

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

(21) **PI 0711879-1 A2**

(22) Data de Depósito: 11/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/01/2012
(RPI 2140)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/519
A61P 3/06

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

(30) **Prioridade Unionista:** 23/05/2006 EP 06114438.2

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

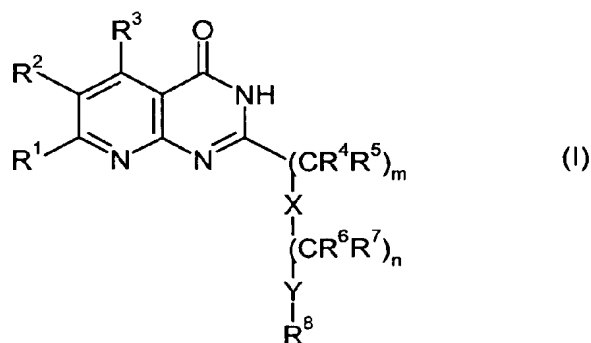
(72) **Inventor(es):** Aurelia Conte, Constantinos Panousis, Fabienne Ricklin, Henrietta Dehmlow, Holger Kuehne, Jens-Uwe Peters, Nicole A. Kratochwil, Robert Narquizian, Stephan Roever, Uwe Grether

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007054570 de 11/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/134986de 29/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR AGONISTAS DE HM74A E USOS DOS COMPOSTOS A invenção relaciona-se com novos derivados de piridopirimidinona da fórmula (I) em que R¹ a R⁸, X, Y, m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os seus sais e ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos são agonistas HM74A e podem ser usados como medicamentos.



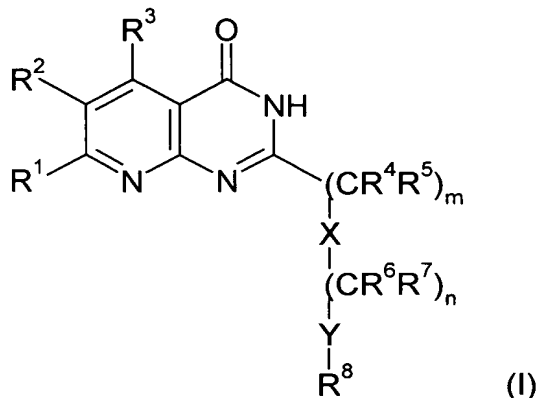


PI0711879-1

1/154

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MO-
DULADAS POR AGONISTAS DE HM74A E USOS DOS COMPOSTOS

A invenção relaciona-se com derivados de
5 piridopirimidinona da fórmula (I)



em que

X é uma ligação simples, O, N(R⁹)C(O), N(R⁹)C(O)O,
OC(O)NR⁹, N(R⁹)C(O)NR¹⁰ ou N(R⁹)SO₂, ou, se m for
10 1, 2 ou 3, X também pode ser C(O)NR⁹;

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

R¹, R² e R³ independentemente uns dos outros são hidro-
gênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila
15 inferior, alcoxila inferior, fluoro alcoxila infe-
rior ou cicloalquila;

R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ independentemente uns dos outros são hi-
drogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoro-
alquila inferior, ou R⁴ e R⁵ são ligados entre si
20 para formarem um anel em conjunto com o átomo de
carbono ao qual eles estão vinculados e -R⁴-R⁵- é
-(CH₂)₂₋₆-, ou R⁶ e R⁷ são ligados em conjunto para

formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^6-R^7-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;

R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse
 5 que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, cicloalquila, fluoro-
 10 cicloalquila, cicloalquila-oxigênio, $C(O)OH$, alcoxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, al-
 15 quila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que
 20 consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alquila inferior;

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

25 m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n \geq 1$;

e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

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

A enfermidade cardíaca das coronárias (CHD) permanece como a principal causa de óbitos nos países do ocidente. Nos Estados Unidos, 13,2 milhões ou 4,85% da população é afetada, com 1,2 milhão de ataques novos ou recorrentes e em torno de 500.000 óbitos por ano (American Heart Association, Statistics para 2001). A enfermidade é influenciada por diversos fatores de risco perfeitamente estabelecidos, tais como idade, sexo, lipídios do sangue, pressão sanguínea, fumo, diabetes e índice de massa corpórea (BMI) como um indicador de peso excessivo e obesidade. O The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III define os níveis de plasma elevados de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (LDL-C $\geq$ 160 mg/dl), e baixos níveis de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (HDL-C $\leq$ 40 mg/dl) como fatores de risco independentes para CHD. Muitos estudos epidemiológicos prováveis indicaram que um nível de HDL-C diminuído é um fator de risco independente significativo para doenças do coração, enquanto que níveis de HDL-C aumentados $\geq$ 60 mg/dl ($\geq$ 1,55 mmol) têm uma função protetora contra a CHD.

O ácido nicotínico (Niacina), uma vitamina

do complexo B, é usado há quase 40 anos como uma droga para diminuição de lipídios com um perfil favorável para todas as classes de lipoproteínas. Numerosos estudos clínicos mostraram os efeitos benéficos da niacina, demonstrando uma redução da doença das artérias coronais e mortalidade global. A niacina é o mais potente agente atualmente disponível para elevar o HDL. Propôs-se que a modalidade principal de ação da niacina é através da inibição da lipólise no tecido adiposo tendo como um resultado a redução dos ácidos gordurosos livres (FFA) no plasma e no fígado e conseqüentemente, a produção diminuída de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), sendo responsável pela redução do colesterol total (TC), triglicérides (TGs), e LDL-C. Devido aos níveis de lipoproteínas ricas em TG diminuídos, ocorre menos modificação das partículas de HDL na ação da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), resultando em um metabolismo diminuído da HDL. Também já foi proposta uma inibição direta da apreensão de partículas de AI-HDL (LPAI-HDL) de lipoproteínas pelo fígado, justificando as propriedades de elevação de HDL total da niacina (Jin et al Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17, 2020-2028).

A niacina também é dotada de propriedades anti-diabéticas, anti-trombóticas e anti-inflamatórias que contribuem para os efeitos cardioprotetores globais. Através de uma variedade mecanismos a niacina reduz a trombose, tais como a redução de lipoproteína

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

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

Os novos compostos da presente invenção

superam os compostos conhecidos na técnica, uma vez que eles ligam-se ao HM74A e ativam o mesmo. Os compostos da presente invenção são seletivos para HM74A pelo que se entende que eles exibem maior afinidade para o HM74A do que para o HM74. Espera-se que os compostos da presente invenção sejam dotados um potencial terapêutico aumentado e exibam efeitos colaterais reduzidos em comparação com o ácido nicotínico. Os compostos da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A. Exemplos de tais enfermidades são níveis de lipídios e colesterol aumentados, particularmente dislipidemia, colesterol de baixo HDL, enfermidades ateroscleróticas, hipertrigliceridemia, trombose, angina de peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, particularmente diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, septicemia, doenças inflamatórias (tais como, por exemplo, colite, pancreatite, colestase/fibrose do fígado, e enfermidades que têm um componente inflamatório tal como por exemplo, doença de Alzheimer ou função cognitiva prejudicada/que pode ser melhorada).

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

Neste relatório, o termo "inferior" é usa-

do com a finalidade de significar um grupo que consiste de um a sete, de preferência de um a quatro átomos de carbono.

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

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

O termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia normal ou ramificada de um a sete átomos de carbono, preferentemente, de um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila e assemelhados.

O termo "fluoro-alquila inferior" refere-se a grupos de alquila inferior que são mono- ou multiplemente substituídos com flúor. Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior compreendem, por exemplo, CFH_2 ,

CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

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

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

O termo "amino", individualmente ou em combinação, significa um grupo amínico primário, secundário ou terciário ligado por meio do átomo de nitrogênio, com o grupo amino secundário carreador de um substituinte de alquila ou cicloalquila e o grupo amino terciário portador de dois substituintes de alquila ou cicloalquila similares ou diferentes formando em conjunto um anel, tal como, por exemplo, $-\text{NH}_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino,

pirrolidin-1-ila ou piperidino e assim por diante, preferentemente amino primário, dimetilamino e dietilamino, e com particularidade dimetilamino.

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

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

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é um alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é um alquila inferior.

O termo "fluoro-alcoxila inferior" refere-se ao grupo R''-O-, em que R'' é fluoro-alquila inferior. Exemplos de grupos de fluoro-alcoxila inferior são, por exemplo, CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O, e CF₂H-CF₂-O.

O termo "arila", individualmente ou em combinação, refere-se ao grupo de fenila ou naftila, preferentemente, o grupo fenila, que pode ser opcional-

mente substituído por de 1 a 5 , preferentemente de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-

5 alcoxila inferior, carboxila, carboxila-alquila inferior, alcoxila inferior-carbonil, alcoxila inferior-carbonil-alquila inferior, $H_2NC(O)$, $(H, alquila inferior)NC(O)$, $(alquila inferior)_2NC(O)$, $H_2NC(O)-alquila inferior$, $(H, alquila inferior)NC(O)-alquila inferior$,

10 $(alquila inferior)_2NC(O)-alquila inferior$, fluoro-alquila inferior, $H_2N-alquila inferior$, $(H, alquila inferior)N-alquila inferior$, $(alquila inferior)_2N-alquila inferior$, alquila inferior- SO_2 , alquila inferior- SO_2O , alquila inferior- SO_2-NH alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$,

15 H_2NSO_2 , $(H, alquila inferior)NSO_2$, $(alquila inferior)_2NSO_2$, ciano, cicloalquila, alcoxila inferior-alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, fluoro-alcoxila inferior-alquila inferior, ciano-alquila inferior, fenila opcionalmente substituído e

20 heteroarila opcionalmente substituído. Outros substituintes possíveis são, por exemplo, hidroxila, amino, NO_2 , dioxo-alquileno inferior (formando, por exemplo, um grupo de benzodioxila), alquilcarbonil-inferior, alquilcarbo-niloxi-inferior, alquilcarbonil-inferior-NH,

25 cicloalquila, fenila e feniloxila. Os substituintes preferidos são compreendidos por halogênio, alquila inferior, cicloalquila e fenila opcionalmente substituído. Além disso, grupos de arila podem ser preferente-

mente substituídos tais como descritos na descrição e nas reivindicações adiante.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel monocíclico aromático de 5 a 6 elementos ou anel bicíclico de 9 a 10 elementos que podem compreender 1, 2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, tais como furila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tienila, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil, pirrolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, tiazolil, isotiazolil, 1,2,3-tiadiazolil, benzoimidazolil, indolil, indazolil, benzoisotiazolil, benzoxazolil, benzoisoxazolil e quinolinil. Os grupos de heteroarila preferidos são compreendidos por piridinila, oxazolila e triazolila, particularmente piridinila. Um grupo de heteroarila pode ter opcionalmente um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em conexão com o termo "arila". Além disso, grupos de heteroarila podem ser preferentemente substituídos tais como descritos no relatório e nas reivindicações mais adiante.

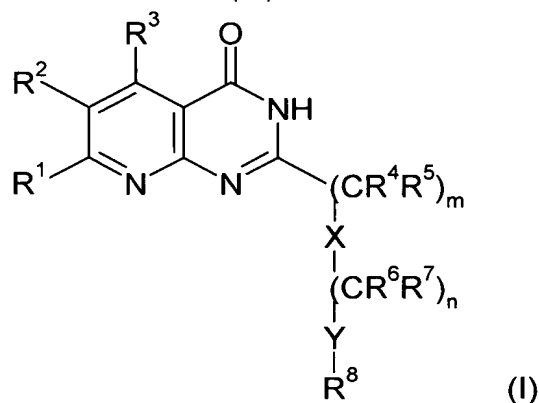
O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange derivados dos compostos da fórmula (I), em que o grupo carboxila foi convertido para um éster. Alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcóxila inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono- ou di-alquila inferior-amino-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazino-alquila inferi-

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

Os compostos da fórmula (I) podem formar sais de adição ácida farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos destes sais farmacêuticamente aceitáveis são sais de compostos da fórmula (I) com ácidos minerais fisiologicamente compatíveis, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso ou ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos, tais como ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido succínico ou ácido salicílico. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a estes sais. Os compostos da fórmula (I) podem ainda formar sais com bases. Exemplos destes sais compreendem sais alcalinos,

alcalino-terrosos e de amônio, tais como, por exemplo, Na-, K-, Ca- e sal de trimetilamônio. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" também se refere a estes sais. São igualmente preferidos os sais obtidos por
5 adição de um ácido.

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



em que

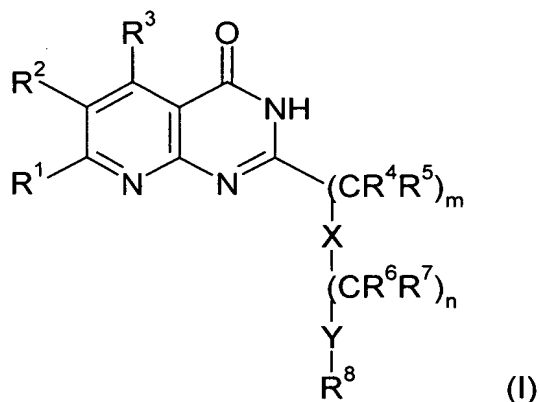
- 10 X é uma ligação simples, O, N(R⁹)C(O), N(R⁹)C(O)O, OC(O)NR⁹, N(R⁹)C(O)NR¹⁰ ou N(R⁹)SO₂, ou, se m for 1, 2 ou 3, X também pode ser C(O)NR⁹;
- Y é uma ligação simples, ou, se n for 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, Y pode ser também O;
- 15 R¹, R² e R³ independentemente uns dos outros são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro alcoxila inferior ou cicloalquila;
- R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ independentemente uns dos outros são hi-
- 20 drogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R⁴ e R⁵ são ligados entre si para formarem um anel em conjunto com o átomo de

- carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^4-R^5-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^6 e R^7 são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^6-R^7-$ é $-(CH_2)_{2-6}-$;
- 5 R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior,
- 10 alcóxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxila inferior, cicloalquila, fluoro-cicloalquila, cicloalquila-oxigênio, $C(O)OH$, alcóxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$,
- 15 NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- SO_2-
- 20 $N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcóxila inferior e fluoro-alquila inferior;
- 25 R^9 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior;
- m é 0, 1, 2 ou 3;
- n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n \geq 1$;

e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Preferidos são os compostos da fórmula (I)



5 em que

X é uma ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, ou, se m for 1, 2 ou 3, X também pode ser $C(O)NR^9$;

Y é uma ligação simples, ou, se n for 1, 3, 4, 5 ou
10 6, Y também pode ser O;

R^1 , R^2 e R^3 independentemente uns dos outros são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou cicloalquila;

15 R^4 , R^5 , R^6 e R^7 independentemente uns dos outros são hidrogênio, flúor, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R^4 e R^5 são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^4-$
20 R^5- é $-(CH_2)_{2-6}-$, ou R^6 e R^7 são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e $-R^6-R^7-$ é

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

R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, cicloalquila, fluoro-cicloalquila, cicloalquila-oxigênio, $C(O)OH$, alcoxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alquila inferior;

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

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n$ é ≥ 1 ;

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (I) são individualmente preferidos e os seus sais fisiologicamente a-

ceitáveis são individualmente preferidos e os seus ésteres farmacêuticamente aceitáveis são individualmente preferidos, com os compostos da fórmula (I) sendo particularmente preferidos.

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

Compostos preferidos da fórmula (I) são
 10 aqueles, em que
 X é uma ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, ou, se m for 1, 2 ou 3, X também pode ser $C(O)NR^9$;
 Y é uma ligação simples, ou, se n for 1, 3, 4, 5 ou
 15 6, Y também pode ser O;
 em que R^9 e R^{10} são tais como definidos anteriormente.

Preferentemente, X é uma ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, ou, se m for 1, 2 ou 3, X também pode ser $C(O)NR^9$, em que
 20 R^9 e R^{10} são tais como definidos anteriormente. Preferentemente, Y é uma ligação simples, ou, se n for 1, 3, 4, 5 ou 6, Y também pode ser O.

Compostos preferidos da fórmula (I) como descrita anteriormente são aqueles em que X é uma ligação
 25 ção simples, O, $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, e R^9 e R^{10} são como definidos anteriormente. Preferentemente, X é uma ligação simples, O, $N(R^9)C(O)$ ou $N(R^9)C(O)O$, e R^9 é tal como definido anteriormente.

Além disso, prefere-se que X seja $N(R^9)SO_2$, em que R^9 é tal como definido anteriormente. Com maior preferência, Y é uma ligação simples. Também com maior preferência, Y é O. Cada um dos grupos fornecidos anteriormente para X e Y respectivamente constitui uma concretização preferida. Os grupos X tais como indicados anteriormente são ligados ao grupo $(CR^4R^5)_m$ no seu lado esquerdo e ao grupo $(CR^6R^7)_n$ no seu lado direito.

Outra concretização preferida da presente invenção é relacionada com compostos da fórmula (I), em que R^1 , R^2 e R^3 independentemente uns dos outros são hidrogênio, halogênio, alquila inferior ou cicloalquila, preferentemente hidrogênio, halogênio ou alquila inferior. preferentemente, R^1 é hidrogênio, metila ou fluoro, com maior preferência hidrogênio ou metila. Preferentemente, R^2 é hidrogênio, metila, etila, butila, fluoro, cloro ou bromo, com maior preferência hidrogênio, metila ou bromo. Preferentemente, R^3 é hidrogênio.

Outros compostos preferidos da presente invenção são aqueles em que R^4 , R^5 , R^6 e R^7 independentemente uns dos outros são hidrogênio ou alquila inferior. Preferentemente, R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são hidrogênio. Nos casos em que m ou n são maiores do que 1, ocorrem mais do que um R^4 , R^5 , R^6 ou R^7 . Nestes casos, o R^4 , R^5 , R^6 ou R^7 individual pode ser igual ou diferente. Por exemplo, se m for 3 e R^4 e R^5 forem hidrogênio ou alquila inferior, o grupo $-(CR^4R^5)_3-$ pode ser, por exem-

plo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Além disso, nos casos em que m ou n são maiores do que 1, é preferido que somente um R^4 e R^5 ou R^6 e R^7 sejam ligados entre si para formarem um cicloalquila.

5 Em outra concretização preferida da presente invenção, R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, 10 or, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou fenila que é opcionalmente substituído com halogênio. Preferentemente, R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de 15 halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior ou fluoro-alquila inferior. Preferentemente, R^8 é fenila ou naftila, fenila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio ou 20 alcoxila inferior. Com maior preferência, R^8 é fenila, 4-fluoro-fenila, 3-cloro-fenila, 2-metoxi-fenila, 2-cloro-fenila, 2-fluoro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila. Outros compostos preferidos são aqueles em que R^8 é 3-cloro-4-fluoro-fenila, 25 ridos são aqueles em que R^8 é 3-cloro-4-fluoro-fenila, 2,5-difluoro-fenila ou 5-metil-2-fenil-oxazol-4-ila.

Prefere-se que m seja 0 ou 1. Além disso, prefere-se que n seja 0, 1, 2, 3 ou 4. Cada um dos va-

lores individuais dados anteriormente para m e n, respectivamente, constitui individualmente uma concretização preferida da presente invenção, também em combinação com qualquer uma das outras concretizações preferidas. São igualmente preferidos os compostos em que R⁹ e R¹⁰ são hidrogênio.

Em particular, compostos preferidos são os compostos da fórmula (I) descritos nos exemplos como compostos individuais, da mesma forma que os sais farmacologicamente aceitáveis, bem como os seus ésteres farmacologicamente aceitáveis. Substituintes preferidos são aqueles dos exemplos específicos apresentados em seguida.

