

(11) Número de Publicação: **PT 1300396 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 213/71** (2007.10) **C07D 213/64** (2007.10)  
**C07D 401/04** (2007.10) **C07D 401/14** (2007.10)  
**A61K 31/44** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2001.06.08**

(30) Prioridade(s): **2000.06.12 JP 2000175966**  
**2000.09.13 GB 0022483**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.04.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.14**  
**076/2009**

(73) Titular(es):

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.**  
**6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU**  
**TOKYO 1128088** JP

(72) Inventor(es):

**SATOSHI NAGATO** JP  
**KOHSHI UENO** JP  
**YOSHIHIKO NORIMINE** JP  
**KOKI KAWANO** JP  
**KOICHI ITO** JP

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**  
**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE 1,2-DI-HIDROPIRIDINA, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

## DESCRIÇÃO

### **"Compostos de 1,2-di-hidropiridina, processos para a sua preparação e sua utilização"**

#### Campo do invento

O presente invento refere-se a um novo composto, um sal do mesmo e hidratos do mesmo, e a um método para fabrico do mesmo. Mais especificamente, diz respeito a um composto piridona, um sal do mesmo e hidratos do mesmo os quais são úteis como inibidores dos receptores não NMDA, particularmente do receptor AMPA.

#### Estado da técnica

O glutamato e aspartato são importantes aminoácidos que participam em funções nervosas tais como o reconhecimento, memória, movimento, respiração, ajuste cardiovascular e sensação e são denominados também como neurotransmissores excitatórios. Na expressão das suas actividades fisiológicas, uma interacção com um receptor específico é importante e, geralmente, são conhecidos dois tipos de receptores - um do tipo canal de iões e um do tipo ligado a proteína G. Este último é ainda classificado como receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propiónico (AMPA), receptor cainato, etc. Por outro lado, é conhecido que o aminoácido como neurotransmissor excitatório induz neurotoxicidade, por exemplo, excitação anormal dos nervos centrais. Tem sido observado que a referida toxicidade é tão grave quanto pelo facto de ser acompanhada pela morte das células nervosas provocando várias doenças nervosas. As principais doenças nervosas conhecidas são isquemia cerebral, lesão craniana, lesão da espinal medula, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose amiotrófica lateral (ALS), coreia de Huntington, perturbações nervosas associadas à SIDA, epilepsia, neurodegeneração observada após o estado de hipoxia, desordem mental, distúrbios de mobilidade, dor, espasticidade, perturbações nervosas devido a toxinas em alimentos, várias doenças neurodegenerativas, várias doenças mentais, dor crónica, enxaqueca, dor de cancro e dor provocada por perturbações nervosas de diabéticos. Estas são

doenças graves onde muitos mecanismos do seu início, etc., ainda não foram clarificados e ainda não foram encontrados agentes farmacêuticos que sejam eficazes para a terapia, crendo-se no entanto que estejam relacionadas de modo muito próximo com excessiva libertação/acumulação de neurotransmissores excitatórios, mudanças na expressão do padrão dos receptores, etc. Por exemplo, foi reportado que a concentração de glutamato no fluido cérebro-espinal e plasma aumenta na apoplexia, isquemia cerebral, lesão craniana e lesão da medula espinal (Castillo, J., Dazalos, A. e Noya, M., *Lancet*, 1997, 346:79-83; etc.). Existe um relato que a neuropatia ocorre quando o glutamato, NMDA, AMPA, cainato, etc. são excessivamente aplicados nas células nervosas (Meldrum, B., *Brain Res. Reviews*, 18, 293, 1993). Existem relatos que, na doença de Alzheimer, a proteína  $\beta$ -amilóide aumenta a neurotoxicidade do glutamato e que promove a libertação de glutamato (Árias, C. Arrieta, I. e Tapia, R., *J. Neurosci. Res.*, 1995, 41:561-566; etc.). No caso da doença de Parkinson, existem relatos que a L-dopa hidróxido activa o receptor AMPA (Cha, J.J., et al., *Neurosci. Lett.*, 1991, 132:55-58) e aumenta a neurotoxicidade (Olney, J.W., et al., 1990, 108:269-272; Rosenberg, P.A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88:4865-4869). Existe outro relato que a L-dopa promove a geração de radicais livres resultando num aumento do stress oxidativo (Smith, T.S., et al., *Neuroreport*, 1994, 5:1009-1011). No caso da coreia de Huntington, é relatado que uma substância que iniba a libertação de glutamato é eficaz na melhoria dos sintomas. No caso da ALS, existem muitos relatos que demonstram a participação de glutamato na sua patologia. Existem alguns casos onde os doentes com SIDA sofrem de deficiência na função nervosa de reconhecimento e, mesmo nessa doença nervosa, é sugerida a participação de glutamato. Por exemplo, é reportado que a gp 120 que é uma glicoproteína num envelope de vírus VIH suprime a absorção de glutamato através dos astrócitos (Dreyer, E.B., *Eur. J. Neurosci.*, 1995, 7:2502-2507; Ushijima, H., et al., *Eur. J. Neurosci.*, 1995, 7:1353-1359) enquanto que uma substância que inibe a libertação de glutamato suprime a neurodegeneração através da gb 120 (Sindou, P., et al., *J. Neurosci.* 1994, 126:133-137; Muller, W.E.G., et al., *Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol.*, 1992, 226:209-214; Lipton, S.A., *Neurology*, 1992, 42:1403-1405). No

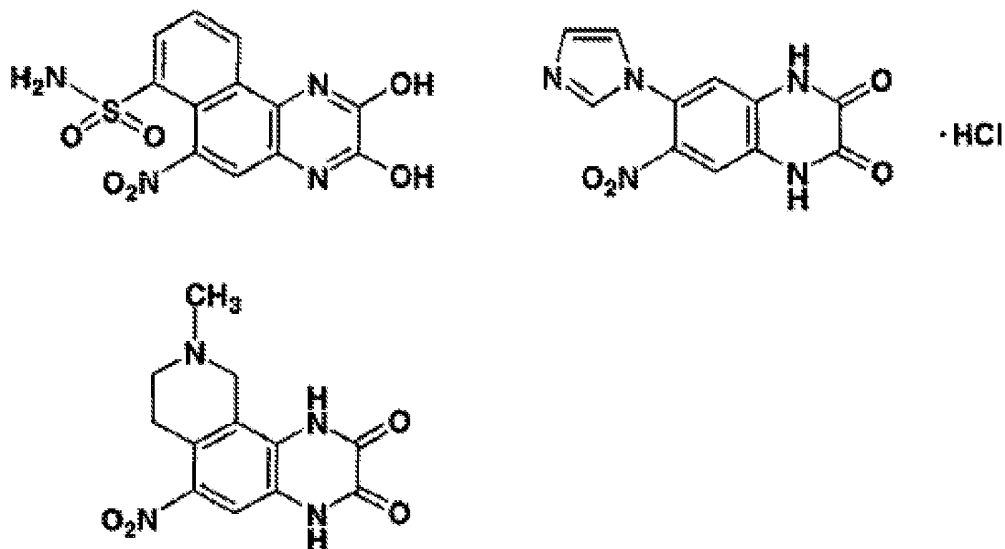
que diz respeito à encefalomielite, existe um relato que, nos ratinhos onde a referida inflamação ocorre, a enzima que decompõe o glutamato incorporado a partir do exterior das células está deficiente (Hardin-Pouzet, H., *Glia.*, 1997, 20:79-85). A atrofia olivopontocerebelar é uma doença que está algumas vezes combinada com a doença de Parkinson e foi descoberto um anticorpo da GluR2 que é uma sub-unidade que constitui o receptor AMPA (Gahring, L.C., *Neurology*, 1997, 48:494-500) e é sugerida a relação entre a atrofia olivopontocerebelar e o receptor AMPA. No que diz respeito a um relato para a epilepsia é reportado que, nos ratinhos que são incapazes de construir a GluR2 no receptor AMPA, a permeabilidade a  $Ca^{2+}$  do receptor AMPA aumenta enquanto estiver capaz de provocar uma resposta rápida resultando na morte (Brusa, R., *Science*, 1995, 270:1677-1680). Além do acima exposto, é reportado que NBQX (2,3-di-hidroxi-6-nitro-7-sulfamoylbenz[f]quinoxalina; Sheardown, et al., *Science*, 247, 571, 1990) e outros compostos inibidores para os receptores AMPA possuem acção anti-ansiedade e anti-convulsiva (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 742, 1992; *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 1998, 60:119-124) e existem igualmente relatórios para a ligação do receptor AMPA/receptor cainato com a perturbação urinária, abuso de drogas, dor, etc. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280, 894-904, 1997; *Neuroscience Letters*, 268:127-130, 1999).

Pode-se prever que as substâncias que apresentem uma acção antagonista em relação aos receptores dos neurotransmissores excitatórios são úteis para a terapia das supramencionadas doenças nervosas.

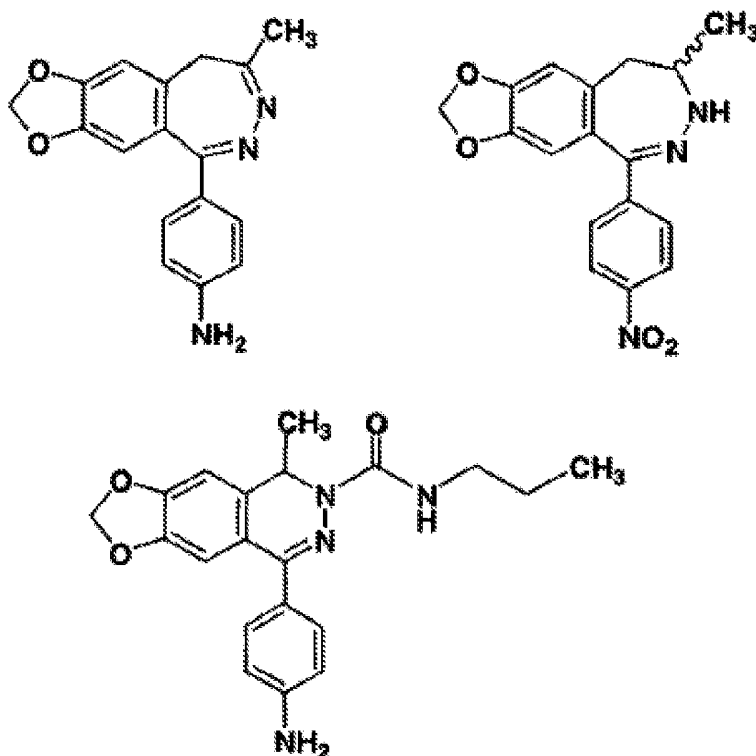
Presentemente, a utilidade das substâncias possuindo uma acção antagonista em relação aos receptores não NMDA tal como o receptor AMPA e receptor cainato é particularmente aguardada. Por exemplo, é relatado que os inibidores da interacção de glutamato com o complexo receptor AMPA e/ou cainato são úteis no tratamento de desordens desmielinizantes tais como encefalite, encefalomielite aguda disseminada, polineuropatia desmielinizante aguda (síndrome de Guillan Barre), polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, esclerose múltipla, doença de Marchifava-Bignami, mielinólise pontina central, síndrome de Devic, doença de Balo, VIH- ou

HTLV-mielopatia, leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma desordem desmielinizante secundária; por exemplo, lúpus eritematosos no SNC, poliartrite nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidose, vasculite cerebral isolada, etc. como desordens desmielinizantes secundárias, etc. em WO 00/01376. No que diz respeito ao composto que possui uma acção inibidora em relação ao receptor AMPA e receptor cainato, existem relatos para, por exemplo, os seguintes compostos:

(1) Compostos competitivos que inibem o receptor AMPA representados pelas seguintes fórmulas:

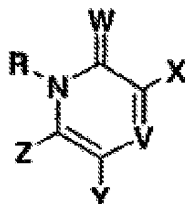


(2) compostos não competitivos que inibem o receptor AMPA representados pelas seguintes fórmulas:



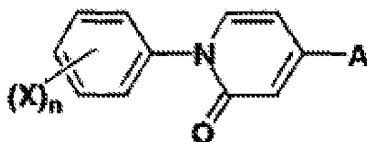
(3) Além dos acima expostos, existem relatos de compostos competitivos que inibem o receptor AMPA possuindo uma estrutura quinoxalinediona em WO 94/25469, WO 96/10023, US 5356902, etc. e existem relatos de compostos não competitivos que inibem o receptor AMPA em WO 95/01357, WO 97/28135, WO 97/18163, WO 97/43276, WO 97/34878, WO 98/38173, EP 802195, DE 19643037, etc.

Por outro lado, no que diz respeito aos compostos 1,3-di-hidropiridina, existem vários relatos para os mesmo tais como os compostos representados pela fórmula



[na fórmula, R é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcenilo C<sub>2-6</sub>, um grupo alcinilo C<sub>2-6</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, etc.; V é CH ou N; W é O ou S; X é um

grupo fenilo o qual é não substituído ou substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, um grupo ciano, um grupo nitro, halogéneo, etc. ou um hetero grupo aromático o qual é substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub>, halogéneo, etc., Y é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcenilo C<sub>2-6</sub>, um grupo alcinilo C<sub>2-6</sub>, um grupo arilo, etc., e Z é halogéneo, um grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, um grupo alceniltio C<sub>2-6</sub>, um grupo arilo, etc.] ou sais dos mesmos como um ligando para a sub-unidade GABA<sub>A</sub>α em WO 98/55480 e os compostos representados pela fórmula



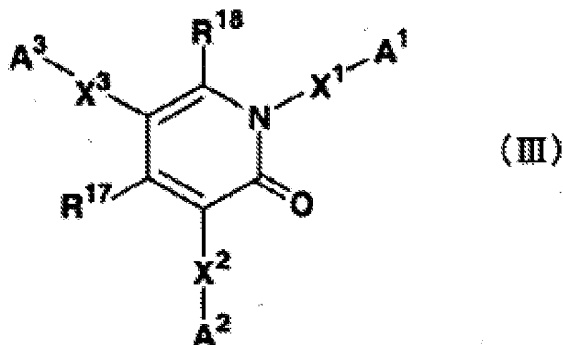
[na fórmula, n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; X é um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, um grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, um grupo trifluorometilo, um grupo trifluorometoxi ou halogéneo; A é um grupo amino, um grupo alquilamino C<sub>1-4</sub>, um grupo morfolino, um grupo piperidino ou um grupo pirrolidino] úteis para terapia da epilepsia na WO 00/07988 mas a sua ligação com o receptor AMPA e receptor cainato não era de todo conhecida.

Como tal, tem-se verificado uma impetuosa procura para os compostos que inibem o receptor AMPA/receptor cainato e sejam úteis como agentes farmacêuticos. Contudo, ainda não foram encontrados compostos que apresentem uma excelente acção inibidora em relação ao receptor AMPA e/ou ao receptor cainato são altamente úteis como agentes farmacêuticos actuando de modo eficaz no campo clínico. Deste modo, um objecto do presente invento é o de investigar e determinar um composto que iniba o receptor AMPA e/ou o receptor cainato o qual suprima a neurotoxicidade dos neurotransmissores excitatórios e consiga uma excelente acção neuroprotectora como agentes farmacêuticos sendo úteis como agentes terapêuticos/preventivos/melhoramento para várias doenças nervosas.

Divulgação do invento

Nessas circunstâncias, os presentes inventores realizaram um intenso estudo e, como resultado, conseguiram sintetizar um novo composto representado pela fórmula (III), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, e estabeleceram um excelente método para produzir o composto ou sal do mesmo, e intermediário útil no método. Além disso, de modo surpreendente, determinaram que o composto (III) supra, um sal ou hidratos do mesmo apresentam uma excelente acção antagonista em relação ao receptor AMPA, como consequência de o presente invento ter sido realizado.

