neuralgia trigeminal, neuralgia pós-herpética, eudinia, sensibilidade ao calor, tosarcoidose, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, dor associada à esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA),
30 neuropatia diabética, neuropatia periférica, artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, aterosclerose, distonia paroxismal, síndromes de miastenia, miotonia, hipertermia maligna, fibrose cística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólise, depressão bipolar, ansiedade, esquizofrenia, doenças relacionadas à toxina de canal de sódio, eritemalgia familiar, eritemalgia primária, dor retal familiar, câncer, epilepsia, ataques tônicos parciais e gerais, síndrome das pernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroproteção sob condições isquêmicas causadas por
35 derrame, glaucoma, ou trauma neural, taquiarritmias, fibrilação atrial e fibrilação ventricular.

28. Método para tratar dor em um mamífero pela inibição de fluxo de íons através

de um canal de sódio dependente de voltagem no mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

5 n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(S)R⁴, -R⁶-C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-C(S)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e -R⁶-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s, se presentes, são como descritos acima;

R² é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-N(R⁴)R⁵, ou -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁴;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo

que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

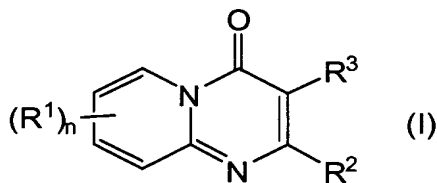
cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

29. Método para diminuir o fluxo de íons através de um canal de sódio dependente de voltagem em uma célula em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende contatar a célula com um composto de fórmula (I):



onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída,

substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$,
 $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$,
 5 $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde
 cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila
 opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
 10 substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
 heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e hetero-
 arilalquila opcionalmente substituída;

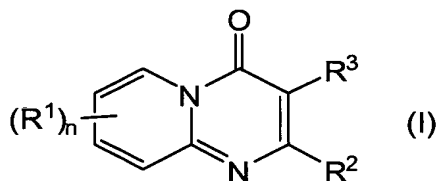
ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um
 N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

15 cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcio-
 nalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substi-
 tuída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear
 ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

20 como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;
 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

30. Método para tratar hipercolesterolemia em um mamífero, **CARACTERIZADO**
 pelo fato de que compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quanti-
 dade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



25 onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidro-
 gênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila,
 cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralqui-
 30 nila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila,
 heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$,
 $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$,
 $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$,

$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independente-
mente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

5 ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles es-
tão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente
substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou hete-
roarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila,
10 cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila,
heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, hetero-
arilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila,
cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aral-
15 quenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila,
heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou
 $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila,
aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, hetero-
20 ciclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada
uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo
que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila,
cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloal-
quilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila
25 opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente
substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída,
heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcio-
nalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente
substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente
30 substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$,
 $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$,
 $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$,
 $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde
35 cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila

opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

5 ou R⁴ e R⁵, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R⁶ é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

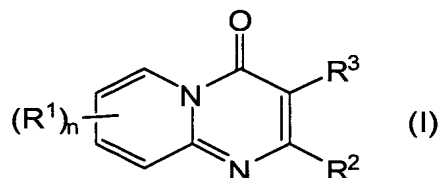
10 R⁷ é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

31. Método para tratar hiperplasia prostática benigna em um mamífero,

15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

20 cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(S)R⁴, -R⁶-C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁶-C(O)OR⁴,
 25 -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-C(S)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e -R⁶-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

30 ou dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou $-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcóxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquilenos linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída,

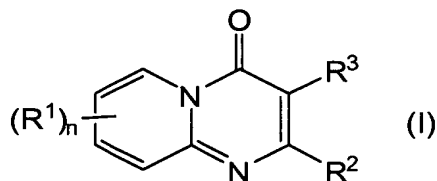
tuída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

5 ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

32. Método para tratar prurido em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

10 n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R^1 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(S)R^4$, $-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, e $-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R^1 adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R^1 's, se presentes, são como descritos acima;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-OR^5$ ou $-R^6-N(R^4)R^5$;

30 R^3 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, $-R^6-N(R^4)R^5$, ou

$-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila, heterociclilalquenila opcionalmente substituída, heterociclilalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterociclilalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