Compostos da fórmula (I) preferidos são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

2-Benziloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-Fenoximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(5-Fenil-pentil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Metoxi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Etil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Fluoro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

2-Fenetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
5 4-ona,
2-[4-(4-Cloro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(6-Fenil-hexil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
10 4-ona,
2-(2-Metoxi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-p-Toliloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(2-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
15 ona,
2-(2,3-Dimetil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(Naftalen-1-iloximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
20 2-(4-Cloro-2-metil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
6-Metil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-

4-fenil-butiramida,
 6-Bromo-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 6-Bromo-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(4-Metoksi-fenil)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-Fenil-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Fenil-butoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 2-[4-(4-Metoksi-fenil)-butoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-Piridin-3-ila-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 4-ona,
 2-(2-Fenoksi-etoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 15 2-[2-(Naftalen-2-ilaoxi)-etoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-Fenoksi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-Fenetiloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 20 d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(3,4-Difluoro-fenoksi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(4-Metoksi-fenoksi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 25 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-butil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,

- 2-[5-(4-Cloro-fenil)-pentil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 5 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(2-p-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(4-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 10 d]pirimidin-4-ona,
- 2-(2-Benziloxi-etil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(4'-Fluoro-bifenil-4-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(4-m-Tolil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 15 2-(1-Metil-4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(Naftalen-2-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 1-Benzil-3-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-urea,
- 20 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(4-Iodo-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 25 d]pirimidin-4-ona,
- 2-(3-p-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(2-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-

- d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-o-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-7-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 5 2-Cloro-benzil ester de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 2-[3-(3-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 2-(3-m-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 15 2-(2-o-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 20 2-Fenetiloxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(3,4-Dicloro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 25 2-(2,4-Difluoro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

2-(5-Fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(6-Fenil-hexiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 5 2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona, e
 Éster benzílico de ácido (6-metil-4-oxo-3,4-diidro-
 10 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

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

15 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 4-ona,
 2-(2-Metoxi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-(Naftalen-1-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 20 ona,
 6-Metil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 Éster benzílico de ácido (4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 25 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 3-fenil-propionamida,
 2-[2-(Naftalen-2-ilaoxi)-etoxi]-3H-pirido[2,3-

- d]pirimidin-4-ona,
 2-(3-Fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 5 2-(Naftalen-2-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-7-metil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(3,4-Dicloro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 10 ona,
 2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona, e
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 15 e seus sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis.

- Outros compostos preferidos tais como de-
 finidos anteriormente são aqueles selecionados a partir
 do grupo que consiste de
 6-Cloro-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 20 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 25 6-Cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-

pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(4-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 3-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,
 2-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-(3-Cloro-fenoxi)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 15 d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 2-(pyridin-2-ilaoxi)-acetamida,
 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 20 2-[2-(3-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 25 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 N-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-
 ilmetil)-3-fenil-propionamida,
 7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3H-

pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 5-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-(3-fenossi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 5 4-ona,
 7-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(2-Cloro-fenossi)-propoxi]-5-metil-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 10 7-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 3-(2-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 15 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 3-(3-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 20 6-Cloro-2-[2-(2-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-
 25 d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

- ona,
- 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 3-(4-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
- 5 (6-Fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico acid benzil ester,
- 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 10 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-m-tolil-propionamida,
- 7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 3-(3-Metoxi-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
- 15 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 20 (6-Cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico acid benzil ester,
- Éster benzílico de ácido (7-cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
- Éster benzílico de ácido (7-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
- 25 6-Cloro-2-(2-naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-

pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-4-ona,
 6-Butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 6-Ciclopropil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 (4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfônico, e
 (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 15 amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-etanossulfônico,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Outros compostos particularmente preferi-
 dos tais como definidos anteriormente são aqueles sele-
 cionados a partir do grupo que consiste de

20 6-Cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 25 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,

6-Cloro-2-(3-fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

Éster benzílico de ácido (6-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,

5 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

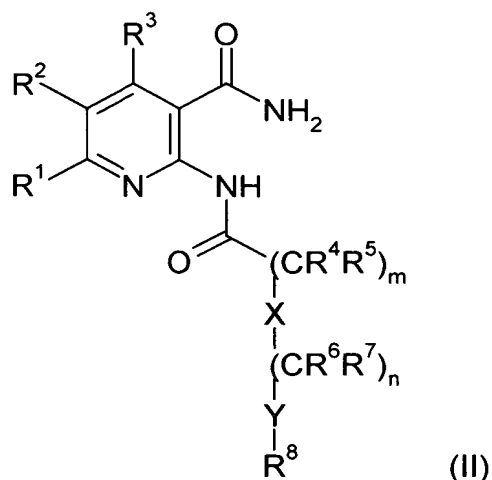
2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

6-Butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
10 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona, e

(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfônico, e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Será apreciado que os compostos da fórmula
15 geral (I) de acordo com esta invenção podem ser derivados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*.

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



via uma condensação intra-molecular para o composto da
 formula (I), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m , n ,
 X e Y são tais como definidos em qualquer uma das rei-
 5 vindicações 1 - 19.

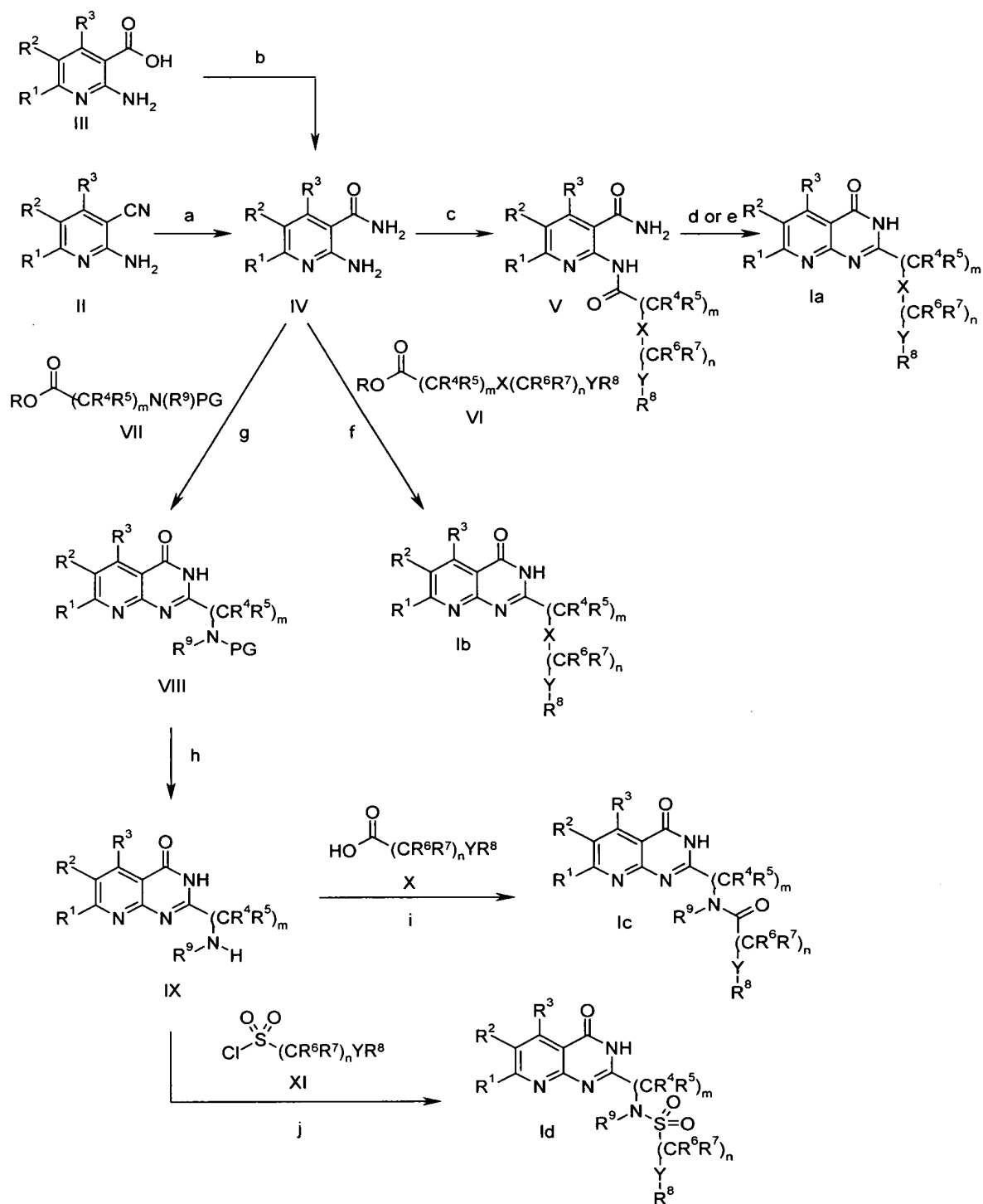
A conversão do composto da fórmula (II)
 para o composto da fórmula (I) via uma condensação in-
 tra-molecular pode ser realizada convenientemente por
 meio de métodos conhecidos daqueles versados na técni-
 10 ca, por exemplo, com 2-alcaloilamino-nicotinamidas (V),
 por exemplo, sob condições básicas utilizando-se bases
 tais como carbonato de sódio, potássio ou cézio ou hi-
 dróxido de sódio ou potássio em solventes tais como e-
 tanol, metanol, água ou as suas misturas sob temperatu-
 15 ras elevadas até refluxo, para proporcionar os compos-
 tos da fórmula (I). Alternativamente, poderá ser em-
 pregada uma ciclização ácida na presença de um ácido *p*-
 toluenossulfônico em um solvente tal como tolueno sob
 temperaturas elevadas até refluxo.

20 A presente invenção também se refere aos

compostos da formula (I) tais como definidos anteriormente, quando preparados por um processo tal como descrito anteriormente.

Os compostos da fórmula (I), que constituem o objeto desta invenção, podem ser manufaturados tal como se encontra salientado nos Esquemas A-C, por meio dos métodos tais como se encontram expostos nos exemplos ou por meio de métodos análogos. A não ser que de outro modo indicado, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, Y, m e n são tais como se encontram descritos anteriormente. Os materiais de partida são seja encontrados disponíveis comercialmente, descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos que são amplamente conhecidos na técnica. Em alguns casos, as sínteses requerem ácidos carboxílicos como materiais de partida, que podem ser preparados conforme salientado nos Esquemas E-H.

Esquema A



3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ia) com uma cadeia lateral de alquila (para m=1-3 ou para m=0 e X= ligação simples) podem ser preparados por meio de

5 vários métodos. Um método encontra-se delineado no es-

quema A. Os materiais de partida 2-amino-3-ciano-
piridinas (II) ou ácidos 2-amino-nicotínicos (III) são
ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos
na literatura ou podem ser preparados por métodos am-
plamente conhecidos daqueles versados na técnica. As
2-amino-nicotinamidas (IV) podem ser preparadas a par-
tir de 2-amino-nicotinonitrilas (II) por uma etapa de
hidrólise, por exemplo, com uma fonte de íons de hidró-
xido, tal como hidróxido de sódio ou potássio, e um ca-
talisador, tal como H_2O_2 , em um solvente adequado, tal
como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevadas
(etapa a). Alternativamente, as 2-amino-nicotinamidas
(IV) poderão ser preparadas a partir dos correspon-
dentes ácidos 2-amino-nicotínicos (III) por conversão para
os correspondentes cloretos ácidos com tionilcloreto ou
oxalilcloreto em solventes tais como tolueno ou CH_2Cl_2
preferentemente sob condições de refluxo e tratamento
subseqüente dos cloretos ácidos com NH_4OH em solventes
tais como THF (etapa b). As 2-amino-nicotinamidas (IV)
podem ser então levadas a reagir com um ácido carboxó-
lico adequadamente ativado, por exemplo, com um cloreto
de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico,
em um solvente adequado, tal como THF, DMF ou CH_2Cl_2
opcionalmente na presença de uma base, tal como piridi-
na, DMAP, base de Huenig, trietilamina, Na_2CO_3 ou hi-
dróxido de amônio para proporcionar 2-alcaloilamino-
nicotinamidas (V) que podem ser isoladas depois de um
desenvolvimento usual que inclui uma etapa de purifica-

ção, tal como cromatografia de coluna (etapa c). Ácidos carboxílicos ativados são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica (por exemplo, RCOCl :
 5 1. RCO_2H , CH_2Cl_2 , $(\text{ClCO})_2$, DMF, rt; ou 2. RCO_2H , cloreto de tionila, refluxo, com $\text{R} = (\text{CR}^4\text{R}^5)_m\text{X}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{YR}^8$). Em uma etapa final **d**, uma condensação intramolecular poderá ser realizada com 2-alcanoilamino-nicotinamidas (V),
 10 por exemplo, sob condições básicas, utilizando-se bases, tais como carbonato de sódio, potássio ou cézio ou hidróxido de sódio ou potássio em solventes, como etanol, metanol, água ou as suas misturas sob temperaturas elevadas até refluxo, para proporcionar 3H-pirido[2,3-
 15 d]pirimidin-4-onas (Ia) (etapa d). Alternativamente, pode ser empregada uma ciclização ácida na presença de ácido *p*-tolueno-sulfônico em um solvente, tal como tolueno, sob temperaturas elevadas até refluxo (etapa e).

3H-Pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ib) com
 20 uma cadeia lateral de éter ($m \neq 0$ e $\text{X} = \text{O}$) podem ser preparados por reação de 2-amino-nicotinamidas (IV) com um éster de ácido carboxílico (VI) (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou outro grupo de proteção adequado, tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups
 25 in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) na presença de uma base, por exemplo, por tratamento de um éster metílico (VI) ($\text{R} = \text{Me}$) com LiHMDS (hexametildissilazida de lítio) em THF

sob temperatura ambiente (etapa f). Os ésteres (VI) são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura, podem ser preparados por métodos descritos nos esquemas E)-H) (por exemplo, via esterificações dos ácidos carboxílicos (III) no esquema E) ou ácidos carboxílicos (V) no esquema F) por métodos conhecidos na técnica, compostos (IV) no esquema G) ou compostos (III) no esquema H)) ou por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

10 Aminas protegidas (VIII) ($m \neq 0$, R^9 é seja um resíduo tal como descrito anteriormente exceto para H ou um grupo de proteção) podem ser preparadas a partir de 2-amino-nicotinamidas (IV) e ésteres de ácido carboxílico (VII) em estreita analogia com os compostos
15 (Ib) (etapa g). Alternativamente, pode fazer-se reagir cloretos de ácidos análogos $ClC(O)(CR^4R^5)_mN(R^9)PG$ com 2-amino-nicotinamidas (IV) conforme descrito nas etapas c)-e) para formar compostos (VIII). A remoção do(s) grupo(s) de proteção amínicos proporciona aminas (IX)
20 (R^9 tais como descritas anteriormente) (etapa h). Métodos para a proteção e desproteção de aminas são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica e encontram-se descritos na literatura, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene
25 and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y. Por exemplo, pode-se fazer reagir cloreto de glicil ftalila com um 2-amino-nicotinamida (IV) na presença de uma base, tal como piridina, em um solvente, tal como diclorome-

tano, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente e tratamento subsequente a temperaturas elevadas em um solvente tal como DMF na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina para

5 formar produtos de ciclização (VIII) com R⁹ e PG em conjunto formando uma ftalimida. A remoção do grupo de proteção de ftaloila pode ser conseguida, por exemplo, por tratamento com hidrazina em um solvente tal como etanol, preferentemente sob temperaturas elevadas para

10 formar uma amina primária (IX) (R⁹ = H). Ésteres (VII) e correspondentes cloretos ácidos ClC(O)(CR⁴R⁵)_mN(R⁹)PG são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

15 As aminas (IX) podem ser condensadas com ácidos carboxílicos adequadamente ativados (X) para formarem produtos finais (Ic) (m ≠ 0) (etapa i). Os ácidos carboxílicos ativados são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. (Por exemplo, cloretos de ácido carboxílico: 1. ácido carboxílico, CH₂Cl₂, (Cl-CO)₂, DMF, rt; ou 2. ácido carboxílico, cloreto de tio-

20 nila, refluxo). Alternativamente, ácidos carboxílicos (X) podem ser ativados *in situ* e transformados nos produtos finais (Ic) utilizando-se, por exemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida-cloridrato, TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-ila)-

N,N,N',N'-tetrametilurônio) ou BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilaoxitris(dimetilamino)fos-fônio) na presença de uma base, tal como etil-diisopropil-amina, trietilamina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzotriazol) em solventes, tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana sob temperaturas situadas entre 0°C e a temperatura ambiente. A condensação de aminas (IX) com cloretos de ácido sulfônico (XI) proporciona os produtos finais (Id) ($m \neq 0$) (etapa j). A formação de amida sulfônica pode ser realizada seguindo-se métodos que se encontram descritos na literatura, por exemplo, fazer reagir a amina (IX) com cloreto de ácido sulfônico (XI) na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina em um solvente tal como diclorometano, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Cloretos de ácido sulfônico podem ser ou encontrados disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Alternativamente, as aminas (IX) podem ser levadas a reagir com isocianuretos para formarem produtos finais (I) com $X = \text{NHC(O)NH}$ como descrito na etapa g do esquema B ou com cloroformatos para formarem os produtos finais (I) com $X = \text{NHC(O)O}$ tal como descrito na etapa h do esquema B.

Se um dos materiais de partida, compostos of fórmula (IV), o ácido carboxílico ativado usado para

formar compostos (V), ésteres (VI), ésteres (VII), ácidos carboxílico (X) ou cloretos de ácido sulfônico (XI) contém um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou são reativos sob as condições de reação de uma ou mais etapas de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes dos métodos de aplicação de etapa crítica amplamente conhecidos na técnica anterior. Tais grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da síntese utilizando-se métodos padrão que se encontram descritos na literatura.

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

Esquema B



Outro método para se obterem 2-alkuil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (I) (para $m=1-3$ ou para $m=0$ e $X=$ ligação simples) utilizando-se 2-amino-nicotinonitrilas (II) como materiais de partida encontra-se exposto no Esquema B: 2-amino-nicotinonitrilas (II) são levados a reagir com um ácido carboxílico adequadamente ativado, por exemplo, com um cloreto de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico, em um solvente adequado, tal como THF, DMF ou CH_2Cl_2 opcionalmente na presença de uma base tal como piridina, DMAP, base de Huenig, trietilamina, Na_2CO_3 ou hidróxido de amônio para proporcionar 2-amino-3-ciano-piridinas *N*-aciladas (III) depois de desenvolvimento e purificação usuais (etapa a). Em some casos, as correspondentes 2-amino-3-ciano-piridinas *N,N*-diaciladas (IV) também podem ser isoladas. 2-Alquil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (I) podem ser obtidas a partir de III por meio de uma hidrolise da funcionalidade de nitrila com uma condensação intramolecular subsequente (etapa b). Esta reação pode ser realizada por tratamento de III com uma fonte de íons de hidróxido, tal como hidróxido de sódio ou potássio ou carbonato de potássio, e um catalisador, tal como H_2O_2 , em um solvente adequado, tal como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevadas. 2-Amino-3-ciano-piridinas *N,N*-diaciladas (IV) podem ser convertidas para as piridinas monoaciladas (III), por exemplo, mediante utilização de carbonato de cálcio aquoso tal como se encontra descri-

to na literatura (vide, por exemplo, B. Abarca et al. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7041-7048) (etapa c). Alternativamente, 2-alkil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (I) poderão ser preparadas a partir das 2-amino-3-ciano-piridinas *N,N*-diaciladas (IV) em uma sequência de um
5 vaso, por uma mono-hidrólise seletiva seguida por uma hidrolisação da funcionalida nitrila com uma ciclização intramolecular subsequente utilizando-se hidróxido de sódio ou potássio ou carbonato de potássio, e um cata-
10 lisador, tal como H₂O₂, em um solvente adequado, tal como água, metanol ou etanol sob temperaturas elevadas (etapa d).