Ou seja, o presente invento diz respeito a (1) o composto representado pela fórmula (III), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo;



em que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e X<sup>3</sup> indica cada um uma ligação simples;

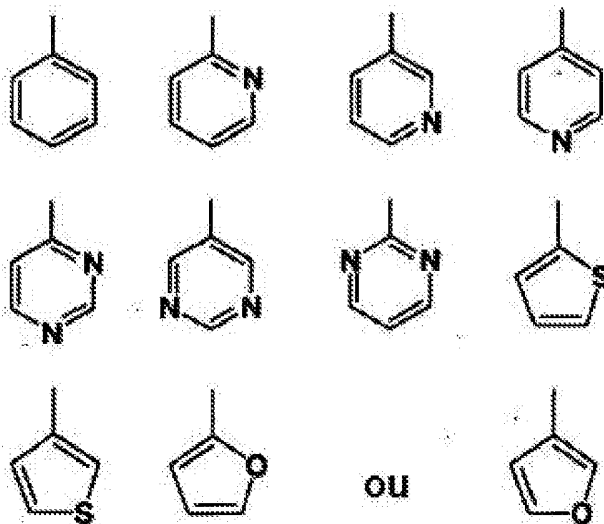
A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> e A<sup>3</sup> são iguais ou diferentes entre si e cada um indica um grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-8, grupo cicloalcenilo C<sub>3</sub>-8, grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros, grupo hidrocarbocíclico aromático C<sub>6</sub>-14 ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros, opcionalmente substituídos; e R<sup>17</sup> e R<sup>18</sup> são iguais ou diferentes entre si e cada um indica átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C<sub>1</sub>-6; em que cada um de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> e A<sup>3</sup> pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do seguinte grupo substituinte b, consistindo o grupo substituinte b em (1)



grupo hidroxil, (2) um átomo de halogéneo, (3) grupo nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo alquilo C1-6, um grupo alcenilo C2-6, ou um grupo alcinilo C2-6 que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxil, grupo nitrilo, um átomo de halogéneo, um grupo alquilamino C1-6, um grupo di-(alquil C1-6)amino, um grupo alcenilamino C2-6, um grupo di(alcenilamino C2-6), um grupo alcinilamino C2-6, um grupo di(alcinilamino C2-6), um grupo N-alquil C1-6-N-alcenilamino C2-6, um grupo N-alquil C1-6-N-alcinilamino C2-6, um grupo N-alcenil C2-6-N-alcinilamino C2-6, um grupo aralquiloxi, um grupo TBDMS oxi, um grupo alquilsulfonilamino C1-6, um grupo alquilcarboniloxi C1-6, um grupo alcenilcarboniloxi C2-6, um grupo alcinilcarboniloxi C2-6, um grupo N-alquil C1-6-carbamoilo, um grupo N-alcenil C2-6-carbamoilo e um grupo N-alcinil C1-6-carbamoilo grupo, (6) um grupo alcoxi C1-6, um grupo alceniloxi-C2-6 ou um grupo alciniloxi C2-6 que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo alquilamino C1-6, um grupo aralquiloxi e grupo hidroxil, (7) um grupo alquiltio C1-6, um grupo alceniltio C2-6 ou um grupo alciniltio C2-6 que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em um grupo hidroxil, grupo nitrilo, um átomo de halogéneo, um grupo alquilamino C1-6, um grupo aralquiloxi, um grupo TBDMS oxi, um grupo alquilsulfonilamino C1-6, um grupo alquilcarboniloxi C1-6 e um grupo alquilcarbamoilo C1-6, (8) um grupo carbonilo substituído com um grupo seleccionado a partir do grupo que consiste num grupo alcoxi C1-6, grupo amino, um grupo alquilamino C1-6, um grupo di(alquil C1-6)amino, um grupo alcenilamino C2-6, um grupo di(alcenil C2-6) amino, um grupo alcinilamino C2-6, um grupo di(alcinil C2-6) amino, um grupo N-alquil C1-6-N-alcenilamino C2-6, um grupo N-alquil C1-6-N-alcinilamino C2-6 e um grupo N-alcenil C2-6-N-alcinilamino C2-6, (9) grupo amino que pode estar opcionalmente substituído com um ou dois grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo alquilo C1-6, um grupo alcenilo C2-6, um grupo alcinilo C2-6, um grupo alquilsulfonilo C1-6, um grupo alcenilsulfonilo C2-6, um grupo alcinilsulfonilo C2-6, um grupo alquilcarbonilo C1-6, um grupo alcenilcarbonilo C2-6 e um grupo

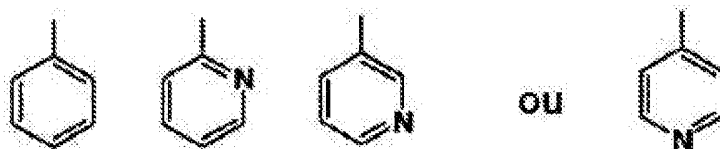
alcinilcarbonilo C2-6, (10) um grupo alquilsulfonilo C1-6, (11) um grupo alcenilsulfonilo C2-6, (12) um grupo alcinilsulfonilo C2-6, (13) um grupo alquilsulfinilo C1-6, (14) um grupo alcenilsulfinilo C2-6, (15) um grupo alcinilsulfinilo C2-6, (16) um grupo formilo, (17) um grupo cicloalquilo C3-8 ou um grupo cicloalcenilo C3-8 que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxí, um átomo de halogéneo, um grupo nitrilo, um grupo alquilo C1-6, um grupo alquiloxi C1-6, um grupo alquiloxi C1-6 alquilo C1-6 e um grupo aralquilo, (18) ou um grupo heterocíclico não aromático com 5 ou 6 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo hidroxí, um átomo de halogéneo, grupo nitrilo, um grupo alquilo C1-6, um grupo alquiloxi C1-6, um grupo alquiloxi C1-6-alquilo C1-6 e um grupo aralquilo, (19) um grupo fenilo que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxí, um átomo de halogéneo, um grupo nitrilo, um grupo alquilo C1-6, um grupo alquiloxi C1-6, um grupo alquiloxi C1-6-alquilo C1-6 e um grupo aralquilo, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo hidroxí, um átomo de halogéneo, grupo nitrilo, um grupo alquilo C1-6, um grupo alquiloxi C1-6, um grupo alquiloxi C1-6 alquilo C1-6 e um grupo aralquilo); (2) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e/ou A3 são iguais ou diferentes entre si e cada é um grupo cicloalquilo C3-8, cicloalcenilo C3-8 ou um heteroanel não aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído com um ou mais do grupo seleccionado a partir dos grupo substituinte b; (3) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e/ou A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um é um anel hidrocarboneto aromático C6-14 ou um heteroanel aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b; (4) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um representa grupo fenilo, grupo pirrolilo, grupo piridilo,

grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo furilo, grupo naftilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo imidazopiridilo, grupo carbazolilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclo-hexilo, grupo ciclo-hexenilo, grupo dioxinilo, grupo adamantilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo ou grupo morfolilo que podem estar opcionalmente possuir um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo substituinte b, respectivamente; (5) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um é um grupo representado pela fórmula:



que pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b; (6) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um está opcionalmente substituído com um grupo hidroxilo, um átomo de halogéneo, um grupo amino ou grupo nitrilo; (7) o composto de acordo com o anterior (5), um sal do mesmo e hidratos do mesmo, em que os substituintes de A1, A2 e A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um é grupo hidroxilo, um átomo de halogéneo ou, um grupo amino, grupo nitrilo ou grupo nitro; (8) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que R17 e R18 são iguais ou diferentes entre si e

cada um representa átomo de hidrogénio, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo ou grupo isopropilo; (9) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que R17 e R18 representam átomo de hidrogénio; (10) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que A1, A2 e A3 são iguais ou diferentes entre si e cada um representa um grupo representado pela fórmula seguinte:



que podem estar substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b; (11) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, em que o ponto de ligação em A1, A2 e/ou A3 se encontram na posição  $\alpha$  do átomo de carbono que liga ao grupo X1, X2 e X3, respectivamente; (12) o composto de acordo com o anterior (1), um sal do mesmo ou hidratos do mesmo, que é um dos compostos seleccionados a partir de 3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilamino-carbonilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-

dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxi-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridina-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilamino-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetoximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-furil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 3-(2-metoxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(4-metoxi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-

hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-

di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroksimetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-hidropiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-dimetilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-piperidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-pirrolidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-diisopropilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-4-piperidinobutil-1-oxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-

hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-bromopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morfolinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidiloxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-{3-[1-(metilsufonil)piperidin-4-il-oxi]fenil}-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-metil-piperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-nitro-4-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; e 3-(2-etoxicarbonil viniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona;

(13) uma composição farmacêutica compreendendo um composto representado pela fórmula (III) tal como anteriormente definido, um sal do mesmo ou hidratos do mesmo. (14) a composição farmacêutica de acordo com o anterior (13), em que é um inibidor de um receptor ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propiónico (daqui em diante, referido como "AMPA") /ou um receptor cainato; (15) a composição farmacêutica de acordo com anterior (13), que é um agente terapêutico ou preventivo para as doenças na quais um receptor AMPA ou um receptor cainato participa; (16) a composição farmacêutica de acordo com o anterior (13), que é um agente terapêutico ou preventivo para a doença de Parkinson, epilepsia, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

Doenças na quais o receptor AMPA ou receptor cainato participam incluem doença neurodegenerativa aguda; desordens



cerebrovasculares em estado agudo; lesão craniana; lesão na espinal medula; e neuropatias devidas a hipoxia ou hipoglicémia; doença neurodegenerativa crónica; doença de Alzheimer; doença de Parkinson; Coreia de Huntington; esclerose lateral amiotrófica; degeneração espinocerebelar; epilepsia; encefalopatia hepática; neuropatia periférica; síndrome de Parkinson; espasticidade; dor; neuralgia; esquizofrenia; ansiedade; abuso de drogas; náusea; emese; disúria; paropsia provocada por glaucoma; paracusia provocada por antibióticos; envenenamento alimentar; encefalomielite infecciosa; demência cerebrovascular; demência ou neurose provocada por meningite; e doenças desmielinizantes.

#### Descrição detalhada do invento

Tal como se segue, os significados dos símbolos, termos, etc. mencionados na especificação deste pedido serão explicados, pelo que o presente invento será ilustrado em detalhe.

Por "doença neurodegenerativa aguda" no presente invento, são mencionadas, por exemplo, desordens cerebrovasculares em estado agudo (hemorragia subaracnóide, enfarte cerebral e similares), lesão craniana, lesão da espinal medula, e neuropatias devidas a hipoxia ou hipoglicémia. Como "doença neurodegenerativa crónica" são mencionadas, por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, degeneração espinocerebelar e similares. Como "encefalomielite infecciosa" é mencionada, por exemplo, encefalomielite de VIH, e como "doença desmielinizante" são mencionadas, por exemplo, encefalite, encefalomielite disseminada aguda, esclerose múltipla, polirradiculoneurite aguda, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, doença de Marchifava-Bignami, mielinólise centro pontina, neuromielite óptica, doença de Devic, doença de Balo, mielopatia de VIH, mielopatia de HTLV, leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença desmielinizante secundária e similares. Como "a doença desmielinizante secundária" anteriormente mencionada são mencionadas, por exemplo, lúpus eritematoso do SNC, poliarterite nodosa, síndrome de Sjögren, sarcoidose, vasculite cerebral isolada e similares.

O termo "e/ou" utilizado no presente invento é utilizado como significado que estão incluídos ambos os casos, no caso de "e" e no caso de "ou".

Antes de mais, na especificação deste pedido, apesar de a fórmula estrutural de um composto poder expressar por conveniência um determinado isómero, o presente invento abrange todos os isómeros tais como isómeros geométricos resultantes da estrutura do composto, isómeros ópticos devidos a carbono assimétrico, rotâmeros, estereoisómeros e tautómeros bem como mistura de isómeros e o presente invento não está por conveniência limitado à descrição da fórmula apresentada mas pode ser outro isómero ou pode ser uma mistura. Em conformidade apesar de ser possível que um átomo de carbono assimétrico esteja presente numa molécula e por conseguinte que esteja presente uma substância opticamente activa e substância racémica, o presente invento não é limitado a qualquer um deles mas abrange qualquer um deles. Além disso, pode estar presente polimorfismo de cristal mas, novamente, não existe limitação em relação a forma de cristal único ou mistura. O composto (III) ou o seu sal que diz respeito ao presente invento pode ser um anidrido ou um hidrato, e ambos estão incluídos no âmbito das reivindicações do presente invento.

O "átomo de halogéneo" utilizado no presente invento indica flúor, cloro, bromo, iodo e similares, e o átomo preferível inclui flúor, cloro e bromo.

O "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo alquilo possuindo de 1 a 6 carbonos, e exemplos incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada tais como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo sec-butilo, grupo ter-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etil-propilo, grupo n-hexilo, grupo 1-metil-2-etilpropilo, grupo 1-etilo-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-propilpropilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetil-butilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-

dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo, e similares.

O "grupo alcenilo C<sub>2-6</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo alcenilo possuindo de 2 a 6 carbonos, e exemplos do grupo preferido incluem grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo iso-propenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 3-metil-1-propenilo, grupo 2-metil-2-propenilo, grupo 3-metil-2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 1,3-hexadienilo, grupo 1,6-hexadienilo, e similares.

O "grupo alcinilo C<sub>2-6</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo alcinilo possuindo de 2 a 6 carbonos, e exemplos do grupo preferido incluem o grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 3-metil-1-propinilo, grupo 1-etinil-2-propinilo, grupo 2-metil-3-propinilo, grupo 1-pentenilo, grupo 1-hexinilo, grupo 1,3-hexadi-inilo, grupo 1,6-hexadi-inilo, e similares.

O "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo alcoxi possuindo de 1 a 6 carbonos, e exemplos incluem grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo sec-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo ter-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo iso-pentiloxi, grupo sec-pentiloxi, grupo n-hexoxi, grupo iso-hexoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2,2-dimetilpropoxi, grupo 2-etilpropoxi, grupo 1-metil-2-etilpropoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 1,2-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2,3-dimetilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-metilpntoxi, grupo 3-metilpentoxi, grupo hexiloxi, e similares.

O "grupo alceniloxi C<sub>2-6</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo alceniloxi possuindo de 2 a 6 carbonos, e exemplos do grupo preferido incluem grupo viniloxi, grupo aliloxi, grupo 1-propeniloxi, grupo 2-propeniloxi, grupo iso-propeniloxi, grupo 2-metil-1-propeniloxi, grupo 3-metil-1-

propeniloxi, grupo 2-metil-2-propeniloxi, grupo 3-metil-2-propeniloxi, grupo 1-buteniloxi, grupo 2-buteniloxi, grupo 3-buteniloxi, grupo 1-penteniloxi, grupo 1-hexeniloxi, grupo 1,3-hexadieniloxi, grupo 1,6-hexadieniloxi, e similares.

O "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo cicloalquilo composto por 3 a 8 átomos de carbono, e exemplos incluem grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclo-hexilo, grupo ciclo-heptilo, grupo ciclo-octilo, e similares.

O "grupo cicloalcenilo C<sub>3-8</sub>" utilizado no presente invento indica um grupo cicloalcenilo C<sub>3-8</sub> composto por 3 a 8 carbonos, e exemplos incluem grupo ciclopropen-1-ilo, ciclopropen-3-ilo, ciclobuten-1-ilo, ciclobuten-3-ilo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclopenten-4-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-2-ilo, 1,3-ciclopentadien-5-ilo, ciclo-hexen-1-ilo, ciclo-hexen-3-ilo, ciclo-hexen-4-ilo, 1,3-ciclo-hexadien-1-ilo, 1,3-ciclo-hexadien-2-ilo, 1,3-ciclo-hexadien-5-ilo, 1,4-ciclo-hexadien-3-ilo, 1,4-ciclo-hexadien-1-ilo, ciclo-hepten-1-ilo, ciclo-hepten-3-ilo, ciclo-hepten-4-ilo, ciclo-hepten-5-ilo, 1,3-ciclo-hepten-2-ilo, 1,3-ciclo-hepten-1-ilo, 1,3-ciclo-heptadien-5-ilo, 1,3-ciclo-heptadien-6-ilo, 1,4-ciclo-heptadien-3-ilo, 1,4-ciclo-heptadien-2-ilo, 1,4-ciclo-heptadien-1-ilo, 1,4-ciclo-heptadien-6-ilo, 1,3,5-ciclo-heptatrien-3-ilo, 1,3,5-ciclo-heptatrien-2-ilo, 1,3,5-ciclo-heptatrien-1-ilo, 1,3,5-ciclo-heptatrien-7-ilo, ciclo-octen-1-ilo, ciclo-octen-3-ilo, ciclo-octen-4-ilo, ciclo-octen-5-ilo, 1,3-ciclo-octadien-2-ilo, 1,3-ciclo-octadien-1-ilo, 1,3-ciclo-octadien-5-ilo, 1,3-ciclo-octadien-6-ilo, 1,4-ciclo-octadien-3-ilo, 1,4-ciclo-octadien-2-ilo, 1,4-ciclo-octadien-1-ilo, 1,4-ciclo-octadien-6-ilo, 1,4-ciclo-octadien-7-ilo, 1,5-ciclo-octadien-3-ilo, 1,5-ciclo-octadien-2-ilo, 1,3,5-ciclo-octatrien-3-ilo, 1,3,5-ciclo-octatrien-2-ilo, 1,3,5-ciclo-octatrien-1-ilo, 1,3,5-ciclo-octatrien-7-ilo, 1,3,6-ciclo-octatrien-2-ilo, 1,3,6-ciclo-octatrien-1-ilo, 1,3,6-ciclo-octatrien-5-ilo, 1,3,6-ciclo-octatrien-6-ilo, e similares.