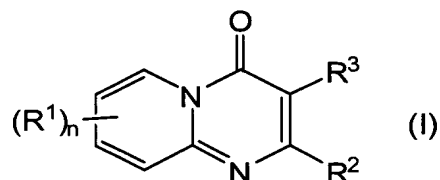
cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquinileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses;

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

33. Método para tratar câncer em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao mamífero em necessidade desse uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I):



onde:

n é 1, 2, 3 ou 4;

cada R¹ é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-CN, -R⁶-NO₂, -R⁶-OR⁵, -R⁶-N(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_pR⁴, -R⁶-C(O)R⁴, -R⁶-C(S)R⁴, -R⁶-C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁶-C(O)OR⁴, -R⁶-OC(O)R⁴, -R⁶-C(S)OR⁴, -R⁶-C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)R⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(S)OR⁴, -R⁶-N(R⁵)C(O)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tR⁴, -R⁶-N(R⁵)S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-S(O)_tN(R⁴)R⁵, -R⁶-N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, e -R⁶-N(R⁵)C(N=C(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

ou dois grupos R¹ adjacentes, juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formam um anel fundido selecionado a partir de cicloalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída, e os outros R¹'s, se presentes, são como descritos acima;

R² é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-OR⁵ ou -R⁶-N(R⁴)R⁵;

R³ é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila, heterociclila, heterociclilalquila, heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, heteroarilalquinila, -R⁶-N(R⁴)R⁵, ou -R⁶-N(R⁴)C(O)OR⁴;

onde a cicloalquila, cicloalquilalquila, cicloalquilalquenila, cicloalquilalquinila, arila, aralquila, aralquenila, aralquinila heterociclila, heterociclilalquila heterociclilalquenila, heterociclilalquinila, heteroarila, heteroarilalquila, heteroarilalquenila, e heteroarilalquinila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila, alquenila, alquinila, halo, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquenila opcionalmente substituída, cicloalquilalquinila opcionalmente substituída, arila

opcionalmente substituída, araquila opcionalmente substituída, aralquenila opcionalmente substituída, aralquinila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicllalquila, heterocicllalquenila opcionalmente substituída, heterocicllalquinila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, heteroarilalquenila opcionalmente substituída, heteroarilalquinila opcionalmente substituída, $-R^6-CN$, $-R^6-NO_2$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-OC(O)R^4$, $-R^6-OS(O)_2R^4$, $-R^6-C(O)R^4$, $-R^6-C(O)OR^4$, $-R^6-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$, $-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$, $-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$, $-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$, $-R^6-N=C(OR^4)R^5$, $-R^6-N=C(R^4)R^5$, $-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$, $-R^6-S(O)_pR^4$, e $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$, onde cada p é independentemente 0, 1, ou 2 e cada t é independentemente 1 ou 2;

cada R^4 e R^5 é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, cicloalquila opcionalmente substituída, cicloalquilalquila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, heterociclila opcionalmente substituída, heterocicllalquila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída e heteroarilalquila opcionalmente substituída;

ou R^4 e R^5 , juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados, formam um N-heterociclila opcionalmente substituída ou uma N-heteroarila opcionalmente substituída;

cada R^6 é uma ligação direta, uma cadeia de alquileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada opcionalmente substituída, ou uma cadeia de alquiniileno linear ou ramificada opcionalmente substituída; e

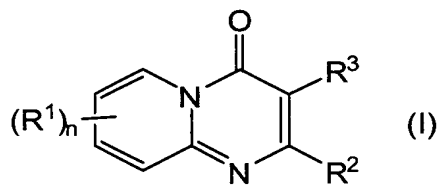
R^7 é uma cadeia de alquileno linear ou ramificada, uma cadeia de alquenileno linear ou ramificada, ou uma cadeia de alquiniileno linear ou ramificada;

como um estereoisômero enantiômero, tautômero desses ou misturas desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato o pró-fármaco desses.

RESUMO

“COMPOSTOS DE PIRIDOPIRIMIDINONA ÚTEIS PARA TRATAR DOENÇAS OU CONDIÇÕES MEDIADAS POR CANAL DE SÓDIO”

Esta invenção é direcionada aos compostos de piridopirimidinona de fórmula (I):



- 5 Onde n, R¹, R² e R³ são definidos aqui, como um estereoisômero, enantiômero, tautômero desses ou misturas desses, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvato ou pró-fármaco desses, úteis para o tratamento e/ou prevenção de doenças ou condições mediadas por canal de sódio, tal como dor.