Nos casos em que as 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (V) ou (VI) são isoladas depois da
15 ciclização, os compostos podem ser ainda modificados, opcionalmente utilizando-se um ou mais grupos de proteção que podem ser removidos em um momento apropriado da síntese (etapas e-k). Outras modificações dos derivados (V) envolvem a desproteção da metade amínica para
20 proporcionar 2-aminoalkila-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (VII). O grupo de proteção é removido sob condições de reação na dependência da natureza do grupo de proteção (etapa e). Por exemplo, um carbamato benzílico pode ser removido sob condições ácidas, por exemplo,
25 mediante tratamento com HBr / AcOH proporcionar aminas (VII) como sais, que podem servir como blocos de construção para outras modificações. No caso de um grupo de proteção BOC, a clivagem pode ser realizada por tra-

tamento wit TFA i CH_2Cl_2 . O VII pode ser transformado com um ácido carboxílico adequadamente ativado, por exemplo, um ácido carboxílico ativado *in situ* por um agente de ativação, tal como EDCI, opcionalmente na presença de HOBt e uma base tal como base de Huenig, NEt_3 , NMM em CH_2Cl_2 , DMF, DMA ou dioxana, para 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ia), que podem ser obtidas a partir da mistura de reação por um desenvolvimento convencional (etapa f). De forma assemelhada, 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ib) podem ser obtidas por reação de VII com um isocianureto em solventes, tais como piridina, diclorometano sob temperaturas ambiente até condições de refluxo (etapa g) seguidas por um desenvolvimento e purificação convencionais. 3H-Pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Ic) podem ser obtidas a partir de VII (etapa h) por tratamento com um cloroformato e uma base, tal como trietilamina, NMM ou base de Huenig, em um solvente, tal como diclorometano, seguido por um desenvolvimento e purificação convencionais. Alternativamente, aminas (VII) podem ser condensadas com cloretos de ácido sulfônico $\text{ClSO}_2(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{YR}^8$ para proporcionarem 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) com $\text{X} = \text{N}(\text{R}^9)\text{SO}_2$ conforme descrito na etapa j do esquema A. Cloretos de ácido sulfônico $\text{ClSO}_2(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{YR}^8$ são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Formação de amida sulfona pode ser realizada seguindo-

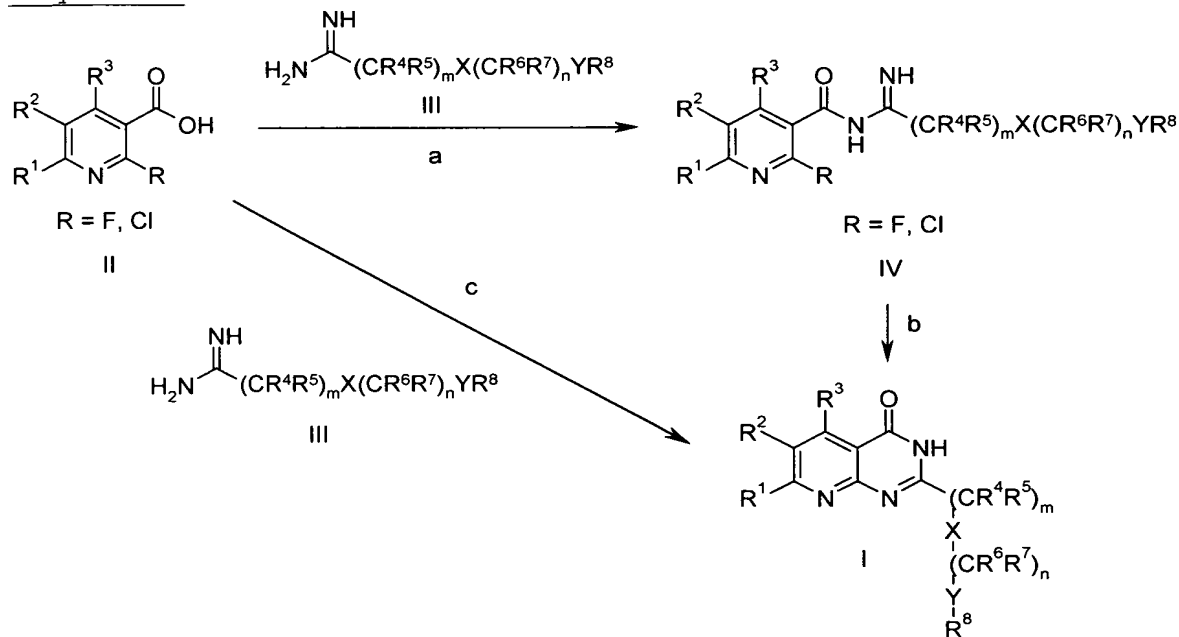
se métodos que se encontram descritos na literatura, por exemplo, fazendo-se reagir a amina (VII) com cloreto de ácido sulfônico $\text{ClSO}_2(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{YR}^8$ na presença de uma base tal como etil-diisopropil-amina em um solvente tal como diclorometano, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Se o 2-substituente for apropriadamente funcionalizado com um motivo de acetileno terminal como nos derivados (VI), reações de Sonogashira podem ser realizadas de acordo com procedimentos descritos na literatura com reagents aromáticos halogenados, tais como iodoarenos, bromoarenos ou cloroarenos ou com triflatos aromáticos (etapa i). As condições da reação de Sonogashira deverão envolver um catalisador de paládio e um catalisador de cobre, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuI}$ ou $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$, e uma base, por exemplo, uma amina, tal como trietilamina ou piperidina, que também pode servir como um solvente; alternativamente poderá ser utilizado um solvente tal como THF. Depois de um desenvolvimento e purificação convencionais, obtém-se um composto acetilênico (VIII). Este poderá ser ainda transformado (etapa k), por meio de uma redução da ligação acetilênica sob uma atmosfera de hidrogênio, com um catalisador tal como paládio em carvão vegetal em um solvente, tal como etanol, para proporcionar 3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (Id).

Se um dos materiais de partida, compostos de fórmula (II) ou os substituintes introduzidos nas

etapas g, h, f ou i contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou que são reativos sob as condições de reação, grupos de proteção (PG) apropriados (tais como descritos, por exemplo, em "Protective
5 Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes da etapa crítica, aplicando-se métodos amplamente conhecidos na técnica. Estes grupos de proteção podem ser removidos em um estágio posterior da síntese mediante utilização de métodos padrão que se en-
10 contram descritos na literatura.

Se compostos (III) ou (IV) e/ou os substituintes introduzidos nas etapas g, h, f ou i contiverem centros quirais, pirido pirimidinas (I), (Ia), (Ib),
15 (Ic) ou (Id) podem ser obtidas como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos podem, por exemplo, ser separados em seus antípodas via sais diastereoméricos por cristalização com
20 ácidos opticamente puros ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral.

Esquema C



3H-Pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) (para m=1-3 ou para m=0 e X= ligação simples) podem ser sintetizadas partindo-se de ácidos 2-fluoro-nicotínicos (II) ou de ácidos 2-cloro-nicotínicos (II) tal como estabelecido no esquema C: ácidos carboxílicos (II) podem ser condensados - depois de ativação adequada - com amidinas (III) ou os correspondentes sais de amidina para proporcionar acilamidinas (IV) sob condições de reação amplamente conhecidas tal como será apreciado por aqueles versados na técnica (etapa a). se o ácido carboxílico ativado for, por exemplo, um cloreto de ácido carboxílico, brometo ou anidrido carboxílico, a reação pode ser realizada em um solvente, tal como diclorometano, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, etil-diisopropil-amina ou N-etilmorfolina sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente.

Ácidos carboxílicos ativados são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritos na literatura ou podem ser preparados por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. (por exemplo, cloretos de ácido carboxílico: 1. ácido carboxílico, CH_2Cl_2 , $(\text{ClCO})_2$, DMF, rt; ou 2. ácido carboxílico, cloreto de tionila, refluxo). Alternativamente, ácidos carboxílicos (II) podem ser ativados *in situ* e transformados em acilamidinas (IV) utilizando-se, por exemplo, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimidacloidrato, TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio) ou BOP (benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato na presença de uma base, tal como etil-diisopropilamina, trietilamina, N-metilmorfolina opcionalmente na presença de 4-dimetilamino-piridina ou HOBt (1-hidroxibenzo-triazol) em solventes tais como diclorometano, DMF, DMA ou dioxana, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Amidinas (I-II) ou seus sais correspondentes são ou disponíveis comercialmente, encontram-se descritas na literatura, ou podem ser sintetizadas por meio de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica. Por exemplo, compostos (III) podem ser sintetizados mediante tratamento dos correspondentes ésteres de ácido carboxílico (por exemplo, compostos (IV) no esquema G) ou compostos (III) no esquema H) ou esters que podem ser sintetizados via esterificações de ácidos carboxílicos (III) no

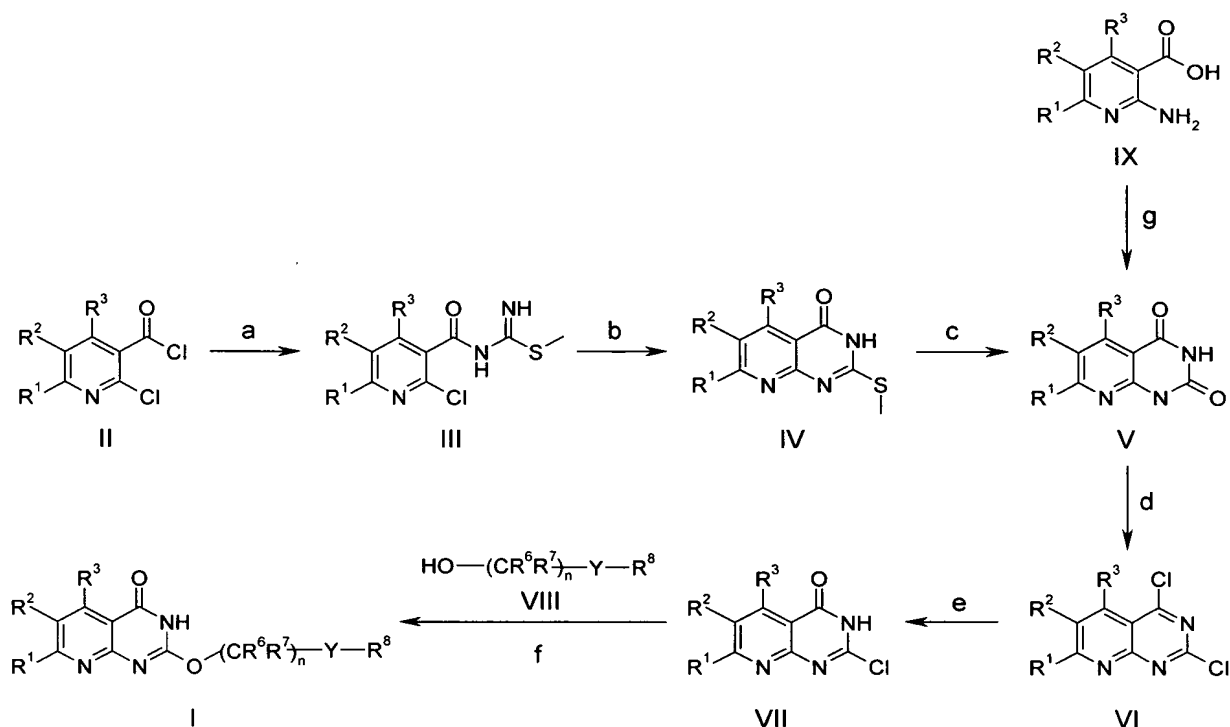
esquema E) ou ácidos carboxílicos (V) no esquema F por meio de métodos conhecidos na técnica) com trimetilalúminio e cloreto de amônio em um solvente tal como tolueno, preferentemente sob temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente. Ciclização de acilamidinas (IV) para 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas (I), por exemplo, pode ser conseguida mediante tratamento com uma base tal como *terc*-butilato de potássio ou carbonato de potássio em um solvente tal como DMSO ou DMF sob temperaturas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente (etapa b). Nos casos onde são usados ácidos 2-fluoronicotínicos (II) (R = F) como materiais de partida, ácidos carboxílicos ativados e amidinas (III) proporcionam diretamente os produtos finais (I) sem isoplamento prévio de acil amidinas (IV) (etapa c). Preferentemente, estas reações são formadas por tratamento de cloretos de ácido carboxílico 2-fluoro substituídos e amidinas (III) na presença de uma base tal como *N,N*-diisopropil etil amina em um solvente tal como acetonitrila sob temperaturas entre temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

Se um dos materiais de partida, compostos da fórmula (II) ou (III) contiver um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou são reativos sob as condições de reação, grupos de reação apropriados (PG) (tais como descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) podem ser introduzi-

dos antes da etapa crítica que aplica métodos amplamente conhecidos na técnica. Estes grupos de proteção podem ser removidos em um estágio posterior da síntese utilizando-se métodos padrão que se encontram descritos na literatura. Opcionalmente, 3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-onas carreadoras de um grupo de proteção podem ser ainda elaboradas depois de ciclização (etapa b ou c) para os produtos finais conforme descrito nos esquemas A and B.

Se os compostos (II) ou (III) contiverem centros quirais, pirido pirimidinonas (I) podem ser obtidas como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos, por exemplo, podem ser separados em seus antípodas via sais diastereoméricos por cristalização com ácidos opticamente puros ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral.

Esquema D



2-Alcoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas

I (para $m=0$, $X=O$) podem ser preparados tal como salientado no Esquema D: cloretos de ácido 2-cloronicotínico (II) podem ser preparados a partir dos correspondentes ácidos 2-cloronicotínicos, que são comercialmente conhecidos ou podem ser preparados por aqueles versados na técnica. A reação de cloretos ácidos (II) com 2-metil-isotiouréia em um solvente tal como clorofórmio e na presença de uma base tal como piridina sob uma temperatura entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente proporciona acil pseudotiouréias (III) (etapa a). A ciclização dos compostos (III) em um solvente tal como, por exemplo, DMF em uma faixa de temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente proporciona derivados de pirimidina (IV) (etapa

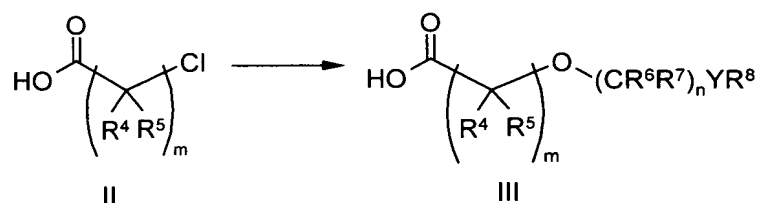
pa b). O tratamento de compostos (IV) com ácido aquoso, por exemplo, com ácido clorídrico preferentemente sob temperaturas elevadas, conduz à formação de 2,4-dioxo pirimidinas (V) (etapa c). Alternativamente, os
5 compostos (V) podem ser preparados a partir de ácidos 2-amino-nicotínicos substituídos (IX) e uréia tais como se encontram descritos na literatura (compare-se, por exemplo, Sanmartin et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2031-2044; etapa g). Ácidos 2-amino-nicotínicos substituídos (IX) são comerciais, conhecidos na literatura
10 ou podem ser preparados por aquele versado na técnica. A conversão de 2,4-dioxo pirimidinas (V) nas correspondentes 2,4-dicloro pirimidines (VI) pode ser, por exemplo, conseguida via tratamento com oxicloreto fosforoso, preferentemente sob condições de refluxo (etapa d).
15 Deslocamento seletivo do átomo 4-cloro dos compostos (VI), por exemplo, utilizando-se hidróxido de sódio aquoso sob temperatura ambiente, conduz a 2-cloro-4-oxi pirimidinas (VII) (etapa e). Os compostos (VII) podem
20 ser levados a reagir com álcoois (VIII) para proporcionarem os compostos finais (I) (etapa f). Esta reação pode ser realizada na presença de uma base não-nucleófila adequada, tal como KOtBu em solventes tais como DMSO, sob temperaturas situadas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvent, utilizando-se opcionalmente um forno de microondas. As 2-alcoxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-onas (I) podem ser
25 então isoladas a partir da mistura de reação, por exem-

plo, por HPLC.

Se um dos materiais de partida, compostos da fórmula (II) ou (IX) ou álcoois (VIII) contiverem um ou mais grupos funcionais que não são estáveis ou são reativos sob as condições de reação de uma ou mais das etapas de reação, grupos de proteção apropriados (PG) (tais como se encontram descritos, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) podem ser introduzidos antes dos métodos de aplicação de etapa crítica amplamente conhecidos na técnica. Estes grupos de proteção podem ser removidos em uma etapa posterior da síntese, utilizando-se métodos padrão que se encontram descritos na literatura.

Se os compostos (II) ou (IX) e/ou os álcoois (VIII) contiverem centros quirais, pirido pirimidonas (I) podem ser obtidas como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Os compostos racêmicos podem, por exemplo, ser separados nos seus antípodas por intermédio de sais diastereoméricos por cristalização com ácidos opticamente puros ou por meio de separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral.

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



Ácidos alcoxialcanóicos (III) (com $m \neq 0$) podem ser preparados conforme salientado no esquema E: Faz-se reagir um ácido cloroalcanóico (II) com um álco-

5 olato em um solvente adequado, tal como DMF, THF ou as suas misturas, tipicamente sob temperatura elevada. O álcoolato pode ser preparaddo por tratamento dos correspondentes álcoois com uma base adequada, tal como NaH ou KOtBu. Depois de um desenvolvimento que é ade-

10 quado para substâncias orgânicas fracamente ácidas, os ácidos alcoxialcanóicos (III) são usualmente obtidos em uma forma suficientemente pura para ser usada na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

Os compostos (III) podem ser obtidos como

15 misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos podem, por exemplo, ser separados em seus antípodas via sais diastereoméricos por

20 cristalização com aminas opticamente puras, tais como, por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-ila-etilamina, brucina, quinino ou quini-

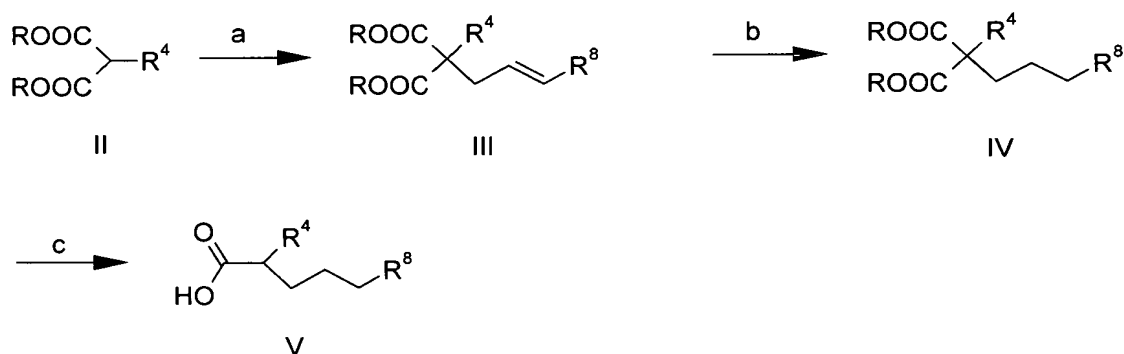
dina ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja adsor-

25 ventes quirais ou um eluente quirale. Opcionalmente, os

compostos (III) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva pela aplicação de métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

Esquema F: Preparação de ácidos carboxílicos usados nos

5 Esquemas A e B (2)



Ácidos 5-aryl-pentanóicos (V), o qual são substituídos na posição 2 por hidrogênio, uma cadeia de alquila ou uma cadeia de alquila fluorada, podem ser preparados por meio do método salientado no esquema F: Em uma primeira etapa a, faz-se reagir malonato (II) adequadamente substituído, desprotonado, (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou um outro grupo de proteção adequado tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.) com brometo de trifenilfosfônio e um aldeído de arila (substituído) em um solvente adequado, tal como DMF ou DMSO, tipicamente sob temperatura elevada. Malonatos substituídos (II) são facilmente obtidos, seja comercialmente ou por meio de procedimentos amplamente conhecidos, e são facilmente desprotonados por meio de uma base adequada, tal co-

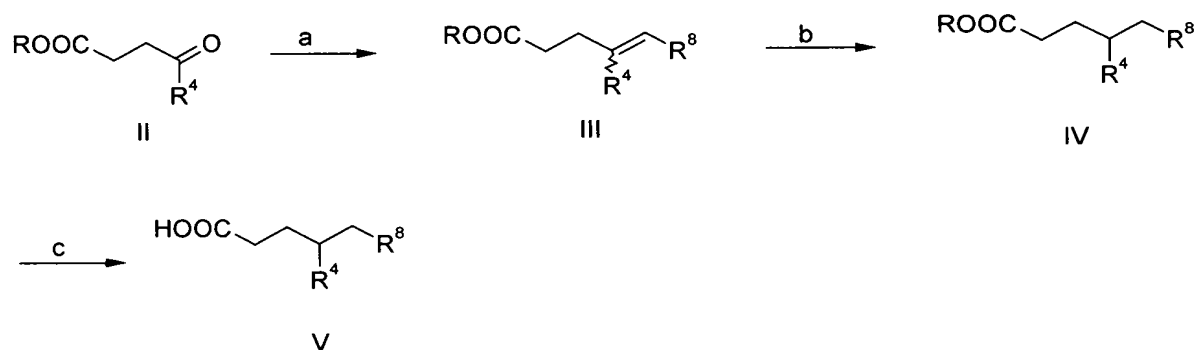
mo NaH, KOtBu, NaOMe ou NaOEt, em um solvente adequado, tal como dietil éter ou THF. O produto (III) pode ser obtido a partir da mistura de reação por um desenvolvimento usual que inclui uma etapa de purificação, por exemplo, cromatografia de coluna. Ésteres de ácido 2-(3-aril-alil)-malônico 2-substituídos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

pentanóicos 2-substituídos (V) a partir da mistura de reação.