O "grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros" utilizado no presente invento significa um grupo

heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros do tipo bicíclico ou tricíclico que contém um ou mais de heteroátomos seleccionados a partir de um grupo que consiste em átomo de hidrogénio, átomo de enxofre e átomo de oxigénio. Exemplos específicos no grupo incluem, por exemplo, grupo pirrolidinilo, grupo pirrolilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolidilo, grupo morfolilo, grupo tetra-hidrofurilo, grupo tetra-hidropiraniilo, grupo di-hidrofurilo, grupo di-hidropiraniilo, grupo imidazolinilo, grupo oxazolinilo, e similares. Além disso, um grupo derivado de um anel piridona e um anel condensado não aromático (por exemplo, um grupo derivado a partir de um anel ftalamida, um anel succinimida, e similares) estão igualmente incluídos no grupo heterocíclico não aromático.

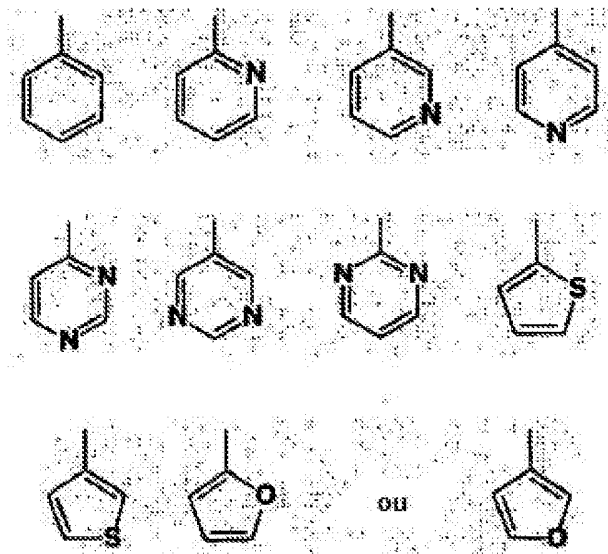
O "grupo hidrocarbocíclico aromático C<sub>6-14</sub>" e o "grupo arilo" utilizados no presente invento significam um grupo hidrocarbocíclico aromático composto por 6 a 14 átomos de carbono, e um grupo monocíclico, e um grupo condensado de um grupo bicíclico, um grupo tricíclico e similares estão igualmente incluídos. Exemplos específicos no grupo incluem grupo fenilo, grupo indenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo, grupo azulenilo, grupo heptalenilo, grupo bifenilo, grupo indatenilo, grupo acenaftilo, grupo fluorenilo, grupo fenalenilo, grupo fenantrenilo, grupo antracenoilo, grupo ciclopentaciclo-octenilo, grupo benzociclo-octenilo etc.

O "grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros" e o grupo "heteroarilo" utilizados no presente invento significam um grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros tipo monocíclico, tipo bicíclico, ou tipo tricíclico o qual contém um ou mais heteroátomos seleccionados a partir do grupo que consiste em átomo de azoto, átomo de enxofre e átomo de oxigénio. Por exemplo, exemplos específicos no grupo incluem 1) grupos heterocíclicos aromáticos contendo azoto tais como grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo benzimidazolilo, grupo indolilo, grupo iso-indolilo, grupo indolizininilo, grupo prenilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo iso-quinolilo, grupo

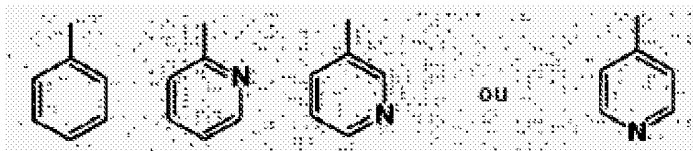
quinolizininilo, grupo ftalazilo, grupo naftilidininilo, grupo quinoxalilo, grupo quinazolinilo, grupo cinolinilo, grupo pteridinilo, grupo imidazotriazinilo, grupo pirazinopiridazinilo, grupo acridinilo, grupo fenantridinilo, grupo carbazolilo, grupo carbazolinilo, grupo perimidinilo, grupo fenantrolinilo, grupo fenacinilo, grupo imidazopiridinilo, grupo imidazopirimidinilo, grupo pirazolopiridinilo; grupo pirazolopiridinilo etc; 2) grupos aromáticos heterocíclicos contendo enxofre tais como grupo tienilo ou grupo benzotienilo; 3) grupos aromáticos heterocíclicos contendo oxigénio tais como grupo furilo, grupo piranilo, grupo ciclopentapiranilo, grupo benzofurilo ou grupo iso-benzofurilo; e 4) grupos aromáticos heterocíclicos contendo 2 ou mais de diferentes heteroátomos tais como grupo tiazolilo, grupo is-tiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzotiadiazolilo, grupo fenotiazinilo, grupo isoxazolilo, grupo furazanilo, grupo fenoxazinilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazoilo, grupo benzoxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo pirazoloxadiazolilo, grupo imidazotiazolilo, grupo tienofuranilo, grupo furopirrolilo ou grupo piridoxadinilo.

Os grupos indicados por A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> e A<sup>3</sup> na fórmula (III) no presente invento indicam independentemente um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído, um grupo cicloalcenilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído, um grupo hidrocarbocíclico aromático C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído ou um grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído, e cada um dos grupos possui os mesmos significados que nas definições anteriores, respectivamente. O grupo preferível em A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> e A<sup>3</sup> não é especificamente limitado, mas o grupo mais preferido inclui grupo fenilo, grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo furilo, grupo naftilo, grupo quinolilo, grupo iso-quinolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo imidazopiridilo, grupo carbazolilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclo-hexilo, grupo ciclo-hexenilo, grupo dioxinilo, grupo adamantilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo e grupo morfolinilo os quais podem estar

substituídos, respectivamente, etc. O grupo mais preferido inclui um grupo representado pela fórmula:



os quais podem opcionalmente possuir substituintes, etc., e o grupo mais preferido inclui um grupo representado pela fórmula:



os quais podem opcionalmente possuir substituintes respectivamente, etc.

Exemplos do grupo preferido em "substituintes" dos grupos indicados por  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  na fórmula (III) incluem um grupo tal como o grupo hidroxí, um átomo de halogéneo, grupo nitrilo, grupo nitro, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilo  $C_{2-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo alceniloxi  $C_{2-6}$ , grupo alciniloxi  $C_{2-6}$ , grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo alceniltio  $C_{2-6}$ , grupo alciniltio  $C_{2-6}$ , grupo amino, um grupo carbonilo substituído, grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilsulfinilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilsulfinilo  $C_{2-6}$ , grupo formilo, grupo aralquilo, grupo heteroarilalquilo, grupo aralquilo, grupo heteroarilalquilo, grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo

cicloalcenilo C<sub>3-8</sub>, grupo heterocíclico não aromático com 5 ou 6 membros, grupo fenilo, grupo heterocíclico aromático com 5 ou 6 membros etc., os quais podem ser substituídos, respectivamente.

Exemplos de grupo preferido no "átomo de halogéneo" incluem átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo et., e o exemplo mais preferido inclui átomo de flúor, átomo de cloro e átomo de bromo.

Exemplos do grupo preferido no "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" inclui grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo ter-butilo, grupo n-pentilo, grupo iso-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo 1-metil-2-etilpropilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo etc. Exemplos do grupo preferido no "grupo alcenilo C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem um grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo iso-propenilo, grupo 1-buten-1-ilo, grupo 1-buten-2-ilo, grupo 1-buten-3-ilo, grupo 2-buten-1-ilo, grupo 2-buten-2-ilo etc., que podem estar substituídos respectivamente. Exemplos do grupo preferido no "grupo C<sub>2-6</sub> alcinilo que pode opcionalmente possuir substituintes respectivamente" incluem um grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo butinilo, grupo pentinilo, grupo hexinilo grupo etc., que podem estar substituídos, respectivamente. Além disso, os exemplos preferidos dos "substituintes" em "que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem 1 ou mais grupos seleccionados a partir de grupo hidroxilo, grupo nitrilo, um átomo de halogéneo, um grupo N-alquilamino C<sub>1-6</sub>, um grupo N,N-di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, um grupo N-alcenilamino C<sub>2-6</sub>, um grupo N,N-di-alcenilamino grupo C<sub>2-6</sub>, um grupo N-alcinilamino C<sub>2-6</sub>, um grupo N,N-di-alcinilamino C<sub>2-6</sub>, um grupo hidrocarbocíclico C<sub>6-14</sub> aromático (por exemplo, grupo fenilo etc.), um grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros (por exemplo, grupo tienilo, grupo furilo, grupo piridilo, grupo



piridazilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazilo etc.), um grupo aralquiloxi, um grupo heteroariloxi, um grupo TBDMS-oxi, um grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub>, um grupo alcenilsulfonilamino C<sub>2-6</sub>, um grupo alquinilsulfonilamino C<sub>2-6</sub>, um grupo alquilcarboniloxi C<sub>1-6</sub>, um grupo alcenilcarboniloxi C<sub>2-6</sub>, um grupo alcinilcarboniloxi C<sub>2-6</sub>, um grupo alquilcarbamoílo C<sub>1-6</sub>, um grupo alcenilcarbamoílo C<sub>2-6</sub>, um grupo alcinilcarbamoílo C<sub>2-6</sub>, e similares.

Exemplos preferidos no "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo sec-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo ter-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo iso-pentoxi, grupo sec-pentoxi, grupo ter-pentoxi, grupo n-hexoxi, grupo iso-hexoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2-etilpropoxi, grupo 1-metil-2-etilpropoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-metilpentoxi, grupo 3-metilpentoxi, grupo hexiloxi, etc. Exemplos preferidos no grupo alceniloxi C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem grupo viniloxi, grupo aliloxi, grupo 1-propeniloxi, grupo iso-propeniloxi, grupo 1-buten-1-iloxi, grupo 1-buten-2-iloxi, grupo 1-buten-3-iloxi, grupo 2-buten-1-iloxi, grupo 2-buten-2-iloxi etc. Exemplos preferidos no grupo alciniloxi C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem grupo etiniloxi, grupo 1-propiniloxi, grupo 2-propiniloxi, grupo butiniloxi, grupo pentiniloxi, grupo hexiniloxi, etc. Além disso, os exemplos preferidos dos "substituintes" em "que pode opcionalmente possuir substituintes" inclui 1 ou mais grupos seleccionados a partir de alquilamino, um grupo aralquiloxi, grupo hidroxilo, e similares.

Exemplos preferidos respectivamente no "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes", "grupo alceniltio C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" e "grupo alciniltio C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem um grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por exemplo, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo n-propiltio, grupo iso-propiltio, grupo n-butiltio, grupo iso-butiltio, grupo ter-butiltio, grupo n-pentiltio, grupo iso-pentiltio, grupo

neopentiltio, grupo n-hexiltio), um grupo alceniltio  $C_{2-6}$  (por exemplo, grupo viniltio, grupo aliltio, grupo 1-propeniltio, grupo iso-propeniltio, grupo 1-buten-1-iltio, grupo 1-buten-2-iltio, grupo 1-buten-3-iltio, grupo 2-buten-1-iltio, grupo 2-buten-2-iltio, etc.) e um grupo alciniltio  $C_{2-6}$  (por exemplo, grupo etiniltio, grupo 1-propiniltio, grupo 2-propiniltio, grupo butiniltio, grupo pentiniltio, grupo hexiniltio etc.), que podem estar opcionalmente substituídos por 1 ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxil, um átomo de halogéneo, grupo nitrilo e grupo nitro.

Exemplos preferidos no "grupo carbonilo que estava substituído" incluem um grupo que é representado pela fórmula  $-CO-W^{\circ}$  (exemplos de  $W^{\circ}$  na fórmula incluem um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , um grupo alcinilo  $C_{2-6}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo amino, um grupo N-alquilamino  $C_{1-6}$ , um grupo N,N-di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, um grupo N-alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N,N-di(alcenil  $C_{2-6}$ )amino, um grupo N-alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N,N-di(alcinil  $C_{2-6}$ )amino, um grupo N-alquil $C_{1-6}$ -N-alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N-alquil $C_{1-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N-alcenilo  $C_{2-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$  etc.)

Exemplos dos "substituintes" em "grupo amino que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem 1 ou 2 grupos seleccionados a partir de grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilo  $C_{2-6}$ , grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilcarbonilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilcarbonilo  $C_{2-6}$  etc., os quais podem estar substituídos, respectivamente. Exemplos preferidos nos "substituintes" do grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilo  $C_{2-6}$ , grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alcinilsulfonilo  $C_{2-6}$ , grupo alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , grupo alcenilcarbonilo  $C_{2-6}$ , e grupo alcinilcarbonilo  $C_{2-6}$  incluem grupo hidroxil, um átomo de halogéneo, grupo nitrilo, um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , etc. Exemplos especificamente preferidos em "o grupo amino que pode opcionalmente possuir substituintes" em particular incluem grupo metilamino, grupo etilamino, grupo n-propilamino, grupo iso-propilamino, grupo n-butilamino, grupo iso-butilamino, grupo ter-butilamino, grupo n-pentilamino, grupo iso-

pentilamino, grupo neopentilamino, grupo n-hexilamino, grupo 1-metilpropilamino, grupo 1,2-dimetilpropilamino, grupo 2-etilpropilamino, grupo 1-metil-2-etilpropilamino, grupo 1-etil-2-metilpropilamino, grupo 1,1,2-trimetilpropilamino, grupo 1-metilbutilamino, grupo 2-metilbutilamino, grupo 1,1-dimetilbutilamino, grupo 2,2-dimetilbutilamino, grupo 2-etilbutilamino, grupo 1,3-dimetilbutilamino, grupo 2-metilpentilamino, grupo 3-metilpentilamino, grupo N,N-dimetilamino, grupo N,N-dietilamino, grupo N,N-di(n-propil)amino, grupo N,N-di(iso-propil)amino, grupo N,N-di(n-butil)amino, grupo N,N-di(iso-butil)amino, grupo N,N-di(tert-butil)amino, grupo N,N-di(n-pentil)amino, grupo N,N-di(iso-pentil)amino, grupo N,N-di(neopentil)amino, grupo N,N-di(n-hexil)amino, grupo N,N-di(1-metilpropil)amino, grupo N,N-di(1,2-dimetilpropil)amino, grupo N-metil-N-etilamino, grupo N-etil-N-(n-propil)amino, grupo N-etil-N-(iso-propil)amino, grupo vinilamino, grupo alilamino, grupo (1-propenil)amino, grupo iso-propenilamino, grupo (1-buten-1-il)amino, grupo (1-buten-2-il)amino, grupo (1-buten-3-il)amino, grupo (2-buten-1-il)amino, grupo (2-buten-2-il)amino, grupo N,N-divinilamino, grupo N,N-dialilamino, grupo N,N-di(1-propenil)amino, grupo N,N-di(iso-propenil)amino, grupo N-vinil-N-alilamino, grupo etinilamino, grupo 1-propinilamino, grupo 2-propinilamino, grupo butinilamino, grupo pentinilamino, grupo hexinilamino, grupo N,N-dietinilamino, grupo N,N-di(1-propinil)amino, grupo N,N-di(2-propinil)amino, grupo N,N-dibutinilamino, grupo N,N-dipentinilamino, grupo N,N-dihexinilamino, grupo hidroximetilamino, grupo 1-hidroxi-etilamino, grupo 2-hidroxi-etilamino, grupo 3-hidroxi-n-propilamino, grupo metilsulfonilamino, grupo etilsulfonilamino, grupo n-propilsulfonilamino, grupo iso-propilsulfonilamino, grupo n-butilsulfonilamino, grupo tert-butilsulfonilamino, grupo vinilsulfonilamino, grupo alilsulfonilamino, grupo iso-propenilsulfonilamino, grupo iso-pentenilsulfonilamino, grupo etinilsulfonilamino, grupo metilcarbonilamino, grupo etilcarbonilamino, grupo n-propilcarbonilamino, grupo iso-propilcarbonilamino, grupo n-butilcarbonilamino, grupo tert-butilcarbonilamino, grupo vinilcarbonilamino, grupo alilcarbonilamino, grupo iso-propenilcarbonilamino, grupo iso-pentenilcarbonilamino, grupo etinilcarbonilamino etc.

Exemplos preferidos respectivamente no "grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes", "grupo alcenilsulfonilo C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes", "grupo alcinilsulfonilo C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes", "grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes", "grupo alcenilsulfinilo C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" e "grupo alcinilsulfinilo C<sub>2-6</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo n-propil-sulfonilo, grupo isopropilsulfonilo, grupo n-butil-sulfonilo, grupo terbutilsulfonilo, grupo vinilsulfonilo, grupo alilsulfonilo, grupo iso-propenilsulfonilo, grupo iso-pentenilsulfonilo, grupo etinilsulfonilo, grupo metilsulfinilo, grupo etilsulfinilo, grupo n-propil-sulfinilo, grupo isopropilsulfinilo, grupo n-butil-sulfinilo, grupo terbutilsulfinilo, grupo vinilsulfinilo, grupo alilsulfinilo, grupo iso-propenilsulfinilo, grupo iso-pentenilsulfinilo, grupo etinilsulfinilo, etc.