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

Esquema G: Preparação de ácidos carboxílicos usados nos

20 Esquemas A e B (3)



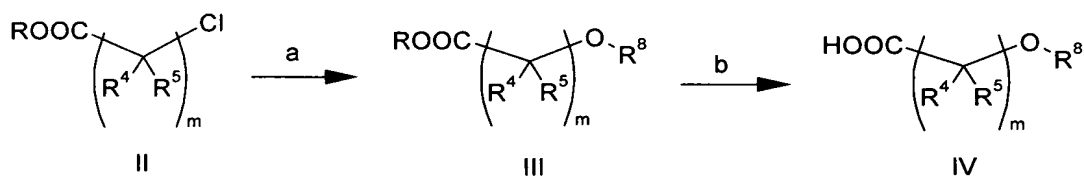
Ácidos 4-alkila ou 4-fluoroalkila-5-

aril-pentanóicos (V) podem ser preparados conforme salientado no Esquema G: Em uma primeira etapa **a**, que é comumente conhecida como uma reação de Wittig, uma base adequada, tal como K⁺OtBu ou etanolato de sódio é adicionada a um sal de aril trifenil fosfônio (sal de Wittig) em um solvente adequado, tal como etanol ou THF. A mistura é submetida a agitação durante algum tempo sob uma temperatura adequada para permitir a formação do intermediário "ilida" amplamente conhecido da reação de Wittig, antes de etil levulinato ou um cetoácido adequadamente assemelhado (II) ser adicionado à mistura (sendo R, por exemplo, substituído por Me, Et, Bn ou outro grupo de proteção adequado, tal como descrito, por exemplo, em "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.), e a mistura é mantida sob uma temperatura que é dependente da natureza do reagente de Wittig empregado. Obtém-se III a partir da mistura de reação depois do desenvolvimento usual e uma etapa de purificação, por exemplo, cromatografia de coluna. Em uma etapa b seguinte, o éster de ácido alcanóico que é obtido (III) pode ser reduzido sob uma atmosfera de hidrogênio, com um catalisador tal como paládio em carvão vegetal, em um solvente tal como etanol ou EtOAc. Filtragem e evaporação do solvente poderá ser suficiente para obter-se o produto (IV) na forma pura. Em uma etapa de saponificação **c**, o IV obtido pode ser saponificado com um hidróxido alcalino em um solvente adequado,

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

Os compostos (V) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Por exemplo, compostos racêmicos podem ser separados em seus antípodas via sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras, tais como por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-ila-etilamina, brucina, quinino ou quini- dina ou por separação dos antípodas por meio de métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja um adsorvente quiral ou um eluente quiral. Opcionalmente, compostos (V) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva aplicando-se métodos amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

Esquema H: Preparação de ácidos carboxílicos usados no
Esquema A e B (4)



Ácidos ariloxi-alcanóicos (IV) (com $m \neq 0$)
 podem ser preparados conforme salientado no Esquema H:
 Em uma primeira etapa **a**, uma base adequada, tal como
 5 etanolato de sódio, metanolato de sódio ou KOtBu é adi-
 cionada a um fenol adequadamente substituído e cloroal-
 canoato de etila (II) em um solvente, tal como etanol,
 (sendo R, por exemplo, Me, Et, Bn ou outro grupo de
 proteção adequado conforme descrito, por exemplo, em
 10 "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene
 and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.). Depois
 da conclusão da reação, que pode ocorrer sob temperatu-
 ra elevada, a mistura é desenvolvida da maneira usual.
 Depois de evaporação do solvente, obtém-se um resíduo a
 15 partir do qual o produto (III) pode ser isolado, por
 exemplo, por cromatografia de coluna. Em uma etapa
 subsequente **b**, o éster de ácido ariloxi-alcanóico obti-
 do é saponificado, por exemplo, por tratamento com um
 hidróxido alcalino, tal como potássio, sódio ou hidró-
 20 xido de lítio, em um solvente adequado, tal como eta-
 nol, metanol ou THF ou as suas misturas. Um desenvol-
 vimento que é adequado para substâncias orgânicas fra-
 camente ácidas então proporciona ácidos ariloxi-
 alcanóicos (IV). Na dependência da natureza de R, po-
 25 derá ser apropriado um procedimento alternativo para
 clivar o éster (III) (compare-se, por exemplo, "Protec-

tive Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wutts, 2nd Ed., **1991**, Wiley N.Y.).

Os compostos (IV) podem ser obtidos como misturas de diastereômeros ou enantiômeros, que podem
5 ser separados por meio de métodos amplamente conhecidos na técnica, por exemplo, HPLC (quiral) ou cristalização. Compostos racêmicos podem ser, por exemplo, separados em seus antípodas via sais diastereoméricos por cristalização com aminas opticamente puras tais como,
10 por exemplo, (R) ou (S)-1-fenil-etilamina, (R) ou (S)-1-naftalen-1-ila-etilamina, brucina, quinino ou quini-dina ou por separação dos antípodas por métodos cromatográficos específicos utilizando-se seja adsorventes quirais ou um eluente quiral. Opcionalmente, compostos
15 (IV) podem ser sintetizados de uma maneira estéreo-seletiva aplicando-se métodos que são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

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

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

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

25 Na medida em que a sua preparação não se encontra descrita nos exemplos, os compostos da fórmula (I) bem como todos os produtos intermediários podem ser preparados de acordo com métodos análogos ou de acordo

com os métodos expostos anteriormente. Os materiais de partida encontram-se disponíveis comercialmente ou são conhecidos na técnica.

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

A invenção, portanto, também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como descrito anteriormente, e um carreador e/ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

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

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A,
20 particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia,
25 trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função

cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado, método esse que compreende administrar um composto tal como descrito anteriormente a um ser humano ou animal.

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

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como descritos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipedemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular

periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado. Esses medicamentos compreendem um composto tal como descrito anteriormente.

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

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

15 Ensaio de Ligação de Competição de Ligante Rádio-Rotulado Principal

Realizaram-se ensaios de ligação de ácido nicotínico com preparados de membranas. Uma pílula de células contendo 1×10^8 células HEK-293, transfectadas de forma estável com o receptor de HM74A, foi resuspensa em 3 ml de Dounce Buffer refrigerado em gelo (10 mM Tris-Cl pH 7,6, 0,5 mM $MgCl_2$) suplementado com coquetel de inibidores de protease Roche e homogeneizados a alta velocidade em um homogeneizador Polytron duas vezes durante 20 segundos em gelo. Núcleos e células não rompidas foram removidos por centrifugação durante 5 minutos a 1,000xg depois da adição de 1 ml de

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

Os compostos da presente invenção exibiram valores de IC₅₀ em uma faixa de cerca de 0,001 µM até cerca de 100 µM no ensaio de ligação. Preferentemente, os compostos da presente invenção são dotados de valores de IC₅₀ numa faixa de cerca de 0,001 µM até cerca

de 10.0 μM , com maior preferência cerca de 0,001 μM até cerca de 1 μM .

Ensaio de Indicador de Cálcio Fluorescente Secundário (FLIPR)

5 Desenvolveram-se células HEK-293 em meio de cultura d etecido (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo FBS a 10%) a 37°C em uma atmosfera de CO₂ a 5%. Estas células foram cultivadas em bandejas de 6-cavidades a 3x10⁵ células/cavidade e
10 duplamente transfectadas com vetores de DNA (pcDNA3.1, Invitrogen) expressando seja HM74A ou HM74 e a proteína Gqi9 quimérica G. Dois dias depois da transfecção as cavidades foram combinadas e chapeadas em balões de vidro de 150 cm², na presença de 50 $\mu\text{g/ml}$ Hygromycin (Invitrogen) e 500 $\mu\text{g/ml}$ Geneticin (Gibco). Quatorze dias
15 depois do chapeamento as colônias foram colhidas, expandidas e analisadas quanto a expressão utilizando-se um ensaio funcional (FLIPR). As células HEK-293 transfectadas estáveis que expressavam seja HM74A ou HM74 e
20 a proteína Gqi9 quimérica G foram chapeadas a 50.000 células/cavidade em placas de 96 cavidades pretas com fundo claro (Costar) e cultivadas para confluência durante a noite em meio de crescimento (DMEM/Nut mix F12 Medium com Glutamax I (Invitrogen), contendo 10% FBS) a
25 37°C em um incubador de células umedecido que continha CO₂ a 5%. Meio de crescimento foi aspirado e substituído com 100 μl de 1X FLIPR Calcium Assay Dye (Molecular Devices) em solução salina balanceada de Hank (HBSS)

que continha 10 mM HEPES, e 250 mM de probenecid (Sigma), durante 1 hora a 37°C. Placas de células foram transferidas para uma unidade FLIPR (Dispositivos Moleculares), e adicionaram-se 50 µl de 3x composto de diluição. As emissões de fluorescência foram medidas e os efeitos dos compostos foram expressos como % de estímulo de resposta de ácido nicotínico máxima (100 µM). Curvas sigmóides foram ajustadas utilizando-se o programa XLfit3 (ID Business Solutions Ltd. UK) e determinaram-se os valores de EC₅₀.

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

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

Exemplo	EC ₅₀ HM74A [µM]
2	5,7053
28	2,714
58	0,4255

Os compostos da fórmula I e/ou os seus

sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de
5 forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis
10 ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração oral.

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

Materiais carreadores que são adequados são não somente os materiais condutores inorgânicos,
25 mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos,

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

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes de dissimulação e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

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

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

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

Exemplos

Abreviaturas:

AcOH = ácido acético, Boc₂O = diterc-butildicarbonato,
BOP-Cl = cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfônico,
nBuLi = n-butil lítio, CH₂Cl₂ = diclorometano, CH₃CN =
acetonitrila, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF =

N,N-dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfoxido, DMAP = N,N-dimetilaminopiridina, EtOH = etanol, EDCI = N-cloridrato de (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etila, Et₂O = dieil éter, h =
 5 hora, HCl = ácido clorídrico, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, KOH = hidróxido de potássio, KOtBu = *terc*-butilato de potássio, LiHMDS = hexametildissilazida de lítio, MeOH = metanol, min = minutos, NaH = hidreto de sódio, Na₂SO₄ = sulfato de sódio, NH₄Cl = cloreto de a-
 10 mônio, NMM = N-metilmorfolina, iPrOH = isopropanol, quant. = quantitativo, r.t. = temperatura ambiente, KOH = hidróxido de potássio, TBME = *terc*-butilmetil éter, TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, THF = tetraidrofurano, TFA
 15 = ácido trifluoroacético.

Observações gerais

As reações foram realizadas sob argônio, quando apropriado.

Exemplo 1

20 2-Benziloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

1.1

Preparou-se 2-amino-nicotinamida [13438-65-8] a partir de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] de acordo com um procedimento descrito por E. C. Taylor and A. J. Crovetti, J. Org. Chem.

25 **1954**, 19(10) pp 1633 - 1640, MS (m/e) : 137, 1 [M⁺].

1.2

A uma pasta fluida de 2-amino-nicotinamida (100 mg, 0,7 mmol) em THF (5 ml) was added dropwise

benzyloxyacetyl chloride [19810-31-2] (127 μ L, 0,8 mmol) in THF (2 ml) a 5°C. A mistura de reação foi aquecida para refluxo durante 2 horas. Adicionou-se água, as fases foram separadas e a camada inorgânica foi
 5 extraída com EtOAc (3 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia de coluna em gel de sílica com CH₂Cl₂:MeOH 9:1 como eluente proporcionou 2-(2-
 10 benziloxi-acetilamino)-nicotinamida (76 mg, 36%), MS(m/e): 286,1 [M+H⁺].

1.3

Submeteu-se a agitação 2-(2-benziloxi-acetilamino)-nicotinamida (76 mg, 0,3 mmol) em H₂O/EtOH
 15 (4 ml, 1:1) com carbonato de sódio (28 mg, 0,3 mmol) sob refluxo durante 2 horas. Adicionou-se água, as fases foram separadas e a camada inorgânica foi extraída com EtOAc (3 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetida a secagem sobre
 20 Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionarem 2-benziloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (15 mg, 21%) na forma de um sólido branco, MS (m/e): 268,1 [M⁺].

Exemplo 2

25 2-Fenoximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 1.2-1.3, a partir de 2-amino-nicotinamida [13438-65-8] e de cloreto de fenoxiacetila [701-99-5] preparou-se 2-fenoximetil-3H-

pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 254,1 [M+H⁺].

Exemplo 3

2-(4-Cloro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

5 Em analogia aos exemplos 1.2-1.3, a partir de 2-amino-nicotinamida [13438-65-8] e de cloreto de 4-clorofenoxiacetil [4122-68-3] preparou-se 2-(4-cloro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um a sólido amarelo claro, MS (m/e): 288,1 [M+H⁺,
10 1Cl].

Exemplo 4

2-(5-Fenil-pentil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

4.1

 Uma solução de ácido 6-fenilhexanóico
15 [5581-75-9] (1,45 g, 7,6 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml) foi tratada com cloreto de oxalil (0,72 ml, 8,6 mmol) na presença de uma quantidade catalítica de DMF. A solução foi submetida a agitação durante 2 h sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para proporcionar
20 cloreto de ácido 6-fenilexanóico bruto, que foi usado sem outra purificação na etapa seguinte.

4.2

 A 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] (200 mg, 1,7 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml) e piridina (3 ml)
25 adicionou-se uma solução de cloreto de ácido 6-fenilexanóico (1,5 eq) em CH₂Cl₂ (1 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. Adicionou-se água, as fases fo-

ram separadas e o pH da camada inorgânica foi ajustado (pH 7). A fase inorgânica foi extraída com EtOAc (3 vezes), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. Trituração a partir de dietil éter proporcionou (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 6-fenil-hexanóico 360 mg (73%) na forma de um sólido branco, MS (m/e): 294,3 [M+H⁺].

4.3

A (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 6-fenil-hexanóico (360 mg, 1.2 mmol) em hidróxido de sódio (6 ml, 5M) foi adicionado etanol (0,1 ml) e peróxido de hidrogênio (3 % em H₂O, 1,5 ml). A mistura de reação foi aquecida para refluxo durante 3 horas. Adicionou-se água, a solução foi acidificada (pH 5) e extraída com EtOAc (3 vezes). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. Cromatografia de coluna em gel de sílica com CH₂Cl₂:MeOH 9:1 como eluente, seguida por trituração a partir de dietil éter proporcionou 2-(5-fenil-pentil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 294,3 [M+H⁺].

Exemplo 5

2-(4-Metoxi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de ácido 4-metoxi-fenoxi-acético [42082-29-

1] e 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(4-metoxi-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 284,0 [M+H⁺].

5 **Exemplo 6**

2-(4-Etil-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de (4-etilfenoxi)acetil cloreto [167762-94-9] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(4-
10 etil-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 282,3 [M+H⁺].

Exemplo 7

2-(4-Fenil-butil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir
15 de cloreto de 5-fenilvaleril [20371-41-9] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(4-fenil-butil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 280,3 [M+H⁺].

Exemplo 8

20 **2-(4-Fluoro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona**

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de (4-fluorofenoxi)-acetil cloreto [405-78-7] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(4-
25 fluoro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 272,0 [M+H⁺].

Exemplo 9**2-(3-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**
9.1

Em analogia ao exemplo 4.2, a partir de 3-clorocloreto de fenoxiacetila [114476-84-5] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(3-cloro-fenoxi)-N-(3-ciano-piridin-2-ila)-acetamida na forma de um sólido castanho claro, MS (m/e): 288,0 [M+H⁺, 1Cl].

9.2

Em analogia ao exemplo 4.3, a partir de 2-(3-cloro-fenoxi)-N-(3-ciano-piridin-2-ila)-acetamida preparou-se 2-(3-cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 287,9 [M+H⁺, 1Cl].

Exemplo 10**2-Fenetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de benzenopropanoila [645-45-4] e 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-fenetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido amarelo claro, MS (m/e): 252,1 [M+H⁺].

Exemplo 11**2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**
25

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de 3-(3-clorofenil)propanoil cloreto [40478-50-0] e 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-[2-(3-

cloro-fenil)-etil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 286,0 [M+H⁺, 1Cl].

Exemplo 12

2-[2-(3-Metoxi-fenil)-etil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de 3-(3-metoxifenil)propionil cloreto [40478-49-7] e 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 282,0 [M+H⁺].

Exemplo 13

2-[4-(4-Cloro-fenil)-butil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 5-(4-cloro-fenil)-pentanoila [61875-54-5] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-[4-(4-cloro-fenil)-butil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 314,0 [M+H⁺, 1Cl].

Exemplo 14

2-(6-Fenil-hexil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 7-fenileptanoila [61875-55-6] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(6-fenil-hexil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um óleo incolor, MS (m/e): 307,2 [M⁺].

Exemplo 15

2-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-

4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 5-(4-fluorofenil)pentanoíla [204589-92-4] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se
 5 2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 298 [M+H⁺].

Exemplo 16

2-(2-Metoxi-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona
 10 **ona**

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (2-metoxifenoxi)acetil [40926-73-6] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(2-metoxi-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na
 15 forma de um sólido branco, MS: 283,9 [M+H⁺].

Exemplo 17

2-*p*-Toliloximetil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (4-metilfenoxi)acetil [15516-47-9] e de
 20 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-*p*-toliloximetil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS: 268,2 [M+H⁺].

Exemplo 18

2-(2-Cloro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

25 Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (2-clorofenoxi)acetil [20143-41-3] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(2-cloro-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na

forma de um sólido branco, MS: 287,9 [M+H⁺, 1Cl].

Exemplo 19

2-(2,3-Dimetil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

5 Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (2,3-dimetilfenoxi)acetil [40926-74-7] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(2,3-dimetil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 282 [M+H⁺].

10 **Exemplo 20**

2-(Naftalen-1-iloximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

 Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (naftalen-1-iloxi)-acetil [2007-12-7] e
15 de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se 2-(naftalen-1-iloximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido incolor, MS (m/e): 304 [M+H⁺].

Exemplo 21

20 **2-(4-Cloro-2-metil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

 Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de (2-metil-4-clorofenoxi)acetil [6597-79-1] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se
2-(4-cloro-2-metil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 301,9 [M+H⁺, 1Cl].

Exemplo 22

6-Metil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 5-fenilvaleril [20371-41-9] e de 2-amino-5-metilnicotinonitrila [38076-78-7] preparou-se 6-metil-2-(4-fenil-butil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 294,1 [M+H⁺].

Exemplo 23

Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de benziloxycarbonilaminoacetil [15050-24-5] e de 2-amino-3-cianopiridina [24517-64-4] preparou-se éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico na forma de um sólido incolor, MS (m/e): 311 [M+H⁺].

Exemplo 24

N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-3-fenil-propionamida

24.1

Submeteu-se a agitação éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico (383 mg, 1,23 mmol) em HBr (33% em ácido acético, 4 ml) durante 2 horas sob. Adicionou-se TBME (15 ml) e o sólido precipitado foi filtrado e lavado com TBME para proporcionar um sal de 2-aminometil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (0,1 CH₃CO₂H, 2,03 HBr) na forma de um sólido branco, MS: 176 [M⁺], que foi submetido à reação seguinte sem outra purificação.

24.2

A ácido 3-fenilpropionico [501-52-0] (66,6 mg, 0,444 mmol) em DMF (4 ml) adicionou-se EDCI [25952-53-8] (102 mg, 0,532 mmol), HOBt [2592-95-2] (8 mg, 0,059 mmol) e NMM [109-02-4] (0,15 ml, 1,18 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 h, e então foi adicionada a uma solução do sal de 2-aminometil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (CH₃CO₂H, HBr) (100 mg) em DMF (2ml). Prosseguiu-se com a agitação durante 18 h, os solventes foram evaporados e o resíduo foi redissolvido em EtOAc/THF e uma solução de cloreto de amônio saturada. A camada inorgânica foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas. Cromatografia de coluna com CH₂Cl₂/MeOH 9:1, seguida por trituração com TBME proporcionou N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-3-fenil-propionamida (43,1 mg, 47 %) na forma de um sólido incolor, MS (m/e): 309 [M+H⁺].

Exemplo 25**N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-4-fenil-butiramida**

Em analogia ao exemplo 24.2, a partir de ácido 4-fenilbutírico [1821-12-1] e 2-aminometil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona preparou-se N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-4-fenil-

butiramida na forma de um sólido cor de rosa, MS (m/e): 323,3 [M+H⁺].

Exemplo 26

6-Bromo-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 5-fenilvaleril [20371-41-9] e de 2-amino-5-bromonicotinonitrila [709652-82-4] preparou-se 6-bromo-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 357,9 [M+H⁺,1Br].

Exemplo 27

6-Bromo-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em analogia aos exemplos 4.2-4.3, a partir de cloreto de 5-(4-fluorofenil)pentanoil [204589-92-4] e de 2-amino-5-bromonicotinonitrila [709652-82-4] preparou-se 6-bromo-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco, MS (m/e): 376,1 [M+H⁺,1Br].

Exemplo 28

2-[3-(4-Metoxi-fenil)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em um tubo de vidro de rosca coifada adicionou-se 3-(4-metoxifenil)-1-propanol ([5406-18-8], 137mg, 0,826mmol) a uma mistura de 2-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4(1H)-ona ([93049-38-8], 50 mg, 0,28 mmol)

e KOtBu (62 mg, 0,55 mmol) em DMSO (2ml). A mistura foi aquecida (3 dias, 120°C) e o composto do título foi isolado a partir da mistura de produtos por HPCL de preparação, de fase inversa (coluna Agilent Zorbax XdB C18, gradiente de solvent 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) durante 7 min, velocidade de fluxo 30 ml/min). MS: m/e = 310,5 [M-H⁻], ¹H NMR (d⁶-DMSO): δ 2,02 (dd, 2H), 3,36 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,42 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,79 (d, 1H).

10 **Exemplo 29**

2-(3-Fenil-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 280,4 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-fenil-1-propanol [122-97-4].

15 **Exemplo 30**

2-(4-Fenil-butoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 294 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 4-fenil-1-butanol [3360-41-6].

20 **Exemplo 31**

2-[4-(4-Metoxi-fenil)-butoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 324,5 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 4-(4-metoxifenil)-1-butanol [52244-70-9].

25 **Exemplo 32**

2-(3-Piridin-3-ila-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 281,4 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-(3-piridil)-1-propanol [2859-67-8].

Exemplo 33

5 2-(2-Fenoxi-etoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 282,1 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 2-fenoxietanol [122-99-6].

Exemplo 34

10 2-[2-(Naftalen-2-ilaoxi)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 332,3 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 2-(2-naftoxi)etanol [93-20-9].

15 Exemplo 35

2-(3-Fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 296,5 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-fenoxi-1-propanol [6180-61-6].

20 Exemplo 36

2-Fenetiloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

36.1

Adicionou-se NaH (6,87g, 172mmol) lentamente a uma solução de 2-feniletanol ([60-12-8], 6,00g, 5,88 ml, 49,1 mmol) em DMF (50ml). A mistura de reação foi aquecida e mantida durante 10 min a 60°C. Adicionou-se ácido cloroacético ([79-11-8], 8,12g, 86mmol) lentamente e cuidadosamente (exotérmico), e a mistura

foi mantida a 60°C durante 1 h. A mistura foi vazada em gelo e extraída duas vezes com dietil éter. Então, a fase aquosa foi acidificada (HCl, pH~3) e extraída duas vezes com acetato de etila. Obteve-se ácido fenetiloxi-acético [81228-03-7] depois de secagem (Na₂SO₄), e evaporação do solvent. O composto foi suficientemente puro para a etapa seguinte sem outra purificação.

36.2

Dissolveu-se ácido fenetiloxi-acético (3,89 g, 18,9 mmol) em uma mistura de 50 ml de diclorometano e 2,6 ml de DMF. Adicionou-se lentamente cloreto de oxalil ([79-37-8], 1,76ml, 20,8mmol), e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. Obteve-se cloreto de fenetiloxi-acetil [221019-38-1] depois de evaporação do solvente, e foi suficientemente puro para a etapa seguinte.

36.3

Fenetiloxo-acetyl chloride (3.79g, 6.12mmol) was added a uma solução de 2-amino-3-cianopiridina ([24517-64-4], 662mg, 5.56mmol) and DMAP (67mg, 0.55mmol) in uma mistura de dicloromethane (8ml) and piridina (8ml). After 3h sob temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, and *N*-(3-ciano-piridin-2-ila)-2-fenetiloxo-acetamida was isolado a partir o resíduo by cromatografia de coluna (gel de sílica, heptane, acetato de etila, metanol). MS: m/e = 282.1 [M+H⁺], ¹H NMR (d⁶-DMSO): 2.91 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H),

8.71 (d, 1H), 10.55 (bs, 1H).

36.4

Adicionaram-se carbonato de potássio (1,22 g, 8,82 mmol), DMSO (0,44 ml), e peróxido de hidrogênio (0,9 ml de uma solução a 30% em H₂O) a uma suspensão de *N*-(3-ciano-piridin-2-ila)-2-fenetiloxi-acetamida (400 mg, 1,42 mmol) em metanol (6 ml). Depois de 3 h sob temperatura ambiente, a mistura foi recolhida em acetato de etila, e lavada com NH₄Cl saturado. A solução foi submetida a secagem (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com *tert*-butil metil éter para proporcionar o composto do título. MS: m/e = 280,4 [M-H⁻], ¹H NMR (d⁶-DMSO): 2,91 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 5H), 7,53 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 12,44 (bs, 1H).

Exemplo 37

2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etooximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 298,4 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 36 a partir de 2-(2-fluoro-fenil)-etanol [50919-06-7].

Exemplo 38

2-[3-(3,4-Difluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 332,3 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3,4-difluoro-fenoxi)-propanol.

Exemplo 39

2-[3-(4-Metoxi-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título (MS: m/e = 326,3 [M-H⁻]) foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de
 5 3-(4-metoxi-fenoxi)-propanol [118943-21-8].

Exemplo 40

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

40.1

10 Obteve-se N-(3-ciano-piridin-2-ila)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamida (MS: m/e = 300,3 [M+H⁺]) a partir de ácido [2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético [81228-04-8] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3.

15 **40.2**

Adicionou-se peróxido de hidrogênio (3% em H₂O, 2,8 ml) e etanol (0,6 ml) a uma suspensão de N-(3-ciano-piridin-2-ila)-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamida (900 mg, 3 mmol) em 5N NaOH (11 ml), e a mistura foi aquecida para refluxo (4 h). Na refrigeração, a solução foi diluída com água e acidificada (HCl, pH ~3). O composto do título precipitado foi removido por filtração, triturado com terc-butil metil éter, e submetido a secagem. MS: m/e = 300,3 [M+H⁺], ¹H NMR (d⁶-
 20 DMSO): 2,89 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 12,45 (bs, 1H).

Exemplo 41

2-[4-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

41.1

Adicionou-se etanolato de sódio (0,836 g, 12 mmol) sob refrigeração (0°C) a uma solução de cloreto de 4-fluorobenzil trifenilfosfônio ([3462-95-1], 5,00 g, 12 mmol) em etanol, e a mistura foi submetida a agitação durante 45 min sob temperatura ambiente. Adicionou-se etil levulinato ([539-88-8], 1,77 g, 12 mmol), e a mistura laranja claro foi submetida a refluxo (36 h). Depois do desenvolvimento usual, obteve-se etil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pent-4-enóico por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila/hexana) a partir de uma mistura de reação. MS: m/e = 237,1 [M+H⁺].

41.2

Uma pasta fluida de paládio em carvão vegetal (10%, 1,00 g) e etil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pent-4-enóico (1,01 g) em etanol (20ml) foi submetida a agitação durante 2 h sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada (dicalite), e o solvente foi evaporado. Na evaporação do solvente, obteve-se etil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico; o composto foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. MS: m/e = 239,3 [M+H⁺].

41.3

Adicionou-se etil éster de ácido 5-(4-

fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico (1,18 g, 5 mmol) a uma solução de KOH (1,39 g, 25 mmol) em etanol (20 ml). Depois de 2 horas sob temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi recolhido em água, quwe
 5 foi tornada alcalina (KOH) e foi extraída duas vezes com dietil éter. Na acidificação da fase aquosa (HCl), o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada (salmoura), submetida a secagem (Na₂SO₄), e o solvente foi evaporado. O ácido 5-(4-
 10 fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico obtido foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. ¹H NMR (d⁶-DMSO): 0,85 (d, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 2,34 - 2,65 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (m, 2H).

41.4

15 Obteve-se (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico a partir de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: m/e = 312,3 [M+H⁺].

41.5

20 O composto do título foi obtido a partir de (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-pentanóico em analogia ao exemplo 40.2. MS: m/e = 312,1 [M+H⁺].

¹H NMR (d⁶-DMSO): 0,87 (d, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 7,21 (m, 2H),
 25 7,49 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,91 (d, 1H).

Exemplo 42

2-[5-(4-Cloro-fenil)-pentil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-

4-ona**42.1**

Obteve-se ácido 6-(4-cloro-fenil)-hexanóico (3-ciano-piridin-2-ila)-amida a partir de ácido 6-(4-cloro-fenil)-hexanóico [161725-12-8] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: m/e = 328,3 [M+H⁺].

42.2

O composto do título foi obtido a partir de (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-hexanóico em analogia ao exemplo 40.2. MS: m/e = 328,1 [M+H⁺].

Exemplo 43**2-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona****43.1**

Sob refrigeração (0°C), adicionou-se etanolato de sódio (2,18 g, 32 mmol) a uma mistura de 4-fluorofenol ([371-41-5], 3,00 g, 27 mmol), etil 4-clorobutirato ([3153-36-4], 4,84 g, 32 mmol) e etanol (15 ml), e a mistura de reação foi então submetida a refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado, o resíduo foi recolhido em etil éster e foi lavado com água. Depois de secagem (Na₂SO₄), o solvente foi evaporado, e etil éster de ácido 4-(4-fluoro-fenoxi)-butírico foi isolado a partir do resíduo por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila/heptana). ¹H NMR (d⁶-DMSO): 1,29 (t, 3H), 2,11 (tt, 2H), 2,51 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,13 (q, 2H), 6,79 -

6,85 (m, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H).

43.2

Obteve-se ácido 4-(4-fluoro-fenoxi)-butírico a partir de etil éster de ácido 4-(4-fluoro-fenoxi)-butírico em analogia ao exemplo 41.3. ^1H NMR (d^6 -DMSO): 2,10 (tt, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H).

43.3

Obteve-se *N*-(3-ciano-piridin-2-ila)-4-(4-fluoro-fenoxi)-butiramida a partir de ácido 4-(4-fluoro-fenoxi)-butírico em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: $m/e = 300,3$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

43.4

O composto do título foi obtido a partir de *N*-(3-ciano-piridin-2-ila)-4-(4-fluoro-fenoxi)-butiramida em analogia ao exemplo 40.2. MS: $m/e = 300,3$ [$\text{M}+\text{H}^+$], ^1H NMR (d^6 -DMSO): 2,16 (tt, 2H), 2,75 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

20 Exemplo 44

2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 2-(4-cloro-fenil)-etanol [1875-88-3] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 316,1$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

Exemplo 45

2-(2-*p*-Tolil-etoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 2-*p*-tolil-etanol [699-02-5] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 296,4$ $[M+H^+]$.

Exemplo 46

2-[2-(4-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 2-(4-metoxi-fenil)-etanol [702-23-8] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 312,1$ $[M+H^+]$.

Exemplo 47

2-(2-Benziloxi-etil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de ácido 3-benziloxi-propionico [27912-85-2] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.4. MS: $m/e = 282,3$ $[M+H^+]$.

Exemplo 48

2-(4'-Fluoro-bifenil-4-ilaoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

48.1

Obteve-se N -(3-ciano-piridin-2-ila)-2-(4'-fluoro-bifenil-4-ila)-acetamida foi obtido a partir de ácido (4'-fluoro-bifenil-4-ila)-acético [6908-38-9] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: $m/e = 348,4$ $[M+H^+]$.

48.2

O composto do título foi obtido a partir de N -(3-ciano-piridin-2-ila)-2-(4'-fluoro-bifenil-4-ila)-acetamida em analogia ao exemplo 40.2. MS: $m/e =$

348,1 [M+H⁺].

Exemplo 49

2-(4-*m*-Tolil-butil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

49.1

5 Obteve-se (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido pent-4-inóico a partir de ácido pentinóico [6089-09-4] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: m/e = 200,3 [M+H⁺].

49.2

10 Sob uma atmosfera de argônio, adicionaram-se cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) ([13965-03-2], 326mg) e iodeto de cobre(I) (44mg) a uma solução de 3-iodotolueno ([625-95-6], 506 mg, 2 mmol) e ácido pent-4-inóico (3-ciano-piridin-2-ila)-amida (508 mg, 3
15 mmol) em dietilamina (15ml). A mistura foi mantida sob temperatura ambiente (3d). Os voláteis foram evaporados, e o resíduo foi recolhido em acetato de etila. Depois de lavagem (H₂O) e secagem (Na₂SO₄), o solvente foi evaporado e (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido
20 5-*m*-tolil-pent-4-inóico foi isolado a partir a mistura de reação por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila / heptana). MS: m/e = 290,1 [M+H⁺].

49.3

25 Obteve-se (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 5-*m*-tolil-pentanóico a partir de (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 5-*m*-tolil-pent-4-inóico em analogia ao exemplo 41.2. MS: m/e = 294,4 [M+H⁺].

49.4

O composto do título foi obtido a partir de (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 5-*m*-tolil-pentanóico em analogia ao exemplo 40.2. MS: $m/e = 294,3$ $[M+H^+]$.

5 Exemplo 50

2-(1-Metil-4-fenil-butil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

50.1

Sob refrigeração (0°C), adicionou-se dietil metilmalonato ([609-08-5], 1,175 g, 7 mmol) a uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 325 mg, 8 mmol) em dietil éter (30ml). Depois de 3 h sob temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em DMF (20 ml). A esta solução adicionaram-se brometo de trifenilvinilfosfônio ([5044-52-0], 3,00 g, 8 mmol) e benzaldeído ([100-52-7], 860 mg, 8 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação a 100°C durante a noite, e foi então sacudida em acetato de etila, lavada (H₂O), e submetida a secagem (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado, e dietil éster de ácido 2-metil-2-(3-fenil-alil)-malônico acid dietil ester foi isolado a partir do resíduo por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila / heptana). MS: $m/e = 291,0$ $[M+H^+]$.

25 50.2

Obteve-se dietil éster de ácido 2-metil-2-(3-fenil-propil)-malônico a partir de dietil éster de ácido 2-metil-2-(3-fenil-alil)-malônico em analogia ao

exemplo 41.2. MS: $m/e = 293,0$ $[M+H^+]$.

50.3

Adicionou-se éster dietílico de ácido 2-metil-2-(3-fenil-propil)-malônico a uma solução de KOH em etanol. A mistura foi submetida a agitação durante 5 h sob temperatura ambiente, e foi então aquecida para refluxo durante a noite. O solvente foi evaporado, o resíduo foi recolhido em água, e extraído com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada (HCl), e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada (salmoura), submetida a secagem (Na_2SO_4), e o solvente foi evaporado. O ácido 2-metil-5-fenil-pentanóico obtido foi suficientemente puro para a etapa seguinte. MS: $m/e = 191,4$ $[M-H^-]$.

50.4

Obteve-se (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 2-metil-5-fenil-pentanóico a partir de ácido 2-metil-5-fenil-pentanóico em analogia aos exemplos 36.2 - 36.3. MS: $m/e = 294,3$ $[M+H^+]$.

50.5

O composto do título foi obtido a partir de (3-ciano-piridin-2-ila)-amida de ácido 2-metil-5-fenil-pentanóico em analogia ao exemplo 40.2. MS: $m/e = 294,3$ $[M+H^+]$.

Exemplo 51

2-(Naftalen-2-iloximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir

de ácido 2-naftoxiacético [120-23-0] em analogia ao exemplo 40. MS: $m/e = 304,0$ $[M+H^+]$.

Exemplo 52

1-Benzil-3-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-uréia

Adicionou-se isocianato de benzila a uma solução de 2-aminometil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (exemplo 24.1) em piridina; a mistura de reação foi mantida sob temperatura ambiente durante a noite. Os voláteis foram evaporados e o composto do título foi isolado a partir da mistura de reação por HPLC de preparação de fase inversa,. MS: $m/e = 308,4$ $[M-H^-]$.

Exemplo 53

2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6-metil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-5-metil-nicotinonitrila [38076-78-7] em analogia ao exemplo 40. MS: $m/e = 314,3$ $[M+H^+]$.

Exemplo 54

2-(4-Iodo-fenoximetil)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de ácido (4-iodo-fenoxi)-acético [1878-94-0] em analogia aos exemplos 36.2 - 36.4. MS: $m/e = 380,3$ $[M+H^+]$.

Exemplo 55

2-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 3-(4-fluoro-fenoxi)-propan-1-ol [104413-57-2] em a-

nalogia ao exemplo 28. MS: $m/e = 314,1$ $[M-H^-]$.

Exemplo 56

2-(3-*p*-Toliloxi-propoxi)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

5 O composto do título foi obtido a partir de 3-*p*-toliloxi-propan-1-ol [52449-00-0] em analogia ao exemplo 28. MS: $m/e = 310,5$ $[M-H^-]$.

Exemplo 57

10 **2-[3-(2-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido a partir de 3-(2-fluoro-fenoxi)-propan-1-ol [145073-40-1] em analogia ao exemplo 28. MS: $m/e = 314,3$ $[M-H^-]$.

Exemplo 58

15 **2-(3-*o*-Toliloxi-propoxi)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido a partir de 3-*o*-toliloxi-propan-1-ol [52448-99-4] em analogia ao exemplo 28. MS: $m/e = 310,4$ $[M-H^-]$.

20 **Exemplo 59**

2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-7-metil-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

O composto do título foi obtido a partir de 2-amino-6-metil-nicotinonitrila [84647-20-1] e de 2-
25 (2-fluoro-fenil)-etanol [50919-06-7] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 312,1$ $[M-H^-]$.

Exemplo 60

2-Cloro-benzil-éster de ácido(4-oxo-3,4-diidro-

pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico

Adicionaram-se trietilamina (0,26 ml), cloroformato de 2-clorobenzila ([39545-31-8], 130 mg) e DMAP (8 mg) a uma solução de 2-aminometil-3*H*-
 5 pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (25,1, 150 mg) em dicloro-
 metano (3ml). A mistura foi mantida durante a noite
 sob temperatura ambiente e então diluída com diclorome-
 tano e lavada com água. Depois de secagem (Na₂SO₄) e
 evaporação do solvente, o composto do título foi isola-
 10 do a partir da mistura de reação por, HPLC de prepara-
 ção de fase inversa (coluna Agilent Zorbax XdB C18,
 gradiente de solvente 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) du-
 rante 7 min, velocidade de fluxo 30 ml/min). MS: m/e =
 343.0 [M-H⁻].

15 Exemplo 61**2-[3-(3-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido em analo-
 gia ao exemplo 28 a partir de 3-(3-fluoro-fenoxi)-
 20 propan-1-ol [133077-41-5]. MS: m/e = 314,1 [M-H⁻].

Exemplo 62**2-(3-*m*-Toliloxi-propoxi)-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido em analo-
 25 gia ao exemplo 28 a partir de 3-*m*-toliloxi-propan-1-ol
 [13030-21-2]. MS: m/e = 310,4 [M-H⁻].

Exemplo 63**2-[2-(2-Trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3*H*-pirido**

[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de 2-(2-trifluorometil-fenil)-etanol [94022-96-5] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 348,4$ $[M-H^-]$.

5 **Exemplo 64****2-[2-(2-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi preparado a partir de 2-(2-metoxi-fenil)-etanol [7417-18-7] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 310,4$ $[M-H^-]$.

10 **Exemplo 65****2-(2-o-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi preparado a partir de 2-o-tolil-etanol [19819-98-8] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 296,5$ $[M+H^+]$.

15 **Exemplo 66****2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi preparado a partir de 2-(2-cloro-fenil)-etanol [19819-95-5] em analogia ao exemplo 36. MS: $m/e = 314,1$ $[M-H^-]$.

20 **Exemplo 67****2-Fenetiloxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi preparado a partir de 2-fenil-etanol [60-12-8] em analogia ao exemplo 28. MS: $m/e = 268,2$ $[M+H^+]$.

25 **Exemplo 68**

2-(3,4-Dicloro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de (3,4-dicloro-fenil)-metanol [1805-32-9] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 322,1 [M+H⁺].

Exemplo 69

2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de 2-(4-fluoro-fenil)-etanol [7589-27-7] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 286,1 [M+H⁺].

Exemplo 70

2-(2,4-Difluoro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de (2,4-difluoro-fenil)-metanol [56456-47-4] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 290,0 [M+H⁺].

Exemplo 71

2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de 2-(4-cloro-fenil)-etanol [1875-88-3] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 302,1 [M+H⁺].

Exemplo 72

2-(5-Fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

O composto do título foi preparado a partir de 5-fenil-pentan-1-ol [10521-91-2] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 310,1 [M+H⁺].