Exemplos preferidos no "grupo aralquilo" e "grupo heteroalquilo" incluem grupo benzilo, grupo fenetilo, grupo naftilmetilo, grupo naftiletilo, grupo piridilmetilo, grupo piridiletilo, grupo tienilmetilo, grupo tieniletilo etc., exemplos preferíveis no "grupo aralquiloxi" incluem benziloxi, grupo fenetiloxi, grupo fenilpropoxi, grupo naftilmetiloxi, grupo naftiletiloxi, grupo naftilpropiloxi etc., e exemplos preferidos no "grupo heteroarilalquiloxi" incluem grupo piridilmetiloxi, grupo pirazinilmetiloxi, grupo pirimidinilmetiloxi, grupo pirrolilmetiloxi, grupo imidazolilmetiloxi, grupo pirazolilmetiloxi, grupo quinolilmetiloxi, grupo iso-quinolilmetiloxi, grupo fulfuriloxi, grupo tienilmetiloxi, grupo tiazolilmetiloxi etc.

Exemplos preferidos no "grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" e "grupo cicloalcenilo C<sub>3-8</sub> que pode opcionalmente possuir substituintes" incluem um grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por exemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclo-hexilo, grupo ciclo-heptilo, grupo e similares) e um grupo

cicloalcenilo C<sub>3-8</sub> (por exemplo, grupo ciclopropenilo, grupo ciclopropenilo, grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclo-hexenilo, grupo ciclo-heptenilo, e similares) que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente por 1 ou mais grupos seleccionados a partir de grupo hidroxilo, átomo de halogéneo, grupo nitrilo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por exemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo ter-butilo, grupo n-pentilo, grupo iso-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo etc.), um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por exemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo sec-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo ter-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo iso-pentoxi, grupo sec-pentoxi, grupo ter-pentoxi, grupo n-hexoxi etc.), um grupo alcoxiC<sub>1-6</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, um grupo aralquilo (por exemplo, grupo benzilo, grupo fenetilo, grupo naftilmetilo, grupo naftiletilo etc.), e similares.

Exemplos preferidos de "grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros", "grupo hidrocarbocíclico C<sub>6-14</sub>" e "grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros" em "um grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído", "um grupo hidrocarbocíclico aromático C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído" e "um grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituído" não são especificamente limitados, mas os mais preferidos de "grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros" incluem grupo pirrolidinilo, grupo pirrolinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolidinilo, grupo morfolinilo, grupo ftalimidoílo, um grupo succinimidoílo etc.; o mais preferido "grupo hidrocarbocíclico C<sub>6-14</sub> aromático" inclui fenilo, grupo indenilo, grupo naftilo, grupo azuleno, grupo heptalenilo, grupo bifenilo etc.; o mais preferido "grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros" inclui grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo tienilo, grupo furilo, grupo tiazolilo, grupo iso-tiazolilo, grupo quinolilo, grupo iso-quinolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo carbazolilo, grupo dioxinilo group etc., respectivamente. Além disso, exemplos preferíveis dos

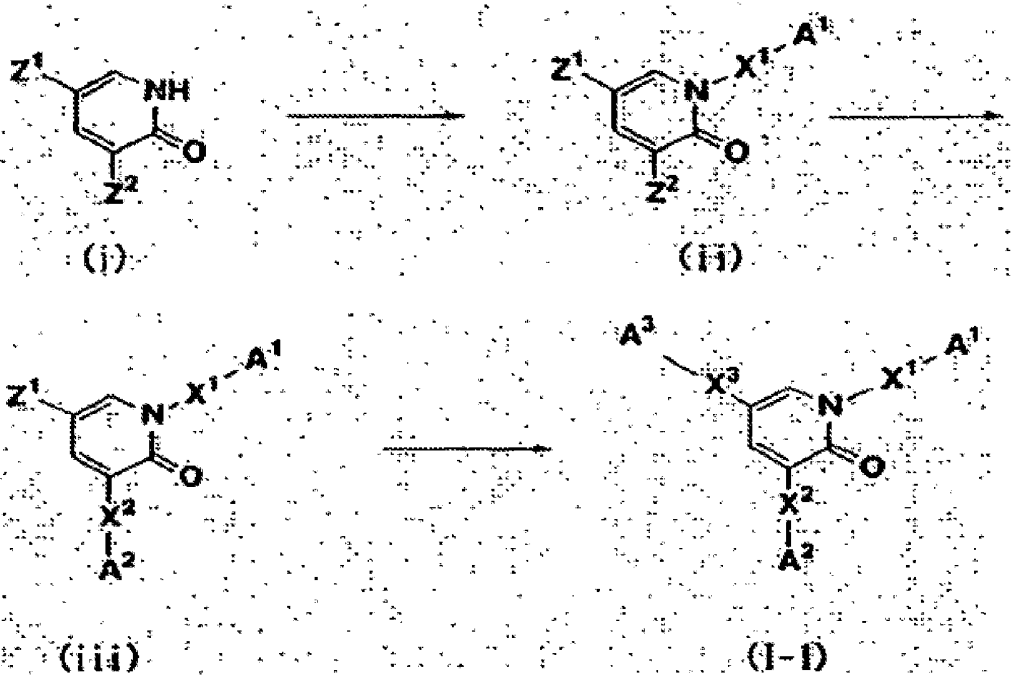
"substituintes" no "o qual pode opcionalmente possuir substituintes" incluem 1 ou mais grupos seleccionados a partir de grupo hidroxil, um átomo de halogéneo (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo etc.), grupo nitrilo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por exemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo ter-butilo, grupo n-pentilo, grupo iso-pentilo, grupo neopentilo, grupo n-hexilo group etc.), um grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo sec-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo ter-butoxi, grupo n-pentoxi, grupo iso-pentoxi, grupo sec-pentoxi, grupo ter-pentoxi, grupo n-hexoxi group etc.), um grupo alcoxiC<sub>1-6</sub> alquiloC<sub>1-6</sub> (por exemplo, grupo metoximetilo, grupo metoxietilo, grupo etoximetilo, grupo etoxietilo etc.), um grupo aralquilo (por exemplo, grupo benzilo, grupo fenetilo, grupo naftilmetilo, grupo naftiletilo etc.), e similares. Além disso, um grupo amina, um grupo amina cíclica, e um grupo alcoxiamina que podem opcionalmente possuir substituintes e são igualmente preferíveis como substituintes.

Os grupos indicados por X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> e X<sup>3</sup> indicam cada um, uma ligação simples.

Não existe limitação particular para "um sal" no fascículo do presente pedido desde que forme um sal com o composto do presente invento e seja farmacologicamente aceitável. Preferencialmente, sal com um halogeneto de hidrogénio (tal como fluoridrato, cloridrato, bromidrato ou iodidrato), sal com um ácido inorgânico (tal como sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato ou bicarbonato), sal com um ácido orgânico carboxílico (tal como acetato, trifluoroacetato, oxalato, maleato, tartarato, fumarato ou citrato), sal com um ácido orgânico sulfónico (tal como metanossulfonato, trifluorometanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, toleunossulfonato ou cânfossulfonato), sal com um aminoácido (tal como aspartato ou glutamato), sal com uma amina quaternária, sal com um metal alcalino (tal como sal de sódio ou sal de potássio) e sal com um metal alcalino-terroso (tal como sal de magnésio ou sal de cálcio). Exemplos mais preferidos de "sal farmacologicamente aceitável" são cloridrato, oxalato, etc.

Processos de fabrico representativos para os compostos representados pela fórmula supra (III) de acordo com o presente invento serão ilustrados tal como a seguir.

Processo de produção 1



em que  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  podem ser diferentes ou iguais entre si e cada um indica grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo cicloalcenilo  $C_{3-8}$  substituído, grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros, grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituídos,  $Z^1$  e  $Z^2$  são iguais ou diferentes entre si e cada um representa átomos de halogéneo; e  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  possuem os mesmos significados tal como anteriormente definidos. No presente processo de produção, os  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  mais preferidos são grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituídos. O supramencionado processo de produção 1 é um processo para produzir o composto (I-1) o qual diz respeito ao presente invento, introduzindo  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no composto piridona que possui os substituintes  $Z^1$  e  $Z^2$ . Nomeadamente, o composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode ser produzido através do processo em que o composto piridina (i) que possui os substituintes  $Z^1$  e  $Z^2$  e um derivado ácido aril-borónico

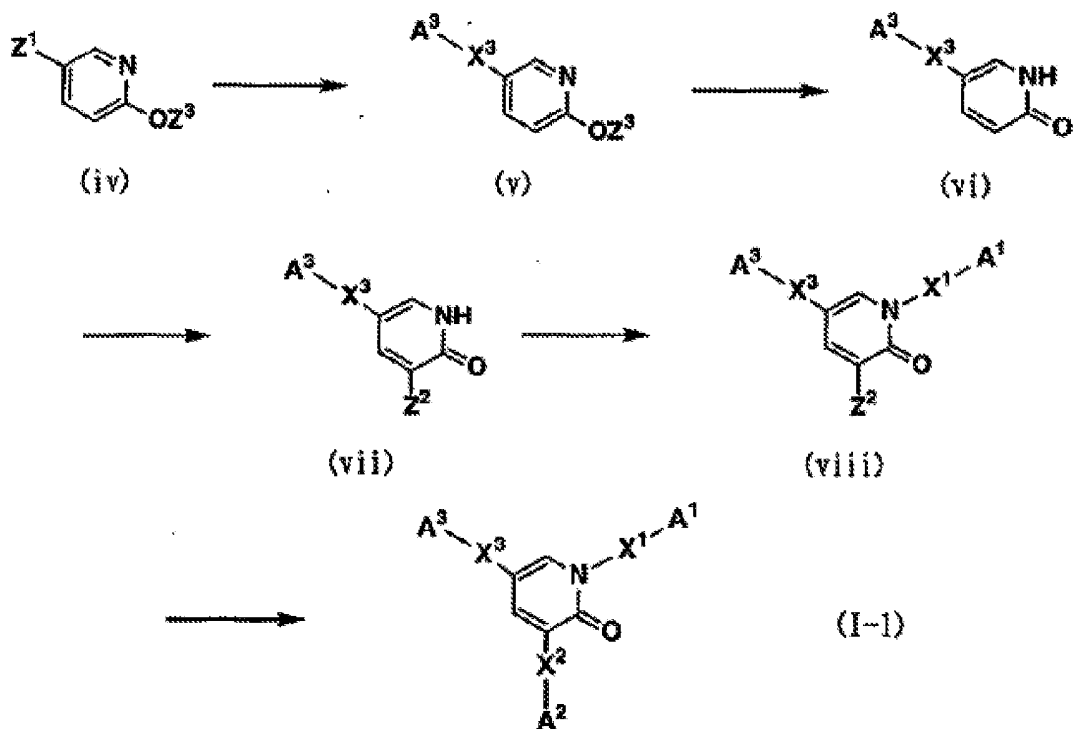
entram numa reacção de acoplamento utilizando um composto de cobre para obter o composto (ii), e posteriormente  $A^2$  e  $A^3$  são introduzidos no composto (ii) realizando a reacção de acoplamento com um reagente organometálico utilizando um catalisador de metal de transição ou um composto organoborano, preferencialmente realizando a reacção de acoplamento com um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico, utilizando um catalisador de paládio. O derivado ácido aril borónico preferido que é utilizado para a reacção de produção do composto (ii) varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção seja influenciada, mas pode ser utilizado o derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondendo a  $A^1$  introduzido como grupo arilo, tal como preferencialmente um derivado ácido fenil borónico que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, ou similares. O resultado preferível pode igualmente ser obtido pela presente reacção na presença de uma base, e nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Quando a base é utilizada na reacção de acoplamento da presente reacção, não é especificamente limitada, e preferencialmente trietilamina, piridina, tetrametiletlenodiamina e similares. Exemplos preferidos do composto de cobre utilizado inclui acetato de cobre, cloreto de di-*p*-hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina)cobre(II)], e similares. O resultado mais preferido pode ser obtido realizando a reacção de produção do composto (ii) a partir de (i) na presença de um solvente. O solvente utilizado varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e não é especificamente limitado desde que seja inerte à reacção e dissolva a matéria-prima em determinada quantidade. Preferencialmente, diclorometano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo e similares podem ser propostos. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada sob atmosfera de oxigénio ou fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reacção e a melhoria do rendimento etc.) podem daí advir. O composto de aril estanho, o composto de arilzinco ou o derivado ácido aril borónico que é utilizado para a reacção



de produção do composto (I-1) introduzindo  $A^2$  e  $A^3$  no composto (ii) varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas um composto fenil estanho que pode opcionalmente estar substituído, um composto heterocíclico de estanho que pode opcionalmente estar substituído, um composto fenil zinco que pode opcionalmente estar substituído, um composto heterocíclico de zinco que pode opcionalmente estar substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode opcionalmente estar substituído, um composto aril estanho, um composto aril zinco ou um derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondendo a  $A^2$  ou  $A^3$  introduzido como um grupo arilo, podem ser preferencialmente utilizados. O resultado preferível pode igualmente ser obtido pela presente reacção na presença de uma base, e nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso, não é especificamente limitada, a não ser que a reacção não seja influenciada, e preferencialmente carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado não é normalmente especificamente limitado, são preferencialmente mencionados catalisadores de paládio conhecidos, tal como tetraquisfenilfosfina paládio e similares. A reacção para produção do composto (I-1) introduzindo  $A^2$  e  $A^3$  no composto (ii) é preferencialmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedades de operação e propriedades de agitação, e o solvente utilizado não é especificamente limitado normalmente, mas dão preferencialmente mencionados dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, e normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo com agitação, e preferencialmente 50 a 160°C. Além destes, o composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode igualmente ser produzido pelo processo em que o composto piridona (iii) após introdução de  $A^1$  e  $A^2$  é introduzido num composto organoborano ou um reagente organometálico, preferencialmente um derivado de ácido borónico, um composto de estanho ou um composto de zinco, e o derivado é proporcionado a uma reacção de acoplamento com um derivado

arilo halogenado utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente um catalisador de paládio.