Exemplo 73**2-(6-Fenil-hexiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi preparado a partir de 6-fenil-hexan-1-ol [10521-91-2] em analogia ao exemplo 28. MS: m/e = 324,3 [M+H⁺].

Exemplo 74**2-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-(4-cloro-fenoxi)-propan-1-ol [18673-04-6]. MS: m/e = 330,3 [M-H⁻].

Exemplo 75**2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-(2-cloro-fenoxi)-propan-1-ol [18673-04-6]. MS: m/e = 330,3 [M-H⁻].

Exemplo 76**2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-(2-cloro-fenoxi)-propan-1-ol [60222-56-2]. MS: m/e = 330,3 [M-H⁻].

Exemplo 77**Éster benzílico de ácido(6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico**

O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 28 a partir de 3-(3-cloro-fenoxi)-

propan-1-ol [57264-55-8]. MS: $m/e = 323,5$ $[M-H^-]$.

Exemplo 78

6-Cloro-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

5 78.1

Adicionou-se iodoacetato de etila (340 μ l, 2,9 mmol) a uma solução gelada de 2-(2,5-difluoro-fenil)-etanol (500 mg, 2,4 mmol), trifluorometanossulfonato de prata (685 mg, 2,7 mmol) e 2,6-di-*terc*-butilpiridin (820 μ l, 3,6 mmol) em diclorometano (5 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 14 h, diluída com diclorometano e filtrada sobre *speedex*. Adicionou-se água gelada / HCl aquoso 0,1 N 1/1 ao filtrado e o filtrado
10 foi extraído duas vezes com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de NaHCO_3 e salmoura e submetidos a secagem sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida deixou um óleo incolor que foi purificado por cromatografia de coluna
15 (gel de sílica, acetato de isopropila / heptano) para proporcionar etil éster de ácido [2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acético (320 mg, 1,3 mmol; 54%) na forma de um óleo incolor. MS: $m/e = 245,0$ $[M+H^+]$.

78.2

25 Adicionou-se uma solução 2 M de trimetilalumínio em tolueno (3,3 ml, 7 mmol) durante 10 minutos a uma suspensão gelada de cloreto de amônio seco (350 mg, 7 mmol) em tolueno (4 ml). A mistura foi submeti-

da a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente. Uma solução de etil éster de ácido [2-(2,5-difluorofenil)-etoxi]-acético (320 mg, 1,3 mmol) em tolueno (2 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida para 80°C durante 14 h. Seguiu-se resfriamento cuidadoso para 0°C pela adição cuidadosa de metanol (5 ml) e agitação durante 30 min sob temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração e lavado com metanol. O filtrado foi submetido a secagem e tratado com iPrOH / acetona 4/1 (12 ml) durante 2 h. O sólido foi removido por filtração e o filtrado submetido a secagem para proporcionar cloridrato de 2-[2-(2,5-difluorofenil)-etoxi]-acetamidina (385 mg, 1,5 mmol; quant.) na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 215,4 [M+H⁺].

15 **78.3**

Adicionaram-se ácido 2,5-dicloronicotínico (50 mg, 260 µmol), TBTU (88 mg, 273 µmol) e DIPEA (130 µl, 781 µmol) a uma solução de cloridrato de 2-[2-(2,5-difluorofenil)-etoxi]-acetamidina (65 mg, 260 µmol) em DMF (1 ml). A solução foi submetida a agitação durante 72 h sob temperatura ambiente e vazada em água gelada / diclorometano 1/1. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano, os extratos combinados foram lavados com salmoura e submetidos a secagem sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 2,5-dicloro-N-{2-[2-(2,5-difluorofenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida (97 mg, 250 µmol; 96%) na forma de um óleo

laranja, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS: $m/e = 388,2$ $[M+H^+]$.

78.4

Adicionou-se KOtBu (28 mg, 250 μmol) sob
5 temperatura ambiente a uma solução de 2,5-dicloro-N-{2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotina-
mida (97 mg, 250 μmol) em DMSO (1 ml). A solução foi
submetida a agitação durante 1 h a 50°C, refrigerada
para a temperatura ambiente, adicionou-se KOtBu (28 mg,
10 250 μmol) e a solução de reação foi submetida a agita-
ção a 50°C durante 14 h. A mistura foi vazada em iso-
propil acetato / água gelada 1/1. As camadas foram se-
paradas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com
acetato de isopropila. Os extratos combinados foram la-
15 vados três vezes com salmoura e submetidos a secagem
sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob
pressão reduzida para deixar um sólido amarelo o qual
foi recristalizado a partir de diclorometano / heptano
para proporcionar 6-cloro-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-
20 etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (8 mg, 23
mmol; 9%) na forma de cristais amarelos. MS: $m/e =$
352,3 $[M+H^+]$.

Exemplo 79

**6-Cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-4-ona**

79.1

A uma solução de 2-(3-cloro-fenil)-etanol
(1,96 g, 12,51 mmol) em THF (55 ml) foi adicionado n-

BuLi (8,8 ml, 1,6 M solução em hexana, 13,77 mmol) a -78°C. Então adicionou-se iodoacetato de sódio (2,6 g, 12,51 mmol) e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi submetida a agitação durante a noite. O THF foi então removed e 1 N HCl foi adicionado ao residuo remanescente para ajustar o pH para 1. Esta mistura foi extraída duas vezes com diclorometano e os extratos combinados foram submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados. O líquido vermelho remanescente foi dissolvido em MeOH (60 ml) e adicionou-se cloreto de tionila (1,56 ml, 21,5 mmol) gota a gota a -15°C. A mistura de reação foi então submetida a agitação durante 1,5 h sob temperatura ambiente. Então adicionou-se água e a mistura foi extraída três vezes com éter. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados. O residuo remanescente foi então purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, heptano / acetato de etila 95:5 até 88:12) para proporcionar éster metílico de ácido [2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acético (2,161 g, 9,45 mmol; 76%) na forma de um líquido cor de laranja. MS: m/e = 229,2 [M+H⁺].

79.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se éster metílico de ácido [2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um óleo

castanho. MS: $m/e = 213,1$ $[M+H^+]$.

79.3

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-{2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: $m/e = 388,1$ $[M+H^+]$.

10 79.4

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, trataou-se 2,5-dicloro-N-{2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com $KOtBu$ para obter-se 6-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um cristais incolores. MS: $m/e = 350,2$ $[M+H^+]$.

Exemplo 80

6-Cloro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

20 80.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(4-fluoro-fenil)-etanol com etil iodoacetato na presença de trifluorometanosulfonate de prata e de 2,6-di-*terc*-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético na forma de um líquido incolor. ^1H NMR ($CDCl_3$): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,92 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,22 (q, J

= 7,2 Hz, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,21 (m, 2H).

80.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido amarelo. MS: m/e = 197,1 [M+H⁺].

80.3

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: m/e = 370,0 [M+H⁺].

80.4

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com KOtBu para obter-se 6-cloro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um cristais amarelos. MS: m/e = 334,4 [M+H⁺].

Exemplo 81

6-Cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

81.1

Em analogia ao procedimento descrito no

exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etanol com iodo acetato de etila na presença de trifluorometanossulfonato de prata e 2,6-di-*terc*-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-acético na forma de um óleo incolor. MS: m/e = 293,1 [M+H⁺].

81.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um óleo de cor laranja. MS: m/e = 263,1 [M+H⁺].

81.3

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-acetamidina na presença de TBTU e de DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-{1-imino-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: m/e = 436,2 [M+H⁺].

81.4

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-{1-imino-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-etil}-nicotinamida com KOtBu para obter-se 6-cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na

forma de um cristais incolores. MS: $m/e = 400,1$ $[M+H^+]$.

Exemplo 82

6-Cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

5 **82.1**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etanol com etil iodoacetato na presença de trifluorometanossulfonato de prata e de 2,6-di-*terc*-butilpiridin
10 para proporcionar etil éster de ácido [2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético na forma de um óleo incolor. MS: $m/e = 261,2$ $[M+H^+]$.

82.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumí-
15 nio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de cristais amarelos. MS: $m/e = 231,2$ $[M+H^+]$.

20 **82.3**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na presença de TBTU e de DIPEA para propor-
25 cionar 2,5-dicloro-N-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: $m/e = 404,2$ $[M+H^+]$.

82.4

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com

5 KOtBu para obter-se 6-cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais de cor laranja. MS: m/e = 368,0 [M+H⁺].

Exemplo 83

10 **6-Cloro-2-[2-(4-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

83.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(4-cloro-fenil)-etanol

15 com etil iodoacetato na presença de trifluorometanosulfonato de prata e 2,6-di-terc-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-acético na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 243,2 [M+H⁺].

20 **83.2**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido

25 branco. ¹H NMR (d⁶-DMSO): 2,89 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 7,273 - 7,38 (m, 4H), 8,93 (s br, 4H).

83.3

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-

- 5 acetamidina na presença de TBTU e de DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-{2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo amarelo. MS: m/e = 388,1 [M+H⁺].

83.4

- 10 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-{2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com KOtBu para obter-se 6-cloro-2-[2-(4-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais de
15 cor laranja. MS: m/e = 350,2 [M+H⁺].

Exemplo 84

3-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida

84.1

- 20 A uma solução de 2-amino-nicotinamida [13438-65-8] (3.0 g, 21,9 mmol) em CH₂Cl₂ (120 ml) e piridina (10,56 ml, 131,3 mmol) foi adicionado cloreto de ftalil-glicila (5,87 g, 26,3 mmol) a 0°C. A solução virou uma suspensão branca enquanto era submetida a a-
25 gitação 0,5 hora a 0°C e 1 hora sob temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado com CH₂Cl₂ para obter-se 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ila)-acetilamino]-nicotinamida (7,10 g, 21,9 mmol; 100%) na

forma de um sólido branco. MS (m/e): 325,1 [M+H⁺].

84.2

Uma solução de 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-ila)-acetilamino]-nicotinamida (7,24 g, 22,3 mmol) e DIPEA (14,4 ml, 111,6 mmol) em DMF (250 ml) foi submetida a agitação durante a noite a 100°C. A mistura de reação foi evaporada, redissolvida em tolueno e submetida a secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com 100 ml de EtOAc / MeOH (19/1) e filtrado para proporcionar 2-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-isoindol-1,3-diona (6,03 g, 19,7 mmol; 88%) na forma de um sólido castanho claro. MS (m/e): 307,2 [M+H⁺].

84.3

Uma suspensão de 2-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,26 mmol) e monoidrato de hidrazina (0,48 ml, 9,79 mmol) em etanol (90 ml) foi submetida a agitação a 50°C durante 3 horas. A mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente e adicionaram-se carbonato de sódio (0,38 g, 3,59 mmol) e água (1 ml). A suspensão foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O resíduo sólido foi removido por filtração, triturado com CH₂Cl₂ / MeOH (4/1) sob condições de refluxo. Um sólido branco foi removido por filtração e triturado com TBME para proporcionar 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (0,285 g, 1,62 mmol; 50%),

na forma de um sólido branco. MS (m/e): 176,8 [M+H⁺].

84.4

A uma suspensão de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (77 mg, 0,39 mmol) em acet
5 tonitrila (4 ml) e DMF (0,5 ml) adicionaram-se sucessi-
vamente DIPEA (0,30 ml, 1,78 mmol), ácido 3-(3-
fluorofenil)propionico (60 mg, 0,36 mmol) e BOP-Cl (136
mg, 0,54 mmol). A mistura de reação foi submetida a
10 agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente, eva-
porada e triturada com CH₂Cl₂ / MeOH (4/1). A filtra-
gem proporcionou 3-(3-fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-
diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida
(30 mg, 92 µmol; 26 %) na forma de um sólido branco. MS
(m/e): 327,3 [M+H⁺].

15 Exemplo 85

2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-pirido [2,3-d]pirimidin-4-ona

A uma solução de ácido 2,5-difluoropiri-
dina-3-carboxílico (150 mg, 0,94 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml)
20 a 0°C foi adicionado oxalilcloreto (97 µl, 1,13 mmol)
gota a gota seguido por 2 gotas de DMF. A mistura de
reação foi aquecida para a temperatura ambiente e sub-
metida a agitação durante 4 h. A mistura de reação foi
concentrada *in vacuo* e usada na etapa seguinte sem ou-
25 tra purificação. O cloreto de ácido bruto foi dissolv
ido em MeCN (5 ml) e adicionou-se N,N-diisopropil etil
amina (345 µl, 2,67 mmol) seguida por sal de cloridrato

de 2-[2-(3-clorofenil)-etoxi]-acetamidina (222 mg, 0,89 mmol) (preparado conforme descrito no exemplo 79,2). A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 h e então aquecida para refluxo durante um adicional de 16 h. A mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* para proporcionar um resíduo que foi dividido entre água e acetate de etila. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com 1N HCl, NaHCO₃ saturado, salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentradas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto o qual foi triturado com éter (3x5 ml) para proporcionar o produto desejado 2-[2-(3-clorofenil)-etoximetil]-6-fluoro-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona (65 mg, 0,19 mmol; 22%) na forma de um sólido incolor. MS: m/e = 334,1 [M+H⁺].

Exemplo 86

2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-4-ona

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 79.2). Sólido castanho claro. MS: m/e = 334,1 [M+H⁺].

Exemplo 87

2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-ilametil)-acetamida

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3) e de ácido (5-metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-acético [107367-98-6] preparou-se 2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-acetamida na forma de um sólido branco. MS (m/e): 376,3 [M+H⁺].

Exemplo 88

2-[1,2,4]Triazol-1-ilametil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona
88.1

A uma solução de 2-amino-nicotinamida (200 mg, 1,4 mmol) em DMF (3 ml) adicionou-se sucessivamente ácido 1H-1,2,4-triazol-1-acético [28711-29-7] (185 mg, 1,4 mmol), diisopropiletilamina [7087-68-5] (200 µl, 1,4 mmol) e O-(7-azabenzotriazol-1-ila)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato-hexafluorofosfato [200731-31-3] (555 mg, 1,4 mmol) sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 18 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo foi digerido com diclorometano para proporcionar o produto na forma de um sólido incolor. Filtragem e secagem proporcionaram 206 mg de 2-(2-[1,2,4]triazol-1-ila-acetilamino)-nicotinamida na forma de um sólido incolor, que foi usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

88.2

Dissolveu-se 2-(2-[1,2,4]triazol-1-ilacetilamino)-nicotinamida (206 mg, 0,8 mmol) em piridina (4 ml). A solução foi submetida a microondas durante 15 min a 150°C. O solvente foi removido *in vacuo*, e o resíduo purificado por cromatografia em sílica (gradiente de diclorometano/metanol) para proporcionar 2-[1,2,4]triazol-1-ilametil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (18 mg, 72 µmol; 9%) na forma de um sólido amarelo. MS (m/e): 229,1 [M+H⁺].

10 **Exemplo 89**

2-(3-Cloro-fenoxi)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-acetamida

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3) e de ácido 3-clorofenoxiacético [588-32-9] preparou-se 2-(3-cloro-fenoxi)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-acetamida na forma de um sólido branco. MS (m/e): 345,2 [M+H⁺].

Exemplo 90

20 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-2-(piridin-2-ilaoxi)-acetamida

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3) e de ácido (2-piridiniloxi)-acético [58530-50-0] preparou-se N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-2-(piridin-2-ilaoxi)-acetamida na forma de um sólido branco. MS (m/e): 312,0 [M+H⁺].

Exemplo 91**2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona****91.1**

5 A uma solução de 2-(3-fluoro-fenil)-etanol
(4,0 g, 28,5 mmol) em DMF (60 ml) adicionou-se uma dis-
persão a 60% de hidreto de sódio em óleo (2,40 g, 60
mmol). A suspensão foi aquecida para 60°C durante 0,75
horas. Adicionou-se ácido cloroacético (4,72 g, 50
10 mmol) gota a gota. Depois de 36 horas a 60°C a mistura
de reação castanha foi conduzida a secagem sob pressão
reduzida, dissolvida em EtOAc e lavada com 1M HCl, água
e salmoura. As camadas orgânicas foram submetidas a
secagem sobre MgSO₄, filtradas, o solvente foi removido
15 sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia
de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano,
3/1) para proporcionar ácido [2-(3-fluoro-fenil)-
etoxi]-acético (2,02 g, 18 mmol; 36%) na forma de um
líquido incolor. MS (m/e): 197,4 [M-H]⁻.

20 91.2

Uma solução de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-
etoxi]-acético (1,20 g, 6,05 mmol), EDCI (1,28 g, 6,66
mmol), HOBt (0,90 g, 6,66 mmol) e DIPEA (1,56 ml, 9,08
mmol) em metanol (4 ml) foi submetida a agitação a 0°C
25 durante 2 horas. A mistura de reação foi conduzida a
secagem, dissolvida em CH₂Cl₂ e lavada duas vezes com
1M NaOH e salmoura. As camadas orgânicas foram subme-
tidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas, o solvente foi

removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano, 1/4) para proporcionar éster metílico de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético (1,20 g, 5,6 mmol; 93%) na forma de um líquido incolor. MS (m/e): 213,2 [M+H]⁺.

91.3

Uma suspensão de 2-amino-nicotinamida (250 mg, 1,82 mmol) e éster metílico de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acético (464 mg, 2,18 mmol) em THF (5 ml) foi tratada com LiHMDS (1M THF solução, 4,6 ml) durante a noite sob temperatura ambiente. A suspensão amarela foi filtrada, o filtrado foi submetido a secagem e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (amino-fase gel de sílica, CH₂Cl₂ / MeOH, 19/1) para proporcionar 2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (303 mg, 1 mmol; 55%) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 300,2 [M+H]⁺

Exemplo 92

2-[2-(3-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Em analogia ao exemplo 91.3, fez-se reagir 2-amino-nicotinamida e éster metílico de ácido [2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-acético (preparado a partir de 2-(3-metoxifenil)etanol [5020-41-7] em analogia ao exemplo 91.1 - 91.2), na presença de LiHMDS em THF para proporcionar depois da purificação do produto bruto com

cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc) 2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona as sólido branco. MS (m/e): 312,2 [M+H⁺].

Exemplo 93

5 **7-Fluoro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

93.1

Adicionou-se tionilcloreto (288 µl, 3,98 mmol) gota a gota a uma solução de ácido 5-(4-fluoro-
10 fenil)-pentanóico (520 mg, 2,65 mmol) em metanol (11 ml) a -15°C. A mistura de reação foi então submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1,5 h. Adicionou-se água e a mistura foi extraída 3 vezes com di-
etiléter. Os extratos combinados foram lavados com á-
15 gua e salmoura, submetidos a secagem (Na₂SO₄) e evaporados. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de etila / heptana 5:95 a 12:88) para obter-se éster metílico de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-pentanóico (420 mg, 2 mmol;
20 75%) na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 211,0 [M+H⁺].

93.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se éster metílico de ácido 5-(4-
25 fluoro-fenil)-pentanóico com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 5-(4-fluoro-fenil)-pentanamidina na forma de um sólido incolor. MS: m/e = 195,2 [M+H⁺].

93.3

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 5-(4-fluoro-fenil)-pentanamidina. Sólido branco. MS: m/e = 316,1 [M+H⁺].

Exemplo 94

7-Fluoro-2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

10 **94.1**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 79.1, converteu-se 2-(2-fluorofenil)-etanol para éster metílico de ácido [2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-acético. Óleo amarelo. MS: m/e = 213,1 [M+H⁺].

15 **94.2**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se éster metílico de ácido [2-(2-fluorofenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um óleo incolor. MS: m/e = 197,2 [M+H⁺].

94.3

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 85 utilizando-se ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e 2-[2-(2-fluorofenil)-etoxi]-acetamidina para proporcionar 7-fluoro-2-[2-(2-fluorofenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

ona na forma do produto desejado (80%) como um sólido branco. MS: m/e = 318,2 [M+H⁺].

Exemplo 95

N-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-

5 **ilametil)-3-fenil-propionamida**

95.1

Uma suspensão de 2-cloro-5-fluoro-nicotínico acid (2,0 g, 11,39 mmol), HOBt (2,31 g, 17,13 mmol), BOP-Cl (4,37 g, 17,15 mmol), cloreto de amônio (1,22 g, 22,86 mmol), DIPEA (12 ml, 66,74 mmol) em DMF (75 ml) foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. As fases orgânicas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc) para obter-se 2-cloro-5-fluoro-nicotinamida (850 mg, 4,9 mmol; 43%) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 175,1 [M+H⁺].

20 **95.2**

Uma solução de 2-cloro-5-fluoro-nicotinamida (70 mg, 0,40 mmol) e 4-metoxibenzilamina (550 mg, 4,01 mmol) em etilenoglicol (1 ml) foi submetida a microondas durante 50 min a 140°C. Um sólido branco foi removido por filtragem e o filtrado evaporado. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com água e salmoura, submetido a secagem sobre MgSO₄ e o solven-

te removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano, 1/1) para obter-se 5-fluoro-2-(4-metoxibenzilamino)-nicotinamida (56 mg, 0,2 mmol; 51%) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 276,3 [M+H⁺].

95.3

5-Fluoro-2-(4-metoxibenzilamino)-nicotinamida (220 mg, 0,80 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) e anisol (1 ml) foi tratado com TFA (2,57 ml, 34,6 mmol) a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi submetida a secagem e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc / heptano, 1/4) para proporcionar 2-amino-5-fluoro-nicotinamida (100 mg, 0,65 mmol; 81%) na forma de um sólido amarelo. MS (m/e): 156,1 [M+H⁺].

95.4

Partindo-se de 2-amino-5-fluoro-nicotinamida, sintetizou-se 2-aminometil-6-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona em analogia ao exemplo 84.1 - 84.3. Sólido amarelo. MS (m/e): 195,1 [M+H⁺].

95.5

Uma solução de 2-aminometil-6-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (130 mg, 0,67 mmol) em THF (5 ml) foi tratada com DIPEA (173 mg, 1,34 mmol) e cloreto de 3-fenil-propionil (136 mg, 0,80 mmol) a 0°C durante 18 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura. As camadas orgâni-

cas foram submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas, evaporadas e cromatografadas (gel de sílica, EtOAc / heptano, 1/1) para proporcionar N-(6-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-3-fenil-propionamida (6 mg, 13 μmol ; 2%) na forma de um sólido amarelo. MS (m/e): 327,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Exemplo 96

7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

10 **96.1**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(3-trifluorometil-fenil)-etanol com iodoacetato de etila na presença de trifluorometanossulfonato de prata e 2,6-di-*tert*-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-acético na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 277,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

96.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido castanho. MS: m/e = 247,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

25 **96.3**

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-

trifluorometil-fenil)-etoxi]-acetamidina. Sólido castanho. MS: m/e = 368,1 [M+H⁺].

Exemplo 97

5-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

97.1

Colocou-se em suspensão 5-metil-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona (H. Juneck, I. Wrtilek, *Monatsh. Chem.* **1970**, 101, 1130-5; 2 g, 11 mmol) sob temperatura ambiente em oxidloreto fosforoso (7,7 ml, 85 mmol) e submeteu-se a agitação sob condições de refluxo durante 14 h. A mistura de reação foi vazada sobre água gelada, filtrada e o filtrado foi extraído duas vezes com isopropil acetato. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de isopropila / heptano) para proporcionar 2,4-dicloro-5-metil-pirido[2,3-d]pirimidina (302 mg, 1,4 mmol; 13%) na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 214,1 [M+H⁺].

97.2

Colocou-se em suspensão 2,4-dicloro-5-metil-pirido[2,3-d]pirimidina (302 mg, 1,4 mmol) sob temperatura ambiente em solução aquosas de 1N NaOH (6 ml) e submeteu-se a agitação durante 1 h. O pH foi ajustado para 7 com solução aquosa de HCl a 25% e a mistura foi lavada duas vezes com diclorometano. A ca-

mada aquosa foi submetida a secagem sob pressão reduzida para proporcionar 344 mg (1,48 mmol; quant.) de cloridrato de 2-cloro-5-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido incolor o qual foi usado na
5 etapa seguinte sem qualquer outra purificação. MS: m/e = 195,9 [M+H⁺].

97.3

Dissolveu-se cloridrato de 2-cloro-5-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (36 mg, 155 µmol)
10 em DMSO (0,8 ml). Adicionaram-se crivos moleculares 4Å, 5-fenil-1-pentanol (80 µl, 465 µmmol) e adicionou-se *terc*-butilato de potássio (35 mg, 310 µmol) e a suspensão foi submetida a agitação a 120°C durante 48 h sob uma atmosfera de argônio. Os crivos moleculares
15 foram removidos por filtração, o filtrado foi vazado sobre água gelada / acetato de isopropila 1/1, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de isopropila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem
20 sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetato de isopropila / heptano) para proporcionar 5-metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (16
25 mg, 50 µmol; 32%) na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 324,4 [M+H⁺].

Exemplo 98

6-Cloro-2-(3-fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**98.1**

Sob uma atmosfera de nitrogênio, e a uma
5 temperatura de 0°C, uma solução de cloreto de 2,5-
dicloropiridina-3-carbonila [175277-81-3] (4,82 g, 23
mmol) em CHCl₃ (7 ml) foi adicionada lentamente a uma
solução de metil hidroiodeto de aminometanimidotioato
[4338-95-8] (5,00 g, 23 mmol) e trietilamina (6,36 ml,
10 46 mmol) em piridina (7 ml). A mistura de reação foi
submetida a agitação sob temperatura ambiente durante o
fim de semana, foi recolhida em acetato de etila e la-
vada (água). Depois de secagem (Na₂SO₄) e evaporação
do solvente, o resíduo foi purificado (cromatografia de
15 coluna, gel de sílica, CH₂Cl₂ / MeOH) para proporcionar
1-(2,5-dicloro-piridina-3-carbonyl)-2-metil-isotiouréia
(3,50 g, 13 mmol; 58%). MS: m/e = 262,0 [M+H⁺]; ¹H NMR
(d⁶ 2,44 (s, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,55 (d, δ-DMSO): 1H),
9,15 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H).

20 98.2

Uma solução de 1-(2,5-dicloro-piridina-3-
carbonil)-2-metil-isotiouréia (2,44 g, 9 mmol) em DMF
(8 ml) foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio a
157°C durante 15 minutos. Depois de refrigeração, adi-
25 cionou-se etanol (8 ml), o cloridrato de 6-cloro-2-
metilsulfanil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona precipi-
tado foi removido por filtragem e os solventes residu-

ais foram removidos sob alto vácuo durante a noite (770 mg, 2,9 mmol; 32 %). ^1H NMR (d^6 3,34 (s, 3H), 8,44 (d, 1H), 8,80 (d, δ -DMSO): 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,95 (bs, 1H).

5 98.3

Aqueceu-se cloridrato de 6-cloro-2-metilsulfanil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (380 mg, 1,4 mmol) em 2N HCl (1,4 ml) para refluxo durante 1 h. A suspensão obtida foi refrigerada, diluída com uma pequena quantidade de água, e filtrada. O solvente residual foi removido do cloridrato de 6-cloro-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona obtido por alto vácuo durante o fim de semana (230 mg, 0,95 mmol; 68%). ^1H NMR (d^6 3,37 (bs, 1H), δ -DMSO): 7,5 (bs, 1H), 7,8 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

98.4

Uma mistura de 6-cloro-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-dione cloridrato de (360 mg, 1,54 mmol) e oxicloreto fosforoso (5,6 ml) foi aquecida para refluxo durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. O excesso de oxicloreto fosforoso foi evaporado, a mistura negra foi vazada em água gelada, e extraída (CH_2Cl_2). As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem (Na_2SO_4), e o solvente foi evaporado. O 2,4,6-tricloro-pirido[2,3-d]pirimidina bruto foi usado sem qualquer outra purificação e caracterização na etapa seguinte.

98.5

Dissolveu-se 2,4,6-tricloro-pirido[2,3-d]pirimidina (360 mg, bruto) em 1N NaOH (6 ml) (ultrassonicação) e submeteu-se a agitação durante 30 minutos sob temperatura ambiente. A suspensão obtida foi extraída com Et₂O. A camada aquosa foi separada, acidificada (HCl), e extraída novamente (EtOAc). A camada orgânica foi submetida a secagem (Na₂SO₄), filtrada e evaporada para proporcionar 2,6-dicloro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona bruto (MS: m/e = 214,3 [M-H⁻]) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

98.6

Uma solução de 2,6-dicloro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (60 mg, bruto), 3-fenoxi-1-propanol [6180-61-6] (127 mg, 0,84 mmol), e KOtBu (62 mg, 0,55 mmol) in DMSO (1 ml) foi aquecida em um forno de micro-ondas para 180°C durante 15 min. Depois de filtragem, o composto do título (2,3 mg, 6,9 µmol; 2,5%, MS: m/e = 330,3 [M-H⁻]) foi obtido a partir de uma mistura de reação por HPLC de preparação de fase inversa (Agilent Zorbax XdB C18 coluna, gradiente de solvente 5-95% CH₃CN em 0,1% TFA(aq) durante 7 minutos, velocidade de fluxo 30 ml/min).

Exemplo 99

7-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

99.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 97.2, tratou-se 2,4-dicloro-7-metil-pirido[2,3-d]pirimidina (R. K. Robins, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3449-57) com solução 1N NaOH para proporcionar cloridrato de 2-cloro-7-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona, na forma de um sólido de cor laranja. MS: m/e = 196,1 [M+H⁺].

99.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 97.3, fez-se reagir cloridrato de 2-cloro-7-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona com 5-fenil-1-pentanol em DMSO na presença de crivos moleculares e *terc*-butilato de potássio para proporcionar 7-metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 324,4 [M+H⁺].

Exemplo 100**2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-5-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 97.3, fez-se reagir cloridrato de 2-cloro-5-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona com 3-(2-cloro-fenoxi)-propan-1-ol [60222-56-2] em DMSO na presença de crivos moleculares e *terc*-butilato de potássio para proporcionar o composto do título na forma de cristais incolores. MS: m/e = 346,1 [M+H⁺].

Exemplo 101

7-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

101.1

5 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(3-fluoro-fenil)-etanol com iodoacetato de etila na presença de trifluorometanossulfonato de prata e 2,6-di-*tert*-butilpiridina para proporcionar etil éster de ácido [2-(3-fluoro-fenil)-
10 etoxi]-acético na forma de um líquido incolor. MS: m/e = 227,2 [M+H⁺].

101.2

 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(3-
15 fluoro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido amarelo. MS: m/e = 197,1 [M+H⁺].

101.3

20 Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina. Sólido castanho clãro. MS: m/e = 318,1 [M+H⁺].

25 Exemplo 102

7-Fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico cloridrato de e 2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 80.2). Soli-
do castanho claro. MS: m/e = 318,1 [M+H⁺].

Exemplo 103

3-(2-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pi- rimidin-2-ilametil)-propionamida

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de
2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo
84.3) e de ácido 3-(2-clorofenil)propiónico [1643-28-3]
preparou-se 3-(2-cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida na for-
ma de um sólido branco. MS (m/e): 342,9 [M+H⁺].

Exemplo 104

3-(3-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3- d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de
2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo
84.3) e de ácido 3-(3-clorofenil)propiónico [21640-48-
2] preparou-se 3-(3-cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida. O
produto bruto foi purificado por cromatografia de colu-
na (gel de sílica amino-fase, CH₂Cl₂ / MeOH (4/1)) e
subseqüente trituração com TBME para proporcionar o
composto do título na forma de um sólido branco. MS
(m/e): 342,9 [M+H⁺].

Exemplo 105**2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**
105.1

5 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(2-cloro-fenil)-etanol com etil iodoacetato na presença de trifluorometanosulfonato de prata e 2,6-di-*tert*-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(2-cloro-fenil)-
10 etoxi]-acético na forma de um líquido amarelo. ^1H NMR (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 3,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,21 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H).

15 105.2

 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(2-cloro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-[2-(2-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido
20 amarelo. MS: $m/e = 213,2$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

105.3

 Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e de cloridrato de 2-[2-(2-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina. Sólido castanho
25 claro. MS: $m/e = 334,2$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

Exemplo 106**6-Cloro-2-[2-(2-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona****106.1**

5 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-[2-(2-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 105.2) na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-{2-[2-(2-cloro-fenil)-
10 etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: m/e = 388,1 [M+H⁺].

106.2

 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-{2-[2-(2-cloro-
15 fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com KOtBu para obter-se 6-cloro-2-[2-(2-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: m/e = 350,3 [M+H⁺].

Exemplo 107

20 **6-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

 Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,5-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-
25 fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 101). Sólido castanho claro. MS: m/e = 318,2 [M+H⁺].

Exemplo 108

6-Cloro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

108.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 5-(4-fluoro-fenil)-pentanamidina (exemplo 93.2) na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenil)-1-imino-pentil]-nicotinamida na forma de um óleo castanho. MS: m/e = 368,1 [M+H⁺].

108.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-[5-(4-fluoro-fenil)-1-imino-pentil]-nicotinamida com KO^tBu para obter-se 6-cloro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: m/e = 332,2 [M+H⁺].

Exemplo 109

2-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

109.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etanol com iodoacetato de etila na presença de trifluorometanossulfonato de prata e 2,6-di-*terc*-butilpiridin para proporcionar etil éster de ácido [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-acético na forma de um líquido in-

color. ^1H NMR (CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2H).

5 109.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-
10 [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina na forma de um sólido amarelo. MS: $m/e = 231,2$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

109.3

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-
15 difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina. Sólido incolor. MS: $m/e = 352,2$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

Exemplo 110

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

Em analogia ao exemplo 91.3, fez-se reagir 2-amino-nicotinamida e éster metílico de ácido (2-m-tolil-etoxi)-acético (preparado a partir de 2-m-tolil-etanol [1875-89-4] em analogia ao exemplo 91.1 - 91.2)
25 na presença de LiHMDS em THF para proporcionar depois da purificação do produto bruto com cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc) e cristalização a partir

de EtOAc/heptano 2-(2-m-tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de um sólido branco. MS (m/e): 296,4 [M+H⁺].

Exemplo 111

5 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 83.2). Sólido incolor. MS: m/e = 334,2 [M+H⁺].

Exemplo 112

3-(4-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida

15 Em analogia ao exemplo 104, a partir de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3) e ácido 3-(4-clorofenil)propiónico [2019-34-3] preparou-se 3-(4-cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida. O
20 produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica amino-fase, CH₂Cl₂ / MeOH (4/1)) e subsequente trituração com TBME para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e): 342,9 [M+H⁺].

25 Exemplo 113

Éster benzílico de ácido (6-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico

Adicionaram-se ácido 2,5-difluoronicotínico (547 mg, 3,44 mmol), TBTU (1,33 g, 4,14 mmol) e
 5 DIPEA (3,40 ml, 19,85 mmol) a uma solução de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [77390-81-9] (725 mg, 3,51 mmol) em DMF (20 ml). A solução foi submetida a agitação durante 5 horas sob temperatura ambiente e 30 horas a 90°C. A suspensão castanha
 10 foi vazada sobre solução tampão aquosa gelada pH5 / diclorometano 1/1. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano, os extratos combinados foram lavados com salmoura e submetidos a secagem sobre sulfato de magnésio. Remoção do
 15 solvente sob pressão reduzida e cristalização (EtOAc / TBME) proporcionaram éster benzílico de ácido (6-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico (250 mg, 0,757 mmol; 22%) na forma de um sólido branco. MS: m/e = 327,1 [M-H⁻].

20 **Exemplo 114**

2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-
 25 difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 78.2). Sólido incolor. MS: m/e = 336,3 [M+H⁺].

Exemplo 115

**N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-
3-m-tolil-propionamida**

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de
5 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo
84.3) e de ácido 3-(3-metilfenil)propiónico [3751-48-2]
preparou-se N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-
2-ilametil)-3-m-tolil-propionamida na forma de um sólido
branco. MS (m/e): 323,5 [M+H⁺].

10 **Exemplo 116**

**7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Preparou-se o composto do título em analo-
gia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-
15 difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-
trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo
81.2). Sólido castanho claro. MS: m/e = 384,1 [M+H⁺].

Exemplo 117

**3-(3-Metoxi-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
20 d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida**

Em analogia ao exemplo 84.4, a partir de
2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo
84.3) e de ácido 3-(3-metoxifenil)propiónico [10516-71-
9] preparou-se 3-(3-metoxi-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
25 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-propionamida na for-
ma de um sólido branco. MS (m/e): 339,1 [M+H⁺].

Exemplo 118**2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,6-difluoropiridina-3-carboxílico e cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 82.2). Sólido incolor. MS: m/e = 352,2 [M+H⁺].

Exemplo 119**2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Preparou-se o composto do título em analogia ao exemplo 85 a partir de ácido 2,5-difluoropiridina-3-carboxílico e de cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 78.2). Sólido castanho claro. MS: m/e = 336,3 [M+H⁺].

Exemplo 120**Éster benzílico de ácido (6-cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico**

Em analogia ao exemplo 78.3 e 78.4, a partir de ácido 2,5-dicloronicotínico e de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [77390-81-9] preparou-se éster benzílico de ácido (6-cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico na forma de um sólido branco. MS (m/e): 345,3 [M+H⁺].

Exemplo 121

Éster benzílico de ácido (7-cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico

Em analogia ao exemplo 78.3 e 78.4, a partir de ácido 2,6-dicloronicotínico e de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [77390-81-9] preparou-se éster benzílico de ácido (7-cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 345,3 [M+H⁺].

10 **Exemplo 122**

Éster benzílico de ácido (7-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico

Em analogia ao exemplo 113, a partir de ácido 2,6-difluoronicotínico e de éster benzílico de ácido carbamimidoilmetil-carbâmico [77390-81-9] preparou-se éster benzílico de ácido (7-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-carbâmico (tempo de reação: 26 horas sob temperatura ambiente) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 329,1 [M+H⁺].

20 **Exemplo 123**

6-Cloro-2-(2-naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

123.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.1, fez-se reagir 2-naftalen-2-ila-etanol com iodoacetato de etila na presença de trifluorometanosulfonato de prata e 2,6-di-*tert*-butilpiridin para pro-

porcionar etil éster de ácido (2-naftalen-2-ila-etoxi)-acético na forma de um óleo incolor. MS: $m/e = 259,3$ $[M+H^+]$.

123.2

5 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.2, tratou-se etil éster de ácido (2-naftalen-2-ila-etoxi)-acético com trimetilalumínio e cloreto de amônio para obter-se cloridrato de 2-(2-naftalen-2-ila-etoxi)-acetamidina na forma de um sólido
10 incolor. MS: $m/e = 229,3$ $[M+H^+]$.

123.3

 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2,5-dicloronicotínico com cloridrato de 2-(2-naftalen-2-ila-etoxi)-
15 acetamidina na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2,5-dicloro-N-[1-imino-2-(2-naftalen-2-ila-etoxi)-etil]-nicotinamida na forma de um óleo amarelo. MS: $m/e = 402,3$ $[M+H^+]$.

123.4

20 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2,5-dicloro-N-[1-imino-2-(2-naftalen-2-ila-etoxi)-etil]-nicotinamida com carbonato de potássio em DMF durante 3 h a 100°C para obter-se 6-cloro-2-(2-naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pirido[2,3-
25 d]pirimidin-4-ona na forma de cristais castanhos. MS: $m/e = 366,0$ $[M+H^+]$.

Exemplo 124

**2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido
[2,3-d]pirimidin-4-ona**

124.1

A uma solução de 1 N aqueous LiOH (3,3 ml,
5 3,3 mmol) adicionou-se uma solução de éster metílico de
ácido 2-cloro-5-etil-nicotínico (325 mg, 1,6 mmol; T.
Y. Zhang, E. F. V. Scriven, WO 9318005 A2) em THF (3,3
ml). A mistura de reação foi submetida a agitação du-
rante 3 h sob temperatura ambiente, vazada sobre água
10 gelada / acetato de isopropila 1/1 e acidificada com
solução de HCl aquoso 1 N. As camadas foram separadas
e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetate
de isopropila. Os extratos combinados foram lavados
com salmoura, submetidos a secagem sobre sulfato de só-
15 dio e o solvente foi removido sob pressão reduzida para
proporcionar ácido 2-cloro-5-etil-nicotínico na forma
de um sólido branco (292 mg, 1,57 mmol; 97%) que foi
usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.
MS: m/e = 184,1 [M-H⁻].

20 **124.2**

Em analogia ao procedimento descrito no
exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2-cloro-5-etil-
nicotínico com cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-
etoxi]-acetamidina (exemplo 78.2) na presença de TBTU e
25 DIPEA para proporcionar 2-cloro-N-{2-[2-(2,5-difluoro-
fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida na for-
ma de um óleo amarelo. MS: m/e = 382,3 [M+H⁺].

124.3

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2-cloro-N-{2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida com
5 carbonato de potássio em DMF durante 5 h a 100°C para obter-se 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: m/e = 346,1 [M+H⁺].