Processo de produção 2



em que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $Z^1$  e  $Z^2$  indicam os mesmos significados tal como definidos anteriormente; a  $Z^3$  indica um grupo protector do grupo hidroxilo de um álcool (por exemplo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo benzilo e similares). No presente processo de produção, os mais preferidos de  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros opcionalmente substituídos. O composto (I-1) de acordo com o presente invento pode igualmente ser produzido introduzindo  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no composto piridina (IV) possuindo substituintes  $Z^1$  e  $-OZ^3$ . A reacção para produção do composto (V) introduzindo  $A^3$  no composto (IV) pode ser realizada proporcionando à reacção de acoplamento um reagente organometálico ou um composto organoborano utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente proporcionando o composto (IV) à reacção de acoplamento com um derivado aril estanho, um derivado aril zinco, ou um derivado de ácido aril borónico na presença de

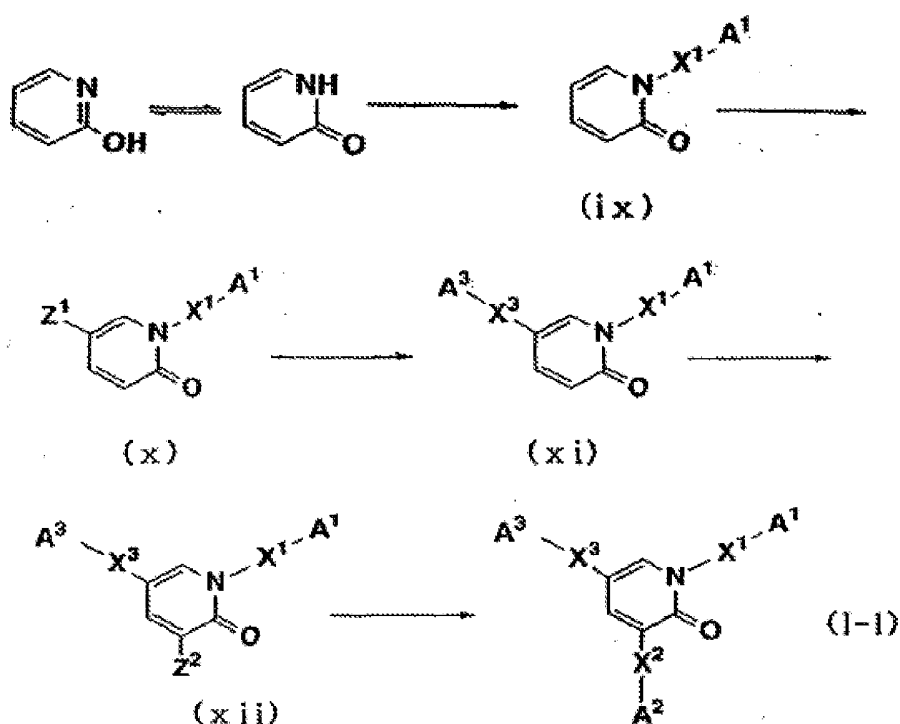
uma base, utilizando um catalisador de paládio. O derivado de aril estanho, o derivado de aril zinco ou o derivado de ácido aril borónico utilizados para a presente reacção variam dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a menos que a reacção não seja influenciada, mas um derivado fenil estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de estanho, um derivado fenil zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondente a  $A^3$  introduzido como grupo arilo, pode ser preferencialmente utilizado. A base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas preferencialmente carbonato de céσιο, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado não é especificamente limitado normalmente, e complexos de paládio conhecidos tal como tetraquistrifenilfosfina paládio e similares são preferencialmente mencionados. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedades de operação e propriedades de agitação. O solvente utilizado varia dependendo do material de partida, do solvente utilizado e similares, e aqueles que dissolvem o material de partida até um determinado grau não são especificamente limitados a não ser que a reacção não seja influenciada, mas são preferencialmente mencionados dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, e normalmente a temperatura ambiente, ou sob refluxo com aquecimento, e preferencialmente 50 a 160°C. A reacção de produção do composto piridona (vi) através de desprotecção de  $Z^3$  pode ser realizada através de alguns processos conhecidos, e por exemplo, um processo convencional descrito em T.W. Greene e P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic synthesis 2<sup>nd</sup> Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo. A reacção de produção do composto piridona (vii) através da introdução do substituinte  $Z^2$  no composto

(vi) pode ser normalmente realizada através de um método de halogenação conhecido. O agente de halogenação varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas um agente de bromação tal como ácido acético-bromo, N-bromosuccinimida ou similares, um agente de iodação tal como iodo, N-iodosuccinimida ou similares, e similares são preferencialmente utilizados. O composto (viii) pode ser produzido proporcionando o composto (vii) e um derivado ácido aril borónico à reacção de acoplamento utilizando um composto de cobre e introduzindo A<sup>1</sup>. O derivado ácido aril borónico utilizado não é normalmente especificamente limitado, e podem ser utilizados um derivado ácido aril borónico que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, e um derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondente a A<sup>1</sup> introduzido como grupo arilo. O resultado preferido pode igualmente ser obtido pela presente reacção na presença de uma base, e nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso, a base não é especificamente limitada, e é preferencialmente trietilamina, piridina, tetrametiletlenodiamina e similares. Exemplos preferidos do composto de cobre utilizado incluem acetato de cobre, cloreto de di-*p*-hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina)cobre(II)], e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente. O solvente utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, dos reagentes e similares, e não é especificamente limitado desde que seja inerte à reacção e dissolva os materiais de partida em determinada quantidade, mas é preferencialmente diclorometano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada sob atmosfera de oxigénio ou em fluxo de ar, e podem a partir daí ser obtidos bons resultados (redução do tempo de reacção e melhoria do rendimento, etc.). O passo final de produção do composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode ser realizado proporcionando o composto (viii) à reacção de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto organoborano utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente

proporcionando à reacção de acoplamento um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico utilizando um catalisador de paládio, e introduzindo  $A^2$  no composto (viii). O derivado aril estanho, o derivado aril zinco ou o derivado ácido aril borónico que é utilizado não é normalmente especificamente limitado, e pode ser preferencialmente utilizado um derivado fenil estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de estanho que pode estar opcionalmente substituído, e um derivado fenil zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido fenil borónico que pode estar opcionalmente substituído, um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondente a  $A^2$  introduzido como grupo arilo. A reacção sequencial de produção de (I-1) a partir de (viii) que foi mencionada no processo de produção 2 pode igualmente obter um resultado preferível na presença de uma base, e nesta altura, a base varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso, não é especificamente limitada, a não ser que a reacção não seja influenciada, e é preferencialmente carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado não é normalmente especificamente limitado, e são preferencialmente mencionados catalisadores de paládio conhecidos tal como tetraquistrifenilfosfina paládio e similares. Além disso, um resultado mais preferido pode ser obtido realizando a presente reacção na presença de um solvente, e o solvente utilizado não é normalmente especificamente limitado, e o solvente varia dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e o solvente que não perturbe a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, e é normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo através de aquecimento, e preferencialmente 50 a 160°C. Além disto, o composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode igualmente ser produzido pelo processo em que o composto

piridina (viii) após introdução de  $A^1$  é introduzido num composto organoborano ou um reagente organometálico, preferencialmente, um derivado ácido borónico, um composto de estanho ou um composto de zinco, e o derivado é proporcionado a uma reacção de acoplamento com um derivado arilo halogenado utilizando um catalisador metálico, preferencialmente um catalisador de paládio.

Processo de produção 3



em que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $Z^1$  e  $Z^2$  possuem os mesmos significados tal como anteriormente definidos, e cada um dos grupos mais preferidos de  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no presente processo de produção é o grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou o grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros que podem opcionalmente possuir substituintes, respectivamente. O composto (I-1) de acordo com o presente invento pode igualmente ser produzido introduzindo  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  em 2-hidroxipiridina. A reacção de produção do composto (ix) pode ser conduzida proporcionando um derivado ácido aril borónico à reacção de acoplamento utilizando um composto de cobre, a reacção de Ullmann com um derivado arilo halogenado, ou uma reacção de substituição para o derivado arilo

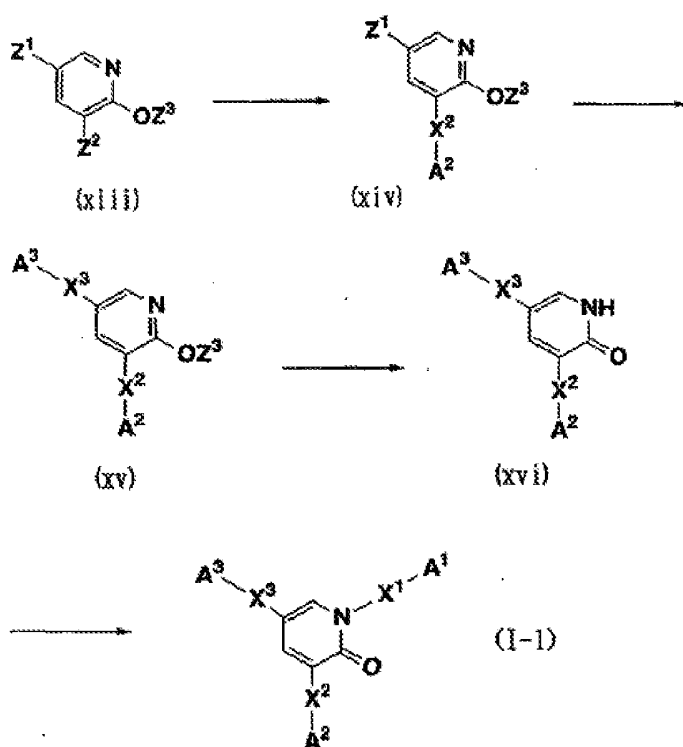
halogenado e introduzindo A<sup>1</sup> em 2-hidroxipiridina. O derivado ácido aril borónico utilizado na reacção de acoplamento varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada. O derivado ácido aril borónico possuindo um grupo correspondendo a A<sup>1</sup> introduzido como um grupo arilo tal como um derivado ácido fenil borónico que pode estar opcionalmente substituído um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, e similares podem ser preferencialmente utilizados. O resultado preferível pode igualmente ser obtido pela presente reacção na presença de uma base, e nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso, a base não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente trietilamina, piridina, tetrametiletlenodiamina e similares. Exemplos preferidos do composto de cobre incluem acetato de cobre, cloreto de di- $\mu$ -hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametil-etilenodiamina)cobre(II)], e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente. O solvente utilizado varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e o solvente que não perturbe a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente diclorometano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada sob atmosfera de oxigénio ou em fluxo de ar, e podem desse modo ser obtidos bons resultados (a redução do tempo de reacção e a melhoria do rendimento etc.). A reacção de Ullman é realizada desde 60°C a refluxo sob aquecimento, preferencialmente 100 a 200°C na presença de uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, utilizando cobre ou um composto de cobre tal como iodeto de cobre, cloreto de cobre, brometo de cobre ou similares, que não é normalmente especificamente limitado. O solvente utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e o solvente que não influencie a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno,

tetralina, diclorobenzeno, nitrobenzeno e similares. A reacção de substituição com o derivado arilo halogenado não é especificamente limitada, mas é realizada desde sob arrefecimento com gelo até sob refluxo com aquecimento, preferencialmente desde a temperatura ambiente até 60°C num solvente tal como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida ou similar, utilizando uma base tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de sódio, ou butóxido de potássio ou similares. A reacção de produção do composto (x) introduzindo o substituinte  $Z^1$  no composto (ix) pode normalmente ser realizada através de métodos conhecidos de halogenação. O agente de halogenação utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado, a não ser que a reacção não seja influenciada, mas um agente de bromação tal como ácido acético-bromo, N-bromosuccinimida ou similares, um agente de iodação tal como iodo, N-iodo-succinimida ou similares, e similares são preferencialmente utilizados. A reacção de produção do composto (xi) introduzindo  $A^3$  no composto (x) pode ser normalmente realizada proporcionando o composto (x) à reacção de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto organoborano utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente proporcionando-o à reacção de acoplamento com um derivado aril estanho, um derivado aril zinco, ou um derivado ácido aril borónico na presença de uma base, utilizando um catalisador de paládio. O derivado aril estanho, o derivado aril zinco ou o derivado ácido aril borónico que é utilizado na presente reacção não é normalmente especificamente limitado, mas um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico possuindo um grupo correspondendo a  $A^3$  introduzido como grupo arilo tal como derivado fenil estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado fenil zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, pode ser preferencialmente utilizado. A base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares e não é especificamente



limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado não é normalmente especificamente limitado, e catalisadores de paládio conhecidos tais como tetraquistrifenilfosfina paládio e similares são preferencialmente mencionados. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente a partir do ponto de vista de propriedades de operação e propriedades de agitação. O solvente utilizado varia dependendo do material de partida, do solvente utilizado e similares, e o solvente que não influencie a reacção e dissolva o material de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, sendo normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo com aquecimento, e preferencialmente 50 a 160°C. A reacção de produção do composto (xii) introduzindo o substituinte  $Z^2$  no composto (xi) pode ser normalmente realizada através de métodos de halogenação conhecidos. O agente de halogenação utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado, a não ser que a reacção não seja influenciada, mas são preferencialmente utilizados um agente de bromação tal como ácido acético-bromo, N-bromosuccinimida ou similares, um agente de iodação tal como iodo, N-iodosuccinimida ou similares, e similares. O passo final de produção do composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode ser realizado proporcionando o composto (xii) à reacção de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto organoborano utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente proporcionando-o à reacção de acoplamento com um derivado aril estanho, um derivado aril zinco ou um derivado ácido aril borónico utilizando um catalisador de paládio, e introduzindo  $A^2$  no composto (xii). O derivado aril estanho, o derivado aril zinco ou o derivado ácido aril borónico que é utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada. O derivado aril estanho, o derivado aril zinco ou o derivado ácido aril borónico possuindo um grupo

correspondendo a A<sup>2</sup> introduzido como grupo arilo, tal como um derivado fenil estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado fenil zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, podem ser utilizados. Nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas são mencionados catalisadores de paládio conhecidos tal como tetraquistrifenilfosfina paládio e similares. Além disso, um resultado mais preferido pode ser obtido realizando a presente reacção na presença de um solvente, e o solvente utilizado não é normalmente especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, e é normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo com aquecimento e preferencialmente 50 a 160°C. Além destes, o composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode igualmente ser produzido através do processo em que o composto (xii) é introduzido num composto organoborano ou um reagente organometálico, preferencialmente um derivado ácido borónico, um composto de estanho ou um composto de zinco ou similares, e o derivado é proporcionado a uma reacção de acoplamento com um derivado arilo halogenado utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente um catalisador de paládio.

Processo de produção 4

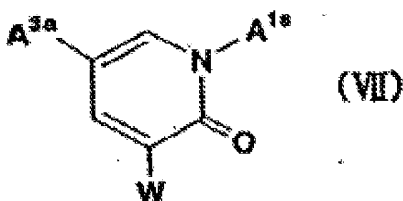
em que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $Z^1$  e  $Z^2$  possuem os mesmos significados tal como anteriormente definidos, e cada um dos grupos mais preferidos de  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no presente processo de produção é o grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou o grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros que podem opcionalmente possuir substituintes, respectivamente. O composto (I-1) de acordo com o presente invento pode igualmente ser produzido introduzindo  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no composto (xiii) possuindo os substituintes  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $-OZ^3$ . A reacção de produção do composto (xiv) introduzindo  $A^2$  no composto (xiii) pode ser conduzida proporcionando o composto (xiii) à reacção de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto organoborano utilizando um catalisador de metal de transição, preferencialmente proporcionando-o à reacção de acoplamento com um derivado aril estanho, um derivado aril zinco, ou um derivado ácido aril borónico na presença de uma base, utilizando um catalisador de paládio. O composto aril estanho, o composto aril zinco ou o derivado ácido aril borónico utilizado na presente reacção varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a

reação não seja influenciada. O composto aril estanho, composto aril zinco ou derivado ácido aril borónico possuindo um grupo correspondendo a A<sup>2</sup> introduzido como um grupo arilo, tal como derivado fenil estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de estanho que pode estar opcionalmente substituído, um derivado fenil zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado heterocíclico de zinco que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido fenil borónico, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído e similares podem ser utilizados. A base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares e não é especificamente limitada a não ser que a reação não seja influenciada, mas é carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. O catalisador de paládio utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares e não é especificamente limitado a não ser que a reação não seja influenciada, mas são mencionados catalisadores de paládio conhecidos tal como tetraquistrifenilfosfina paládio e similares. Além disso, a presente reação é preferencialmente realizada na presença de um solvente do ponto de vista de propriedades de operação e propriedades de agitação. O solvente utilizado varia dependendo do material de partida, do solvente utilizado e similares, e o solvente que não influencie a reação e dissolva o material de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reação não é especificamente limitada, e é normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo com aquecimento, e preferencialmente 50 a 160°C. A reação de produção do composto piridona (xvi) desprotegendo a remoção de Z3 pode ser realizada por alguns processos conhecidos, e por exemplo, um processo convencional descrito em T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protecting Groups in organic synthesis 2nd Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo. O passo final de produção do composto (I-1) que diz respeito ao presente invento pode ser conduzido proporcionando o composto (xvi) e um derivado ácido aril borónico à reação de acoplamento utilizando um composto de cobre, a reação de Ullmann com um derivado arilo halogenado, ou uma reação de

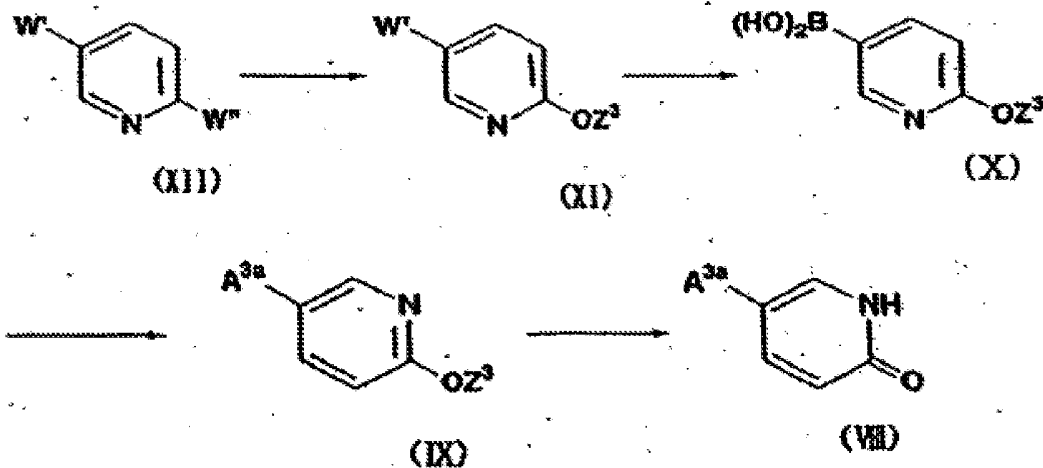
substituição para o derivado arilo halogenado e introduzindo A<sup>1</sup>. O derivado ácido aril borónico utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada. O derivado ácido aril borónico possuindo um grupo correspondente a A<sup>1</sup> introduzido como grupo arilo, tal como derivado ácido fenil borónico que pode estar opcionalmente substituído, derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído, e similares podem ser utilizados. O resultado preferido pode igualmente ser obtido pela presente reacção, e nesta altura a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso a base não é especificamente limitada, a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente trietilamina, piridina, tetrametiletlenodiamina e similares. Exemplos preferidos do composto de cobre incluem acetato de cobre, cloreto de di- $\mu$ -hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametil-etilenodiamina)cobre(II)], e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente. O solvente utilizado varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e o solvente que não perturbe a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente diclorometano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada sob atmosfera de oxigénio ou em fluxo de ar, e podem desse modo ser obtidos bons resultados (a redução do tempo de reacção e a melhoria do rendimento etc.). A reacção de Ullmann é realizada de 60°C até sob refluxo com aquecimento, preferencialmente 100 a 200°C na presença de uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, utilizando cobre ou um composto de cobre tal como iodeto de cobre, cloreto de cobre, brometo de cobre ou similares, que não é normalmente especificamente limitado. O solvente utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e solvente que não influencie a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente dimetilformamida, tolueno, xileno, tetralina, diclorobenzeno, nitrobenzeno e similares. A reacção de substituição com o

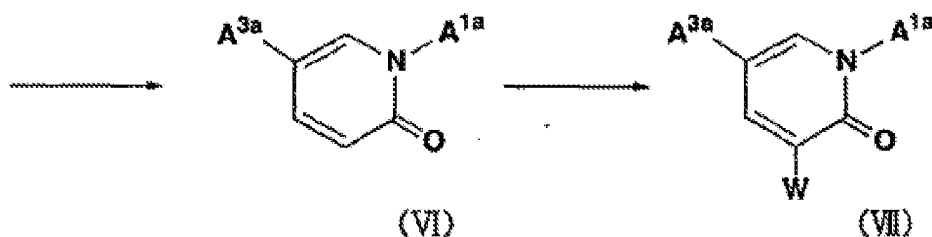
derivado arilo halogenado não é especificamente limitada, mas é realizada desde arrefecida com gelo até sob refluxo com aquecimento, preferencialmente da temperatura ambiente a 60°C num solvente tal como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida ou similares, utilizando uma base tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de sódio, ou butóxido de potássio ou similares.