Exemplo 125

10 **2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

125.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2-cloro-5-etil-nicotínico acid (exemplo 124.1) com cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 79.2) na
15 presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2-cloro-N-{2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida na forma de um óleo amarelo. MS: m/e =
20 380,2 [M+H⁺].

125.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2-cloro-N-{2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida com
25 carbonato de potássio em DMF durante 5 h a 100°C para obter-se 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-

pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: $m/e = 344,3$ $[M+H^+]$.

Exemplo 126

6-Butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

126.1

Adicionaram-se hexanal (6,06 ml, 50 mmol) e piperidina (0,16 ml) a uma solução de acetato de metilciano (4,4 ml, 49 mmol) em ácido acético (6,8 ml).
10 A solução foi submetida a agitação durante 14 h sob temperatura ambiente e vazada em água gelada / diclorometano 1/1. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com água gelada, submetidos a secagem sobre sulfato de sódio e o solvente
15 foi removido sob pressão reduzida para proporcionar éster metílico de ácido (E)-2-ciano-oct-2-enóico na forma de um óleo amarelo (9,66 g, 53 mmol; quant.) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.
20 MS: $m/e = 199,1$ $[M+NH_4^+]$.

126.2

Adicionou-se oxicloreto fosforoso (4,76 ml, 51 mmol) durante 10 minutos a uma solução gelada de éster metílico de ácido (E)-2-ciano-oct-2-enóico acid
25 metil ester (4.65 g, 26 mmol) em DMF (12 ml) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação foi submetida a agitação durante 14 h a 80°C e vazada em água ge-

lada. Depois de 3 h a mistura foi extraída duas vezes com diclorometano, os extratos combinados foram lavados com água gelada e submetidos a secagem sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida deixou
5 um óleo castanho que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica, acetate de isopropila / heptano) para proporcionar éster metílico de ácido 5-butil-2-cloro-nicotínico (1,01 g, 4,4 mmol; 17%) na forma de um óleo amarelo. MS: $m/e = 227,0$ $[M+H^+]$.

10 **126.3**

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 124.1, tratou-se éster metílico de ácido 5-butil-2-cloro-nicotínico com LiOH em THF para proporcionar ácido 5-butil-2-cloro-nicotínico na forma de
15 cristais incolores. MS: $m/e = 212,2$ $[M-H^-]$.

126.4

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 5-butil-2-cloro-nicotínico com cloridrato de 2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 79.2) na presença de TBTU e
20 DIPEA para proporcionar 5-butil-2-cloro-N-{2-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida na forma de um óleo amarelo. MS: $m/e = 408,3$ $[M+H^+]$.

126.5

25 Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 5-butil-2-cloro-N-{2-[2-(3-

cloro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com KOt-Bu em DMSO para obter-se 6-butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: m/e = 370,4 [M-H⁻].

5 **Exemplo 127**

6-Butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona

127.1

Em analogia ao procedimento descrito no
10 exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 5-butil-2-cloro-nicotínico (exemplo 126.3) com cloridrato de 2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 78.2) na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 5-butil-2-cloro-N-{2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-
15 etil}-nicotinamida na forma de um óleo de cor laranja. MS: m/e = 410,1 [M+H⁺].

127.2

Em analogia ao procedimento descrito no
exemplo 78.4, tratou-se 5-butil-2-cloro-N-{2-[2-(2,5-
20 difluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-nicotinamida com KOtBu em DMSO para obter-se 6-butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: m/e = 374,4 [M+H⁺].

Exemplo 128

25 **2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

128.1

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.3, fez-se reagir ácido 2-cloro-5-etil-nicotínico (exemplo 124.1) com cloridrato de 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-acetamidina (exemplo 82.2) na presença de TBTU e DIPEA para proporcionar 2-cloro-N-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida na forma de um óleo amarelo. MS: $m/e = 398,1 [M+H^+]$.

128.2

Em analogia ao procedimento descrito no exemplo 78.4, tratou-se 2-cloro-N-{2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoxi]-1-imino-etil}-5-etil-nicotinamida com KOtBu em DMSO para obter-se 2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona na forma de cristais incolores. MS: $m/e = 362,1 [M+H^+]$.

Exemplo 129**6-Ciclopropil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona**

Adicionou-se acetato de paládio(II) (1 mg, 4,5 μmol) a uma suspensão desgaseificada de 6-bromo-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (20 mg, 55 μmol ; exemplo 26), ácido ciclopropil borônico (10 mg, 110 μmol), fosfato de potássio (59 mg, 275 μmol) e tricicloexilfosfina (3 mg, 9 μmol) em tolueno (360 μl) e água (24 μl) sob uma atmosfera de argônio. A mistura

de reação foi aquecida durante 14 h a 100°C e vazada em acetato de isopropila gelado / salmoura 1/1. As camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetate de isopropila, os extratos combinados
 5 foram lavados com salmoura e submetidos a secagem sobre sulfato de sódio. Remoção do solvente sob pressão reduzida deixou um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia de camada fina de preparação (gel de sílica, acetate de isopropila / heptano) para proporcionar
 10 nar 6-ciclopropil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona mol; 6%) na forma de cristais amarelos. MS: m/e = 320,2 [M+H⁺ (1 mg, 3,1⁺).

Exemplo 130

**(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-
 15 amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfônico**

A uma suspensão gelada de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3; 50 mg, 0,28 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) foram adicionados DIPEA (0,10 ml, 0,58 mmol) e cloreto de 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfonila (78 mg, 0,35 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 3 horas a 0°C. O 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona que não reagiu foi removido por filtragem, o filtrado foi evaporado para secagem e cromatografado (gel de sílica,
 20 EtOAc) para proporcionar (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-amida de ácido 2-(2-fluoro-

fenil)-etanossulfônico (12 mg, 0,034 mmol; 12%) na forma de um sólido branco. MS (m/e): 363,1 [M+H⁺].

Exemplo 131

(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-
5 amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-etanossulfônico

Em analogia ao exemplo 130, a partir de 2-aminometil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona (exemplo 84.3) e de cloreto de 2-(3-cloro-fenil)-etanossulfonila preparou-se ácido 2-(3-cloro-fenil)-etanossulfônico (4-
10 oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilametil)-amida na forma de um sólido castanho claro. MS (m/e): 379,1 [M+H⁺].

Exemplo A

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

Ingredientes

Por Compri- mido

Núcleo:

Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

Revestimento de película:

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

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

Exemplo B

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

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

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

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

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

10

Exemplo D

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

Conteúdo da cápsula

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

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
----------	---------

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

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

Exemplo E

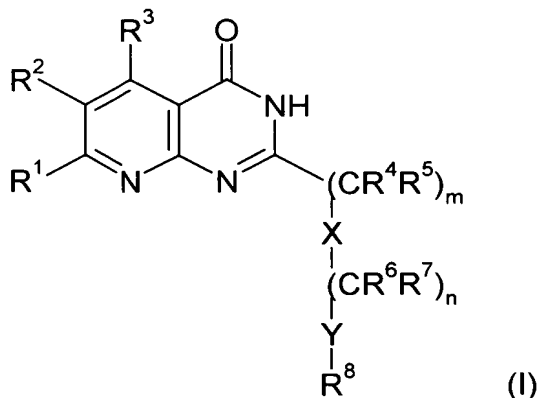
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

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

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

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



5 em que

X é uma ligação simples, O, N(R⁹)C(O), N(R⁹)C(O)O, OC(O)NR⁹, N(R⁹)C(O)NR¹⁰ ou N(R⁹)SO₂, ou, se m for 1, 2 ou 3, X também pode ser C(O)NR⁹;

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

R¹, R² e R³ independentemente uns dos outros são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro alcoxila inferior ou cicloalquila;

15 R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ independentemente uns dos outros são hidrogênio, fluoro, alquila inferior ou fluoro-alquila inferior, ou R⁴ e R⁵ são ligados entre si para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e -R⁴-R⁵- é
20 -(CH₂)₂₋₆-, ou R⁶ e R⁷ são ligados em conjunto para formarem um anel em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados e -R⁶-R⁷- é -

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

R^8 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcóxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxila inferior, cicloalquila, fluoro-cicloalquila, cicloalquila-oxigênio, $C(O)OH$, alcóxila inferior- $C(O)$, $NH_2C(O)$, $N(H, alquila inferior)C(O)$, $N(alquila inferior)_2C(O)$, OH , alquila inferior- $C(O)O$, NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, alquila inferior- $C(O)NH$, alquila inferior- $C(O)N(alquila inferior)$, NH_2SO_2 , $N(H, alquila inferior)SO_2$, $N(alquila inferior)_2SO_2$, alquila inferior- SO_2-NH , alquila inferior- $SO_2-N(alquila inferior)$, ciano e fenila que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcóxila inferior e fluoro-alquila inferior;

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

m é 0, 1, 2 ou 3;

n é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

em que $m + n$ é ≥ 1 ;

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

2 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por X ser uma ligação simples, O,

$N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, ou, se n for 1, 2 ou 3, X também pode ser $C(O)NR^9$;

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

5 em que R^9 e R^{10} são como definidos na reivindicação 1.

3 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **caracterizados** por X ser uma ligação simples, O , $N(R^9)C(O)$, $N(R^9)C(O)O$, $OC(O)NR^9$ ou $N(R^9)C(O)NR^{10}$, e R^9 e R^{10} são tais como definidos na reivindicação 1.

4 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** por X ser uma ligação simples, O , $N(R^9)C(O)$ ou $N(R^9)C(O)O$, e R^9 é tal como definido na reivindicação 1.

15 5 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por X ser $N(R^9)SO_2$, em que R^9 é tal como definido na reivindicação 1.

6 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** por Y ser uma
20 ligação simples.

7 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** por Y ser O .

8 - Compostos, de acordo com as reivindicações 1 a 7, **caracterizados** por R^1 , R^2 e R^3 independentemente uns dos outros serem hidrogênio, halogênio ou
25 alquila inferior.

9 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por R^1 ser hi-

drogênio, metila ou fluoro.

10 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** por R^2 ser hidrogênio, metila, etila, butila, fluoro, cloro ou bromo.

11 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** por R^3 ser hidrogênio.

12 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados** por R^4 , R^5 , R^6 e R^7 serem, independentemente uns dos outros, hidrogênio ou alquila inferior.

13 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** por R^4 , R^5 , R^6 e R^7 serem hidrogênio.

14 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados** por R^8 ser arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior ou fenila que é opcionalmente substituído com halogênio.

15 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados** por R^8 ser fenila ou naftila, fenila este que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados in-

dependentemente a partir do grupo que consiste de halogênio ou alcoxila inferior.

16 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizados** por R^8 ser
 5 fenila, 4-fluoro-fenila, 3-cloro-fenila, 2-metoxi-fenila, 2-cloro-fenila, 2-fluoro-fenila, 3,4-dicloro-fenila, naftalen-1-ila ou naftalen-2-ila.

17 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados** por R^8 ser 3-
 10 cloro-4-fluoro-fenila, 2,5-difluoro-fenila ou 5-metil-2-fenil-oxazol-4-ila.

18 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por m ser 0 ou 1.

15 19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizados** por n ser 0, 1, 2, 3 ou 4.

20 20 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizados** por R^9 e R^{10} serem hidrogênio.

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

2-Benziloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 25 2-Fenoximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(5-Fenil-pentil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

2-(4-Metoksi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-(4-Etil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(4-Fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
5 2-(4-Fluoro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-(3-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-Fenetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
10 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-[2-(3-Metoksi-fenil)-etil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
4-ona,
2-[4-(4-Cloro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
15 4-ona,
2-(6-Fenil-hexil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
4-ona,
2-(2-Metoksi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
20 ona,
2-p-Toliloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(2-Cloro-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-(2,3-Dimetil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
25 4-ona,
2-(Naftalen-1-iloximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-(4-Cloro-2-metil-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-

d]pirimidin-4-ona,
 6-Metil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 Éster benzílico de ácido (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 5 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-4-fenil-butiramida,
 10 6-Bromo-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Bromo-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[3-(4-Metoxi-fenil)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 15 2-(3-Fenil-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(4-Fenil-butoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[4-(4-Metoxi-fenil)-butoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 20 2-(3-Piridin-3-ila-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(2-Fenoxi-etoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(Naftalen-2-ilaoxi)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 25 2-(3-Fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-Fenetiloximetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

- 2-[3-(3,4-Difluoro-fenoksi)-propoksi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(4-Metoksi-fenoksi)-propoksi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 5 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-3-metil-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[5-(4-Cloro-fenil)-pentil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-10 4-ona,
- 2-[3-(4-Fluoro-fenoksi)-propil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 15 2-(2-p-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(4-Metoksi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(2-Benziloksi-etil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 20 2-(4'-Fluoro-bifenil-4-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(4-m-Tolil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(1-Metil-4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 25 2-(Naftalen-2-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 1-Benzil-3-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-urea,

2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoximetil]-6-metil-3H-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-(4-Iodo-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[3-(4-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
5 d]pirimidin-4-ona,
2-(3-p-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-[3-(2-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
d]pirimidin-4-ona,
10 2-(3-o-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-7-metil-3H-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-Cloro-benzil ester de ácido (4-oxo-3,4-diidro-
15 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
2-[3-(3-Fluoro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
d]pirimidin-4-ona,
2-(3-m-Toliloxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
ona,
20 2-[2-(2-Trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3H-
pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
2-[2-(2-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
d]pirimidin-4-ona,
2-(2-o-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
25 ona,
2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
d]pirimidin-4-ona,
2-Fenetiloxi-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,

- 2-(3,4-Dicloro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(4-Fluoro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 5 2-(2,4-Difluoro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(5-Fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 10 2-(6-Fenil-hexiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 15 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona, e
- Éster benzílico de ácido (6-metil-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
- e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.
- 20 22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:
- 2-[4-(4-Fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 25 2-(2-Metoxi-fenoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
- 2-(Naftalen-1-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-

- ona,
 6-Metil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 Éster benzílico de ácido (4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 3-fenil-propionamida,
 2-[2-(Naftalen-2-ilaoxi)-etoxi]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 10 2-(3-Fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-(Naftalen-2-ilaoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 15 2-[2-(2-Fluoro-fenil)-etoximetil]-7-metil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(3,4-Dicloro-benziloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-3H-pirido[2,3-
 20 d]pirimidin-4-ona, e
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

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

6-Cloro-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-

pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 5 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 6-Cloro-2-[2-(4-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 3-(3-Fluoro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 15 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,
 20 2-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 2-(3-Cloro-fenoxi)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 25 2-(pyridin-2-ilaoxi)-acetamida,
 2-[2-(3-Fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Metoxi-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-

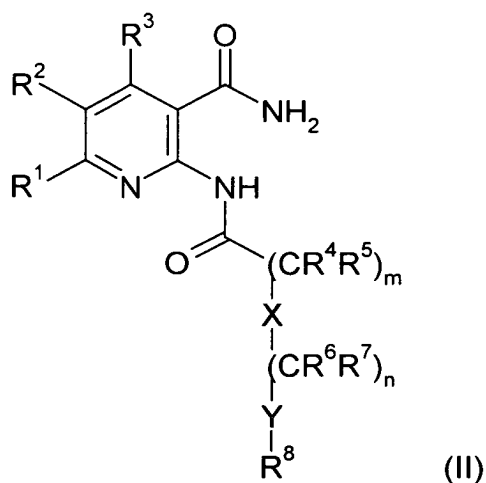
- d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 5 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 N-(6-Fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-3-fenil-propionamida,
 7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 5-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-(3-fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 7-Metil-2-(5-fenil-pentiloxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 15 2-[3-(2-Cloro-fenoxi)-propoxi]-5-metil-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 7-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 20 7-Fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 3-(2-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 3-(3-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 25 2-[2-(2-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[2-(2-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-

- d]pirimidin-4-ona,
 6-Fluoro-2-[2-(3-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Cloro-2-[4-(4-fluoro-fenil)-butil]-3H-pirido[2,3-
 5 d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(2-m-Tolil-etoximetil)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-4-
 ona,
 10 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 3-(4-Cloro-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 (6-Fluoro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-
 15 ilmetil)-carbâmico acid benzil ester,
 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 N-(4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 3-m-tolil-propionamida,
 20 7-Fluoro-2-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 3-(3-Metoxi-fenil)-N-(4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-
 d]pirimidin-2-ilmetil)-propionamida,
 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 25 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 (6-Cloro-4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-

- ilmetil)-carbâmico acid benzil ester,
 Éster benzílico de ácido (7-cloro-4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 Éster benzílico de ácido (7-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-
 5 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 6-Cloro-2-(2-naftalen-2-ila-etoximetil)-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 10 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Butil-2-[2-(3-cloro-fenil)-etoximetil]-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 6-Butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 15 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Ciclopropil-2-(4-fenil-butil)-3H-pirido[2,3-
 d]pirimidin-4-ona,
 20 (4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfônico, e
 (4-oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 amida de ácido 2-(3-cloro-fenil)-etanossulfônico,
 e seus sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis.
- 25 24 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 20, **caracterizados** por serem se-
 lecionados a partir do grupo que consiste de:

6-Cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 5 2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoximetil]-7-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ila)-N-(4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-acetamida,
 6-Cloro-2-(3-fenoxi-propoxi)-3H-pirido[2,3-d]pirimidin-
 10 4-ona,
 Éster benzílico de ácido (6-fluoro-4-oxo-3,4-diidro-
 pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-carbâmico,
 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-fluoro-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 15 2-[2-(2,5-Difluoro-fenil)-etoximetil]-6-etil-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona,
 6-Butil-2-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etoximetil]-3H-
 pirido[2,3-d]pirimidin-4-ona, e
 (4-Oxo-3,4-diidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilmetil)-
 20 amida de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-etanossulfônico,
 e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

25 - Processo para a manufatura de compos-
 tos da fórmula (I) conforme definido em qualquer uma
 das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** por o processo
 25 compreender converter um composto da fórmula (II)



via uma condensação intra-molecular para o composto da
 formula (I), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , m , n ,
 X e Y são tais como definidos em qualquer uma das rei-
 5 vindicações 1 a 24.

26 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 24, **caracterizados** por serem ma-
 nufaturados por um processo de acordo com a reivindica-
 ção 25.

10 27 - Composições farmacêuticas, **caracteri-
 zadas** por compreendem um composto de acordo com qual-
 quer uma das reivindicações 1 a 24, e um carreador e/ou
 adjuvante farmaceuticamente aceitável.

15 28 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 24, **caracterizados** por serem pa-
 ra o uso como substâncias terapêuticas ativas.

20 29 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 24, **caracterizados** por serem pa-
 ra o uso como substâncias terapêuticas ativas para o
 tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são modu-

ladas por agonistas de HM74A.

30 - Método, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A, particularmente para o

5 tratamento e/ou prevenção de níveis de lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso, diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode

10 ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado, que compreende a administração de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24 a um ser humano ou animal.

31 - Uso de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado**

20 por ser para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

32 - Uso de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de níveis de

25 lipídeos aumentados, níveis de colesterol aumentados, enfermidades ateroscleróticas, dislipidemia, colesterol de baixo HDL, hipertrigliceridemia, trombose, angina do peito, enfermidade vascular periférica, acesso,

diabetes, diabetes mellitus não-dependente de insulina, síndrome metabólica; doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esquizofrenia, função cognitiva prejudicada ou que pode ser melhorada, septicemia, doenças inflamatórias, asma, artrite, colite, pancreatite e colestase/fibrose do fígado.

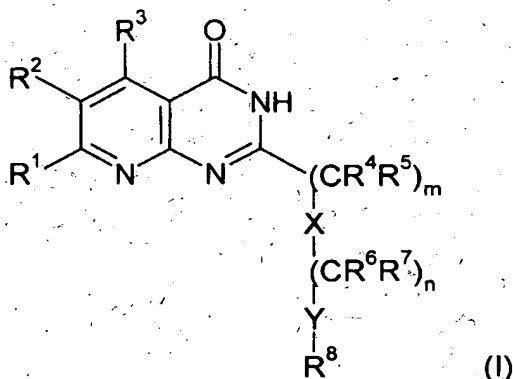
33- Uso de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que são moduladas por agonistas de HM74A.

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

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MO-
DULADAS POR AGONISTAS DE HM74A E USOS DOS COMPOSTOS

5 A invenção relaciona-se com novos derivados de piridopirimidinona da fórmula (I).



em que R¹ a R⁸, X, Y, m e n são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os seus sais e
 10 ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos são agonistas HM74A e podem ser usados como medicamentos.