No processo de produção supra, o intermediário de produção representado pela fórmula:



(em que  $A^{1a}$  e  $A^{3a}$  são os grupos mais preferidos de  $X^1-A^1$  e  $X^3-A^3$ , respectivamente, e são iguais ou diferentes entre si e cada um indica um grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros e W representa um átomo de halogéneo) pode igualmente ser produzido pelo método seguinte (Processo de produção 5).





W, W' e W'' na fórmula supra indicam o mesmo ou diferente átomo de halogéneo, e o átomo mais preferido é o átomo de bromo.

O composto (XII) pode ser facilmente produzido de acordo com métodos conhecidos ou métodos correspondentes, e além disso, pode facilmente ser obtido como substância comercialmente disponível. O passo de produção do composto (XI) a partir do composto (XII) é um passo de fazer reagir o composto (XII) com a base representada pela fórmula  $Z^3OM$  (M indica um átomo de metal alcalino). A base varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente alcóxido de sódio e preferencialmente em particular metóxido de sódio, etóxido de sódio e similares. Neste caso, é preferível realizar a reacção num álcool correspondente ao alcóxido utilizado, e por exemplo, é preferível realizar em metanol no caso de se utilizar metóxido de sódio e etanol no caso de se utilizar etóxido de sódio, etc.

O passo de produção do composto (X) a partir do composto (XI) é um passo de fazer reagir o composto (XI) com trimetoxiborano na presença de uma base. A base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente n-butil-lítio e similares. O solvente utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e o solvente que não influencie a reacção e dissolva o material de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente éteres tal como tetra-hidrofurano, e similares. Quando é utilizado n-butil-lítio é utilizado como

base, a reacção pode ser terminada por um ácido tal como ácido clorídrico, ou similar de acordo com um método convencional.

O passo de produção do composto (IX) a partir do composto (X) é um passo de realização da reacção de acoplamento do composto (X) com um halogenoarilo ou um halogenoheteroarilo que corresponde ao substituinte A<sup>3a</sup> introduzido, na presença de uma base e um catalisador de paládio e produzindo o composto (IX). O catalisador de paládio utilizado não é especificamente limitado, mas podem ser mencionados como exemplos preferidos o catalisador acetato de paládio/trifenilfosfina e similares. A base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente carbonato de céσιο, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similares. Além disso, o presente passo é preferencialmente realizado na presença de um solvente a partir do ponto de vista de propriedades de operação e propriedades de agitação. O solvente utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e o solvente que não influencie a reacção e dissolva o material de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e similares. A temperatura de reacção não é especificamente limitada, e é normalmente temperatura ambiente, ou sob refluxo com aquecimento, e preferivelmente 50 a 160°C.

O passo de produção do composto (VIII) a partir do composto (IX) é um passo de submeter à reacção de protecção da remoção de Z<sup>3</sup> do composto (IX). O presente passo pode ser realizado por alguns processos conhecidos, e por exemplo, é mencionado um método de refluxar o composto (IX) por aquecimento na presença de um ácido (preferencialmente, ácido clorídrico e similares). Adicionalmente, por exemplo, é mencionado como o processo representativo um processo convencional descrito em T.W.Greene and P.G.M Wuts "Protecting groups in organic synthesis 2<sup>nd</sup> Edition (1991)".

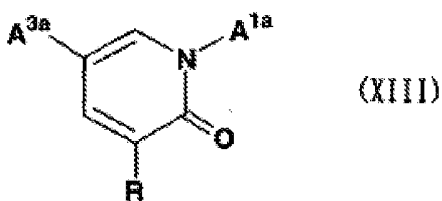


O passo de produção do composto (VI) a partir do composto (VIII) é um passo de submeter o composto (VIII) e o derivado ácido aril borónico representado pela fórmula  $A^{1a}B(OH)_2$  à reacção de acoplamento utilizando um composto de cobre e introduzindo  $A^{1a}$ . O derivado ácido aril borónico utilizado não é normalmente especificamente limitado. Pode ser utilizado o derivado ácido aril borónico que possui um grupo correspondendo a  $A^{1a}$  introduzido como um grupo arilo, tal como um derivado ácido fenil borónico que pode estar opcionalmente substituído, um derivado ácido borónico heterocíclico que pode estar opcionalmente substituído e similares. O resultado preferido pode igualmente ser obtido pela presente reacção na presença de uma base, e nesta altura, a base utilizada varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares. Além disso, a base não é especificamente limitada a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente trietilamina, piridina, tetrametiletlenodiamina e similares. Exemplos preferidos de composto de cobre incluem acetato de cobre, cloreto de di-*p*-hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina)cobre(II)], e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada na presença de um solvente. O solvente utilizado varia normalmente dependendo da matéria-prima de partida, do reagente e similares, e o solvente que não influencie a reacção e dissolva a matéria-prima de partida até um determinado grau não é especificamente limitado, mas é preferencialmente N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetra-hidrofurano, acetato de etilo e similares. Além disso, a presente reacção é preferencialmente realizada sob atmosfera de oxigénio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reacção e a melhoria do rendimento etc.) podem daí advir.

O passo de produção do composto (VII) a partir do composto (VI) é um passo de submeter o composto (VI) à reacção de halogenação. A reacção de halogenação pode ser normalmente realizada através de métodos de halogenação conhecidos. O agente de halogenação utilizado varia dependendo da matéria-prima de partida, do solvente utilizado e similares, e não é especificamente limitado a não ser que a reacção não seja influenciada, mas é preferencialmente um agente de bromação tal como ácido acético-bromo, N-

bromosuccinimida ou similares, um agente de iodação tal como iodo, N-iodosuccinimida ou similares, e similares.

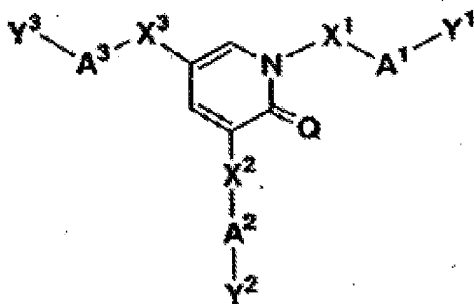
De acordo com o processo de produção supra, os intermediários de produção (VI) e (VII) podem ser produzidos com elevado rendimento. Além disso, quando os intermediários de produção dos compostos que dizem respeito ao presente invento são produzidos de acordo com os processos de produção, a contaminação de um composto de cobre no produto final pode facilmente ser evitada, e podem ser proporcionados compostos do presente invento que satisfaçam do ponto de vista de segurança (toxicidade e outras). Em conformidade, os processos de produção são processos extremamente bons do ponto de vista de rendimento e segurança, experimentalmente e industrialmente. O novo composto representado pela fórmula:



(em que A<sup>1a</sup> e A<sup>3a</sup> são iguais ou diferentes entre si e cada um indica um grupo hidrocarbocíclico C<sub>6-14</sub> aromático ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros que podem opcionalmente possuir um substituinte, respectivamente, e R indica um átomo de hidrogénio ou átomo de halogéneo) ou um sal do mesmo é útil como intermediário de produção na produção do composto (I) de acordo com o presente invento ou um sal do mesmo. Na fórmula (XIII), os exemplos preferidos em A<sup>1a</sup> e A<sup>3a</sup> podem ser iguais ou diferentes entre si, e cada um inclui grupo fenilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo furilo, grupo naftilo, grupo quinolilo, grupo iso-quinolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo imidazopiridilo, grupo carbazolilo etc., que podem opcionalmente possuir substituintes, respectivamente. Os exemplos mais preferidos podem ser iguais ou diferentes entre si, e cada um inclui um grupo fenilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo tienilo, grupo furilo etc., os quais podem opcionalmente possuir substituintes, respectivamente.

Além disso, os exemplos preferidos de R em particular são átomo de hidrogénio ou átomo de bromo.

Os substituintes em  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  no composto representado pela fórmula:



(em que Q,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  possuem os mesmos significados tal como anteriormente definidos;  $Y^1$ ,  $Y^2$  e  $Y^3$  indicam substituintes iguais ou diferentes; e cada um do grupo mais preferido em  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  é um grupo hidrocarbocíclico  $C_{6-14}$  aromático ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros que podem opcionalmente possuir substituintes, respectivamente) podem ser convertidos através de várias reacções. Por exemplo, os processos representativos são tal como adiante. Ou seja, várias reacções são conhecidas para mudar para um grupo funcional a partir de um grupo nitro quando (1)  $Y^1$ ,  $Y^2$  e/ou  $Y^3$  são/é grupo(s) nitro e, apesar de não haver limitação particular para o método e para a substância resultante, um método para mudar para um derivado amina através de uma reacção de redução pode ser exemplificado. Apesar de não existir normalmente limitação particular para as condições de redução, as condições preferidas são um método onde ferro, zinco ou estanho é utilizado sob condições ácidas, um método de hidrogenação no qual paládio, ródio, ruténio, platina ou um complexo dos mesmos é utilizado como catalisador. Quando o derivado de amina produzido pela referida reacção de redução é utilizado, é possível ainda modificar facilmente para um composto amida, um composto carbamato, um composto sulfonamida, um composto com halogéneo, um composto de amina substituída etc. (2) Quando  $Y^1$ ,  $Y^2$  a/ou  $Y^3$  são/é grupo(s) alcoxi, um exemplo para modificar para um grupo funcional a partir de um grupo alcoxi é um método para modificar para um derivado álcool através de

uma desprotecção. O derivado álcool que é preparado pelo referido método pode facilmente ser modificado para um composto éster através de uma condensação desidratante com derivado de ácido carboxílico ou através de uma reacção com um cloreto de ácido ou pode ser facilmente modificado para um composto éter através de uma reacção de Mitsunobu ou através de uma reacção de condensação com um composto de halogéneo. (3) Quando  $Y^1$ ,  $Y^2$  a/ou  $Y^3$  são/é grupo(s) alcoxi são/é grupo(s) aldeído, várias reacções são conhecidas para modificar para um grupo funcional a partir de um grupo aldeído e, apesar de não existir qualquer limitação particular para esse método e a substância resultante pela modificação, um exemplo é um método de modificar para um derivado de ácido carboxílico através de uma reacção de oxidação. O derivado de ácido carboxílico preparado pelo referido método pode ser ainda facilmente modificado para um composto éster, um composto cetona, etc. Além disso, partindo do referido derivado aldeído, é possível fabricar facilmente um derivado álcool através de uma reacção de redução, um derivado de amina através de uma reacção de aminação redutiva, um composto álcool secundário através de uma reacção de adição com um reagente organometálico e vários derivados alquilo através de uma reacção de Wittig. (4) Quando  $Y^1$ ,  $Y^2$  a/ou  $Y^3$  são/é átomo(s) de halogéneo, um exemplo de modificação para um grupo funcional a partir de um átomo de halogéneo como substituinte é um método para modificação para um derivado nitrilo através de uma reacção de substituição. Além do acima exposto, é igualmente possível modificar facilmente para várias espécies de compostos através de, por exemplo, um composto organo-lítio, um composto organo-magnésio, um composto organo-estanho ou um derivado ácido organoborónico, etc.

Os métodos supramencionados são o método para o fabrico do composto (III) do presente invento. O composto de partida nos métodos supramencionados podem formar um sal ou um hidrato e não existe limitação particular para tal sal e hidrato desde que não inibam a reacção. Quando o composto (III) do presente invento é obtido como substância livre, pode ser modificado para um estado salino através de métodos convencionais. Além disso, vários isómeros (por exemplo, um isómero geométrico, um enantiómero baseado num carbono

assimétrico, um rotâmero, um estereoisómero, um tautómero, e similares) que são obtidos para o composto (III) que diz respeito ao presente invento são purificados utilizando processos de separação usuais, por exemplo, tais como recristalização, método do sal diastereomérico, método de enzimólise, várias cromatografias (por exemplo, cromatografia de camada fina, cromatografia em coluna, cromatografia gasosa, e similares), e podem ser separados.

O composto do presente invento representado pela fórmula (III) supra, um sal do mesmo ou hidratos do mesmo podem ser incorporados em preparações farmacêuticas tais como comprimidos, pó diluído, grânulos finos, grânulos, comprimidos revestidos, cápsulas, xarope, trocisco, preparação para inalação, supositórios, injeções, unguentos, unguentos oftálmicos, gotas oftálmicas, preparações nasais, gotas para o ouvido, cataplasma ou loções através de métodos convencionais. No fabrico das preparações farmacêuticas, é possível utilizar diluentes, aglutinantes, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes corantes, correctores e, se necessário, estabilizantes, emulsionantes, promotores de absorção, tensioactivo, agentes de ajuste de pH, anti-sépticos, antioxidantes, etc. e, após mistura com os ingredientes normalmente utilizados como materiais para preparações farmacêuticas, é incorporado em preparações farmacêuticas através de um método comum. Exemplos dos componentes para tal são 1) óleo de origem animal e vegetal tal como óleo de soja, sebo de bovino ou glicérido sintético; 2) hidrocarboneto tal como parafina líquida, esqualeno ou parafina sólida, 3) óleo esterificado tal como miristato octildodecilo ou miristato de isopropilo; 4) álcoois superiores tais como álcool cetosteárico ou álcool beenílico; 5) resina de silicone; 6) óleo de silicone; 7) tensioactivos tais como éster polioxietileno de ácido gordo, éster polioxietileno sorbitano de ácido gordo, óleo de castor hidrogenado polioxietileno ou co-polímero bloco polioxietileno-polioxipropileno; 8) substância de alto peso molecular solúvel em água tal como hidroxietilcelulose, ácido poliacrílico, polímero carboxivinilo, polietileno-glicol, polivinilpirrolidona ou metilcelulose; 9) álcool inferior tal como etanol ou isopropanol; 10) álcool poli-hídrico tal como glicerol, propilenoglicol, dipropileno-glicol ou sorbitol;

11) sacárido tal como glicose ou sacarose; 12) pó inorgânico tal como anidrido de ácido silícico, silicato de alumínio-magnésio ou silicato de alumínio; 13) água pura e similares. Exemplos aplicáveis de (1) um diluente são lactose, amido de milho, açúcar puro, glicose, manitol, sorbitol, celulose cristalina, dióxido de silicone etc.; os de 2) um aglutinante são álcool polivinílico, éter polivinílico, metilcelulose, etil-celulose, goma arábica, goma adragante, gelatina, goma-laca, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, co-polímero em bloco de polipropileno-glicol-polioxi-etileno, meglumina, citrato de cálcio, dextrina, pectina, etc.; os de (3) um agente desintegrante são amido, agar, pó de gelatina, celulose cristalina, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectina, carboximetilcelulose cálcica etc.; os de (4) um lubrificante são estearato de magnésio, talco, polietileno glicol, sílica, óleo de plantas hidrogenado etc.; os de (5) um agente corante são aqueles que são permitidos adicionar a fármacos; os de (6) um corrector são pó de cacau, mentol, pó aromático, óleo de hortelã-pimenta, borneol e pó de canela; e os de (7) um antioxidante são aqueles que são permitidos ser adicionados a fármacos, tais como ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol e similares, são respectivamente utilizados.

(1) No fabrico das preparações para utilização oral, o composto do presente invento ou um sal farmacologicamente aceitável é misturado com um diluente e, se necessário, ainda com um aglutinante, um agente de desintegração, um lubrificante, um agente corante, um corrector, etc. e a mistura é incorporada em pó diluído, partículas finas, grânulos, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, etc. através de um método comum. (2) No caso de comprimidos e comprimidos revestidos, não existe claro está problema que tais comprimidos e grânulos sejam revestidos com açúcar, revestidos com gelatina, ou apropriadamente revestidos conforme necessário. (3) No caso do fabrico de preparações líquidas tais como xarope, preparações para injeção e gotas oftálmicas, um agente de ajuste de pH, um solubilizante, um agente isotónico, etc. e, se necessário, um adjuvante de solubilização, tampão, agente de suspensão, antioxidante etc. são adicionados, e posteriormente incorporados em preparações

farmacêuticas através de um método comum. Pode ser obtido como um produto de liofilização, e as injeções pode ser doseadas na veia, subderme e músculo. Exemplos preferidos num agente de suspensão incluem metilcelulose, polissorbato 80, hidroxietilcelulose, goma arábica, pó de tragacanta, carboximetilcelulose sódica, monolaurato de polioxietileno de sorbitano, e similares; exemplos preferidos num adjuvante de resolução incluem óleo de castor endurecido com polioxietileno, polissorbato 80 amida de ácido nicotínico, monolaurato de polioxietileno sorbitano, e similares; exemplos preferidos num estabilizante incluem sulfito de sódio, meta sulfito de sódio, éter, e similares; exemplos preferidos num conservante incluem metil-p-oxibenzoato, etil-p-oxibenzoato, ácido sórbico, fenol, cresol, clorocresol e similares. Além disso, (4) no caso de uso externo, não existe limitação particular para um método de fabrico de uma preparação farmacêutica, mas é utilizado para o fabrico um método comum. Deste modo, no que diz respeito ao material de base utilizado, podem ser utilizados vários materiais que são normalmente utilizados para fármacos, quasi fármacos, cosméticos, etc. Exemplos específicos do material de base utilizado são óleo animais/plantas óleo mineral, óleo esterificado, ceras, álcoois superiores, ácidos gordos, óleo de silicone, tensioactivo, fosfolípidos, álcoois, álcoois poli-hídricos, substâncias de elevado peso molecular solúveis em água, materiais de argila e água pura e, se necessário, é possível adicionar agente de ajuste de pH, antioxidante, agente quelante, anti-séptico antifúngico, agente corante, perfume, etc. Se necessário, é ainda possível misturar outros componentes tais como um componente possuindo uma acção indutora de diferenciação, promotor de fluxo sanguíneo, bactericida, agente anti-inflamatório, activador celular, vitaminas, aminoácido, humidificante e agente solubilizante de queratina.

A dose do agente farmacêutico de acordo com o presente invento varia dependendo do grau do sintoma, idade, sexo, peso corporal, forma de dosagem, tipo de sal, sensibilidade aos fármacos, tipo específico de doença, etc. e, no caso dos adultos, a dose diária é normalmente cerca de 30 µg a 10 g, preferencialmente, 100 µg a 5 g ou, mais preferencialmente, 100 µg a 100 mg no caso de administração oral, enquanto que

no caso de administração por injeção, é normalmente de 30 µg a 1 g, preferencialmente, 100 µg a 500 mg ou, mais preferencialmente, 100 µg a 30 mg. Tal é administrada uma vez por dia ou em várias porções ao dia.

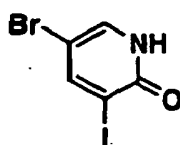
De acordo com o presente invento, é possível proporcionar um novo composto (III) que demonstra uma excelente acção inibidora em relação ao receptor AMPA e/ou receptor cainato e são úteis como agentes farmacêuticos. Além disso, pode ser proporcionado um processo de produção útil para produzir o composto ou o seu sal e um intermediário de produção. De acordo com este processo, o composto que diz respeito ao presente invento pode ser obtido com elevado rendimento e pode ser obtido o composto altamente seguro. O composto (III) do presente invento ultrapassa a neurotoxicidade dos neurotransmissores excitatórios e é capaz de alcançar uma excelente acção neuroprotectora como agente farmacêutico. Em conformidade, os compostos do presente invento são úteis como agentes terapêuticos, preventivos e de melhoria para várias doenças nervosas e são úteis, por exemplo, como agentes terapêuticos e preventivos para a doença de Parkinson, epilepsia, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

### Exemplos

Os seguintes Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos Teste são exemplificativos, e não pretendem limitar o presente invento. Um perito na arte pode efectuar várias variações dos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos Teste bem como das reivindicações do invento para utilizar totalmente o invento. Estas variações serão incluídas nas reivindicações do invento.

#### Exemplo de Referência 1

#### 5-Bromo-3-iodo-1,2-dihidropiridin-2-ona

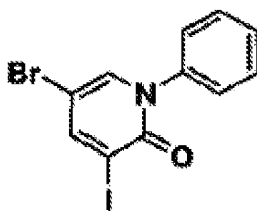




2-Amino-5-bromopiridina (CAS N° 1072-97-5) (300 g) foi dissolvida num solvente misto consistindo em 1000 ml de ácido acético e 200 ml de água, foram ali gradualmente vertidos 30 ml de ácido sulfúrico concentrado sob agitação. Posteriormente, foram adicionados 79,1 g de ácido periódico hidratado e 176 g de iodo foram aí adicionados, seguido de agitação a 80°C durante 4 horas. À mistura reaccional foram adicionados ácido periódico (40 g) e iodo (22 g), seguido de mais agitação a 80°C durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em gelo (3000 ml) e neutralizada a pH 7,0 com hidróxido de sódio aquoso 5N. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração, dissolvidos num solvente misto de acetato de etilo/éter dietílico, lavados sucessivamente com tiosulfato de sódio aquoso, água, hidróxido de sódio aquoso 1N e salmoura, e secos em sulfato de magnésio anidro. Posteriormente, o solvente foi evaporado, para dar origem a 2-amino-5-bromo-3-iodopiridina (rendimento: 76%). 2-Amino-5-bromo-3-iodopiridina (100 g) foi gradualmente adicionado a 300 ml de ácido sulfúrico concentrado sob arrefecimento com gelo. Após a mistura reaccional ter sido agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, foi de novo arrefecida com gelo. Foram gradualmente adicionados 35 g de nitrito de sódio, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias e noites. A solução reaccional foi vertida em gelo (3000 ml) e neutralizada até pH 4,0 com hidróxido de sódio. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração, lavados com água e secos com ar quente a 60°C durante um dia e uma noite, para dar origem a 102 g (quantitativo) do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,60 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Exemplo de Referência 2

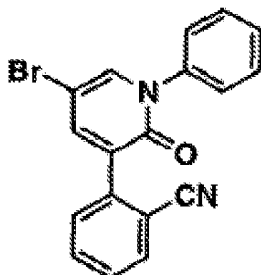
5-Bromo-1-fenil-3-iodo-1,2-di-hidropiridin-2-ona



5-Bromo-3-iodo-1,2-di-hidropiridin-2-ona (10,0 g) obtido no Exemplo de Referência 1, 10,0 g de ácido fenilborónico e 8,1 g de acetato de cobre foram suspensos em 500 ml de diclorometano. Foram adicionados 15 ml de trietilamina, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 5 dias e noites. À solução reaccional foram adicionados 200 ml de água e 50 ml de amónia aquosa, seguido de agitação vigorosa. Posteriormente foram filtradas as matérias insolúveis através de Celite, sendo o filtrado extraído com diclorometano, o extracto foi seco em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi recristalizado em acetato de etilo/hexano, para se obterem 6,54 g (rendimento: 52%) do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,34-7,38 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

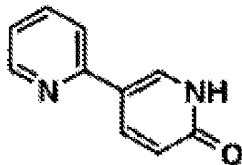
Exemplo de Referência 3

5-Bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona



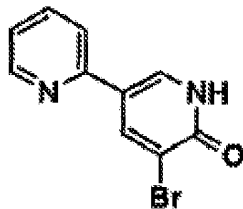
5-Bromo-1-fenil-3-iodo-1,2-di-hidropiridin-2-ona (11,69 g) obtido no Exemplo de Referência 2, 8,0 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxoborinato e 16,0 g de carbonato de céσιο foram suspensos em 150ml de dimetilformamida. foram adicionados 3,0 g de tetraquistrifenilfosfina paládio, seguido de agitação a 80°C em atmosfera de azoto durante 2 horas. A solução reaccional foi vertida em água, a mistura foi extraída com acetato de etilo, o extracto foi sucessivamente lavado com água e salmoura e seco em sulfato de magnésio anidro. Posteriormente, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), seguido de recristalização em acetato de etilo/hexano, para se obter 5,67 g (rendimento: 52%) do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,42-7,54 (m, 6H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H).

## Exemplo de Referência 4

5-(2-Piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

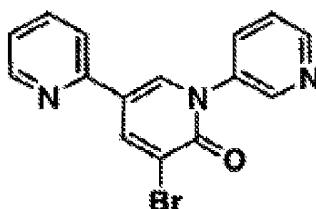
2,5-Dibromopiridina [CAS N° 624-28-2] (400 g) foi adicionado a 3500 ml de uma solução metanólica de metóxido de sódio a 28%, a mistura foi agitada a 60°C durante 3 horas e deixou-se arrefecer, a solução reaccional foi vertida em 3 litros de água, a mistura foi extraída com 9000 ml de éter dietílico, o extracto foi lavado com uma solução salina saturada por três vezes e seco em sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em 2 litros de dimetilformamida, 900 g de tri-N-butil-(2-piridil)estanho [CAS N° 59020-10-9] e 20 g de tetraquistrifenilfosfina paládio e mistura foram agitados a 120°C em atmosfera de azoto durante 3 horas. Deixou-se a solução reaccional arrefecer e foi vertida em 3 litros de água, a mistura foi extraída com 10 litros de éter dietílico, o extracto foi sucessivamente lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada e o solvente foi evaporado *in vacuo*. Foi adicionada ao resíduo uma solução aquosa de brometo de hidrogénio a 48% e a mistura foi agitada a 110°C durante 3 horas. Após deixar arrefecer, a solução reaccional foi lavada com 3 litros de éter dietílico, vertida em 2 litros de gelo, ajustou-se a pH 11,0 com solução de hidróxido de sódio 5N e foi lavada novamente com 3 litros de éter dietílico. Ajustou-se o pH da fase aquosa até pH 7,0 e foi extraída com diclorometano. Os cristais em bruto preparados por evaporação do solvente *in vacuo* foram lavados com um solvente misto consistindo em éter dietílico e hexano para se obter 201,5 g (rendimento: 69%) do composto título. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 6,72 (d, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H).

## Exemplo de Referência 5

3-Bromo-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5-(2-Piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (201,5 g) obtida no Exemplo de Referência 4 foi dissolvida em 1300 ml de dimetilformamida, foram adicionados 208,3 g de N-bromosuccinimida e a mistura foi agitada á temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi vertida em 4 litros de água gelada e o precipitado foi filtrado e seco com ar quente a 50°C durante dois dias e noites para se obter 230 g (rendimento: 79%) do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,21-7,26 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

## Exemplo de Referência 6

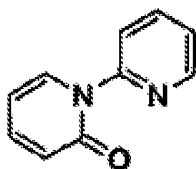
3-Bromo-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Diclorometano (300 ml) foi adicionado a 18,75 g de 3-Bromo-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona obtido no Exemplo de Referência 5 e foram adicionados 18,36 g de ácido 3-piridinoborónico, de seguida 3,47 g de cloreto de di- $\mu$ -hidroxo-bis[(N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina)cobre(II)] e a mistura foi agitada em atmosfera de oxigénio durante 4 dias e noites. A solução reaccional foi purificada através de uma pequena coluna de sílica gel NH (eluída com acetato de etilo), o solvente foi evaporado *in vacuo* e os cristais em bruto resultantes foram lavados com éter dietílico para se obter 24,36 g (rendimento: 99%) do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,26 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H),

7,52-7,56 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H), 8,71-8,75 (m, 2H).

Exemplo de Referência 7

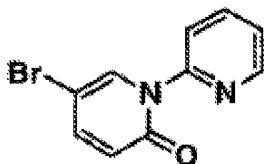
1-(2-Piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona



25 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 4,00 g de 2(1H)-piridona e 8,00 g de 2-bromopiridina foi incorporado com 3,80 g de carbonato de potássio e 0,51 g de iodeto cuproso, seguido de agitação a 120°C durante 2 horas. Após a mistura retornar à temperatura ambiente, foi adicionada água. A mistura foi extraída com acetato de etilo, e a fase de acetato de etilo foi lavada com água e salmoura, sendo posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 1:1), obtendo-se 1,58 g do composto título sob a forma de cera amarelo pálido.  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,31(dt, 1H), 6,67(d, 1H), 7,33(ddd, 1H), 7,40(ddd, 1H), 7,82-7,90(m, 2H), 7,96(dd, 1H), 8,57(dd, 1H).

Exemplo de Referência 8

1-(2-Piridil)-5-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona

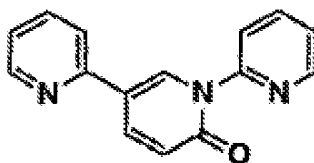


Sob arrefecimento com gelo, 15 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 1,50 g de 1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foi incorporada com 1,60 g de imida de ácido N-bromosuccínico. A mistura foi agitada á temperatura ambiente durante 2 horas, e posteriormente foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato

de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 1:3), para se obter 1,13 g do composto título sob a forma de pó castanho pálido.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,57(d,1H), 7,34(ddd,1H), 7,42(dd,1H), 7,85(dt,1H), 7,97(dd,1H), 8,10(d,1H), 8,57(dd,1H).

#### Exemplo de Referência 9

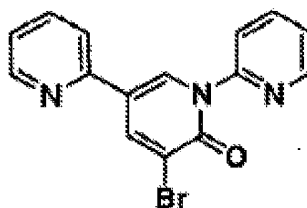
##### 1-(2-Piridil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona



2,5 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 0,10 g de 1-(2-Piridil)-5-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 0,3 g de 2-tributil-estanol-piridina foi incorporado com 0,05 g de diclorobistrifenilfosfina paládio, seguido de agitação a 130°C durante 2 horas. A mistura retornou à temperatura ambiente, seguido de diluição com água e extração com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo), obtendo-se 0,076 g do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,77(d,1H), 7,22(dd,1H), 7,36(dd,1H), 7,61(d,1H), 7,76(dt,1H), 7,87(dt,1H), 7,97(d,1H), 8,12(dd,1H), 8,60-8,65(m,2H), 8,67(d,1H).

#### Exemplo de Referência 10

##### 1-(2-Piridil)-5-(2-piridil)-3-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona

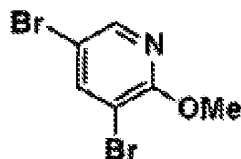


2 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 0,07 g de 1-(2-piridil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foi

incorporada com 0,07 g de imida de ácido N-bromosuccínico, sob agitação e arrefecimento com gelo. Após agitar a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas, foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado em cromatografia de sílica gel (acetato de etilo/hexano = 3:1), obtendo-se 0,05 g do composto título sob a forma de pó castanho pálido.  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,33(ddd, 1H), 7,58(ddd, 1H), 7,83-7,88(m, 2H), 7,97(dd, 1H), 8,07(dt, 1H), 8,59-8,62(m, 1H), 8,65-8,80(m, 1H), 8,72(d, 1H), 8,81(d, 1H).

Exemplo de Referência 11

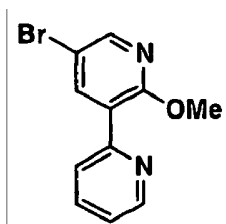
3,5-Dibromo-2-metoxipiridina



80 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28% foi incorporada com 30,0 g de 2,3,5-tribromopiridina sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação a 50°C durante 2 horas. A solução reaccional foi diluída com água e extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 1:20), obtendo-se 18,5 g do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,99(s, 3H), 7,93(d, 1H), 8,14(d, 1H).

Exemplo de Referência 12

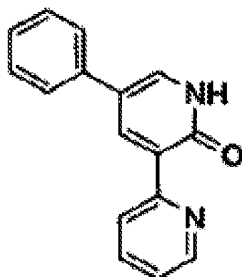
3-(2-Piridil)-5-bromo-2-metoxipiridina



100 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 6,3 g de 3,5-dibromo-2-metoxipiridina e 8,1 g de 2-tributil-estaniilpiridina foi incorporada com 1,0 g de tetraquistrifenilfosfina paládio, seguido de agitação a 120°C durante 2 horas em atmosfera de azoto. Após a mistura voltar à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 1:3), obtendo-se 2,8 g do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,02(s, 3H), 7,31(dd, 1H), 7,80(dt, 1H), 8,02(ddd, 1H), 8,25(d, 1H), 8,40(d, 1H), 8,71-8,74(m, 1H).

Exemplo de Referência 13

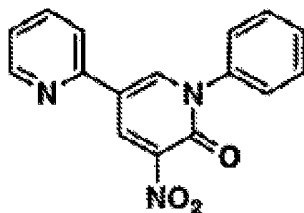
3-(2-Piridil)-5-fenil-2-(1H)-piridona



Uma mistura de 1,0 g de 3-(2-piridil)-5-bromo-2-metoxipiridina, 0,9 g de ácido fenilborónico, 0,3 g de diclorobistrifenilfosfina paládio e 2 ml de trietilamina agitada a 120°C durante 1,5 horas em 20 ml de xileno em atmosfera de azoto. A mistura voltou à temperatura ambiente, foi diluída com acetato de etilo, lavada com água e salmoura, e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi incorporado com ácido bromídrico a 47% e aquecido a 70°C durante 1 hora. A solução reaccional foi arrefecida com gelo, diluída com água, e neutralizada com carbonato de potássio. Os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração, lavados com água e éter, e posteriormente secos com ar, obtendo-se 0,5 g do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.  $^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,30-7,37(m, 2H), 7,43(dd, 2H), 7,62(d, 2H), 7,82-7,90(m, 1H), 7,87(d, 1H), 8,64-8,69(m, 2H), 8,57(d, 1H), 12,30(brs, 1H).



## Exemplo de Referência 14

1-Fenil-3-nitro-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona(14a) 3-Nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5 g de 2-hidroxi-3-nitropiridina, 7,14 g de ácido fenilborónico, 2,6 g de acetato de cobre(II), 9,9 ml de trietilamina e 5,8 ml de piridina foram adicionados a 100 ml de tetra-hidrofurano, seguido de agitação até ao dia seguinte. A mistura reaccional foi vertida em amónia aquosa, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca, e concentrada. O resíduo foi suspenso em éter, e recolhido por filtração, obtendo-se 4,17 g do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,39(dd, 1H), 7,36-7,40(m, 2H), 7,49-7,54(m, 3H), 7,73(dd, 1H), 8,38(dd, 1H).

(14b) 5-Bromo-3-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

10 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 1 g de 3-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foi incorporada com 988 mg de N-bromosuccinimida, seguido de agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Além disso, foi agitada a 50°C durante 3 horas. A mistura reaccional foi vertida em água gelada, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração, obtendo-se 1,27 g do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,36-7,39(m, 2H), 7,50-7,57(m, 3H), 7,88(d, 1H), 8,42(d, 1H).

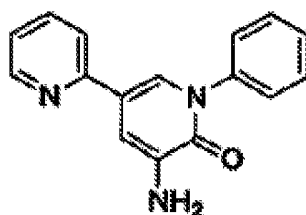
(14c) 3-Nitro-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

1,27 g de 5-bromo-3-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 2,38 g de 2-tri-n-butilestanilpiridina e 248 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio foram adicionados a 20 ml de xileno, seguido de agitação a 120°C até ao dia seguinte em

atmosfera de azoto, A mistura reaccional foi purificada através de cromatografia em sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano), obtendo-se 638 mg do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,28(ddd, 1H), 7,45-7,63(m, 6H), 7,80(dt, 1H), 8,61(ddd, 1H), 8,63(d, 1H), 9,03(d, 1H).

Exemplo de Referência 15

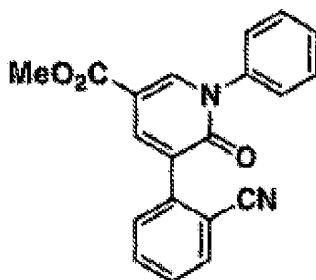
3-Amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona



100 mg de carvão paládio 10% foi adicionado a 20 ml de uma solução em etanol contendo 546 mg de 3-nitro-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, seguido de agitação até ao dia seguinte em atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi filtrada através de sílica gel e concentrada, obtendo-se 411 mg do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,36-4,42(m, 1H), 7,18(dd, 1H), 7,28(d, 1H), 7,44-7,54(m, 6H), 7,61(d, 1H), 7,70(dt, 1H), 8,57-8,60(m, 1H).

Exemplo de Referência 16

3-(2-Cianofenil)-5-(metoxycarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

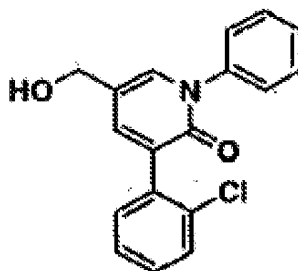


6 g de 5-bromo-6-hidroxicotinato de metilo sintetizado por um método conhecido a partir de ácido 6-hidroxicotínico, e 6,3 g de ácido fenilborónico foram dissolvidos em 200 ml de tetra-hidrofurano. À mistura foram adicionados 939 mg de acetato de cobre e 1 ml de piridina, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 noites. Foi adicionada amónia aquosa à solução reaccional, e a

solução foi extraída com clorofórmio. A faz orgânica lavada com salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido sob a forma de sólido foi lavado com éter dietílico, obtendo-se 7,35 g de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona sob a forma de cristais brancos. 5 g do produto foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida, seguido de adição de 4,6 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 7,9 g de carbonato de cézio e 375 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio, e agitação a 140°C durante 1 hora em atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água, e extraída com acetato de etilo. Posteriormente, o extracto foi sucessivamente lavado com água e salmoura, e seco em sulfato de magnésio anidro. Após isso, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 3,23 g do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,89 (s, 3H), 7,42-7,55(m, 6H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

#### Exemplo de Referência 17

#### 3-(2-Clorofenil)-5-hidroximetil-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona



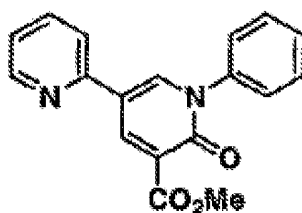
36 mg de 3-(2-clorofenil)-5-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona sintetizado pelo método do Exemplo de Referência 3 a partir de 3-bromo-5-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona e ácido 2-cloroborónico, foram dissolvidos em 20 ml de tolueno. Após arrefecimento até -78°C, foram adicionados gota a gota 0,1 ml de hidreto de diisobutilalumínio (1,5 M em solução em tetra-hidrofurano). Enquanto aquecia de -78°C até à temperatura ambiente, a mistura foi agitada até ao dia seguinte. Posteriormente, foi

adicionado ácido clorídrico 1N, seguido de agitação. A mistura foi neutralizada com uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio, e posteriormente extraída com acetato de etilo. Posteriormente, o extracto foi sucessivamente lavado com água e salmoura, e seco em sulfato de magnésio anidro. Depois, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 12 mg do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,48 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,37-7,51 (m, 8H).

ESI-Massa; 312 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo de Referência 18

3-Metoxicarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

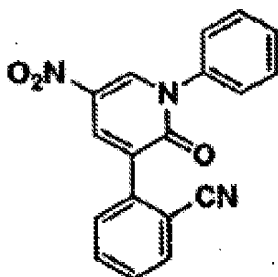


4,5 g de 5-bromo-2-hidroxinicotinato de metilo sintetizado por um método conhecido a partir de ácido 2-hidroxinicotínico, e 4,7 g de ácido fenilborónico foram dissolvidos em 200 ml de tetra-hidrofurano. À mistura foram adicionados 705 mg de acetato de cobre e 1 ml de piridina, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 noites num fluxo de ar. Foi adicionada amónia aquosa à solução reaccional, e a solução foi extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido sob a forma de sólido foi lavado com éter dietílico, para obter 3,59 g de 5-bromo-3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona sob a forma de cristais brancos. 3,2 g do produto foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida, aos quais foram adicionados 7,7 g de tri-N-butil-(2-piridil)estanho [CAS N° 59010-10-9] e 240 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio em atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução reaccional foi vertida em água, extraída com acetato de

etilo. Posteriormente, o extracto foi sucessivamente lavado com água e salmoura, seco em sulfato de magnésio anidro, e posteriormente filtrado através sílica gel NH e sílica gel. Depois, o filtrado foi evaporado, e os precipitados resultantes foram lavados com éter e hexano, e secos, obtendo-se 1,59 g do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,95 (s, 3H), 7,22 (ddd, 1H), 7,42-7,5A (m, 5H), 7,62 (dt, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H), 8,85 (d, 1H).

Exemplo de Referência 19

3-(2-Cianofenil)-5-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona



(19a) 5-Nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Foram obtidos 5,93 g do composto título de acordo com o método utilizado para o Exemplo de Referência (14a), a partir de 5 g de 2-hidroxi-5-nitropiridina.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 6,67 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,53-7,59(m, 3H), 8,18(dd, 1H), 8,68(dd, 1H).

(19b) 3-Bromo-5-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Foram obtidos 4,72 g do composto título de acordo com o método utilizado para o Exemplo de Referência (14b), a partir de 5,93 g de 5-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,38-7,42(m, 2H), 7,54-7,58(m, 3H), 8,59-8,61(m, 1H), 8,66-8,68(m, 1H).

(19c) 5-Nitro-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

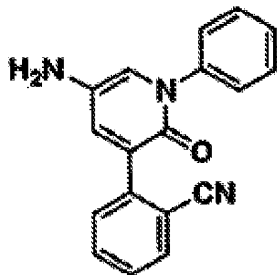
Foram obtidos 758 mg do composto título de acordo com o método utilizado para o Exemplo de Referência 3, a partir de

3 g de 3-bromo-5-nitro-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,47-7,63(m, 7H), 7,68(dt, 1H), 7,80(ddd, 1H), 8,38(d, 1H), 8,78(d, 1H).

Exemplo de Referência 20

5-Amino-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona



414 mg do composto título foram obtidos de acordo com o método utilizado para o Exemplo de Referência 15, a partir de 708 mg de 5-nitro-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 6,99 (d, 1H), 7,39-7,49(m, 7H), 7,60(dt, 1H), 7,73(d, 1H), 7,75(d, 1H).

Exemplo 1

3-(2-Cianofenil)-5-(2-nitrofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5-Bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (100 mg), 60 mg de ácido 2-nitrofenilborónico e 130 mg de carbonato de céσιο foram suspensos em 10 ml de dimetilformamida, posteriormente foram adicionados 20 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e a mistura foi agitada a 120°C em atmosfera de azoto durante 4 horas. Após deixar arrefecer, a solução reaccional foi vertida em água, a mistura foi extraída com acetato de etilo, o extracto foi seco em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 35 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,40-7,80 (m, 14H), 7,97 (dd, 1H).

## Exemplo 2

5-(2-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-cianofenil)-5-(2-nitrofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (32 mg) foi dissolvido em 15 ml de acetato de etilo, foram adicionados 5 mg de carvão paládio 10% (substância que contém água) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio durante 15 minutos. O catalisador foi filtrado e o solvente foi evaporado *in vacuo* obtendo-se 20 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 3,95 (bs, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,80 (dt, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,17 (dt, 1H), 7,41-7,55 (m, 6H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,88 (d, 1H).

## Exemplo 3

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5-(2-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (16 mg) foi dissolvido em 10 ml de dimetilformamida, depois foram adicionados 0,05 ml de trietilamina e 3 gotas de cloreto de metanossulfonilo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Foi adicionado acetato de etilo à solução reaccional, a mistura foi lavada com água e uma solução salina saturada, o solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 5 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,19 (s, 3H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,38-7,55 (m, 8H), 7,61 (dt, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H).

## Exemplo 4

3-(2-Cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

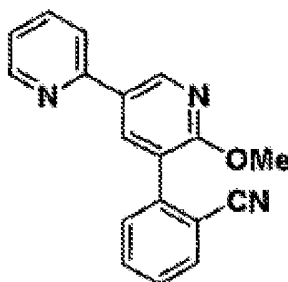
3-Iodo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (200 mg) sintetizado pelo mesmo método mencionado no Exemplo de Referência 6, 130 mg de ácido 2-cloro-3-piridil borónico e 250 mg de carbonato de cézio foram suspensos em 10 ml de

dimetilformamida, foram adicionados 40 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e a mistura foi agitada a 100°C em atmosfera de azoto durante 3 horas. Após deixar arrefecer, a solução reaccional foi vertida em água, e mistura foi extraída com acetato de etilo, o extracto foi seco em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 143 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,20-7,24 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,44-7,59 (m, 6H), 7,75 (dt, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,59-9,62 (m, 1H).

#### Exemplo 5

#### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona



Tetraquistrifenilfosfina paládio (0,15 g) foi adicionado a uma solução mista de 0,50 g de 5-(2-piridil)-3-bromo-2-metoxipiridina, 0,42 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxoborinato, 0,82 g de carbonato de céσιο e 20 ml de dimetilformamida e a mistura foi agitada a 140°C em atmosfera de azoto durante 5 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo, a mistura foi lavada com água e solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:3) obtendo-se 0,36 do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 4,03 (3H, s), 7,24-7,28 (1H, m), 7,46-7,51 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,65-7,69 (1H, ddd), 7,72-7,82 (3H, m), 8,31 (1H, d), 8,66-8,69 (1H, m), 8,83 (1H, d).



## Exemplo 6

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-2(1H)-piridona

Clorometilsilano (0,1 ml) foi adicionado a uma suspensão de 0,20 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-2-metoxipiridina e 0,12 g de iodeto de sódio em 10 ml de acetonitrilo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio à mistura seguido de extracção com acetato de etilo. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:1) obtendo-se 0,11 g do composto título em pó amarelo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ(ppm) 7,26-7,30 (1H,ddd), 7,55-7,60 (1H,ddd), 7,66 (1H,dd), 7,74-7,79 (1H,ddd), 7,80-7,86 (1H,ddd), 7,89-7,94 (2H,m), 8,28 (1H,d), 8,37 (1H,d), 8,56-8,59 (1H,m).

## Exemplo 7

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Uma suspensão de 0,11 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-2(1H)-piridona, 0,12 g de ácido fenil borónico, 0,1 g de acetato de cobre e 0,3 ml de trietilamina em 10 ml de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A isto foram adicionados 5 ml de amónia aquosa concentrada, 10 ml de água e 40 ml de acetato de etilo e a fase orgânica foi separada, lavada com água e uma solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo:hexano = 1:2) obtendo-se 0,06 g do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz); δ(ppm) 7,29-7,33 (1H,m), 7,48-7,63 (6H,m), 7,71-7,75 (1H,dd), 7,76-7,88 (2H,m), 7,92-7,95 (1H,m), 8,01 (1H,d), 8,48 (1H,d), 8,54 (1H,d), 8,58-8,61 (1H,m).

## Exemplo 8

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi obtido do mesmo modo que no Exemplo 7.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,24-7,28 (m, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,63-7,81(m, 6H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,31-8,37(m, 3H), 8,45(t, 1H), 8,60-8,63(m, 1H).

## Exemplo 9

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Ferro em pó (180 mg) e 342 mg de cloreto de amónio foram adicionados a uma solução de 317 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona numa mistura de 10 ml de 2-propanol e 5 ml de água seguido de refluxo durante 4 horas. A mistura reaccional foi concentrada, repartida em acetato de etilo-água, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano) obtendo-se 235 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,84 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,82-6,87(m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,59-7,65(m, 2H), 7,72-7,80(m, 3H), 8,29(s, 2H), 8,56-8,61(m, 1H)

## Exemplo 10

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonyl-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Trietilamina (0,2 ml) foi adicionada a uma solução de 31 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 2 ml de tetra-hidrofurano, 0,1 ml de cloreto de ácido metanossulfónico foram vertidos com arrefecimento com gelo e a mistura foi adicionada durante 10 minutos. Foram adicionados 2 ml de hidróxido de sódio 2N, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos e repartida em acetato de etilo-água, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi

purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo-hexano) obtendo-se 38 mg do composto título sob a forma de substância amorfa amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,31 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

#### Exemplo 11

##### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Paraformaldeído (41 mg) e 119 mg de boro-hidreto de triacetoxi sódio foram adicionados a uma solução de 50 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 3ml de ácido acético seguido de agitação à temperatura ambiente durante uma noite. Foi adicionada uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, a mistura foi extraída com acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano) obtendo-se 11 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,00 (s, 3H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,70-7,77 (m, 4H), 8,25 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H).

#### Exemplo 12

##### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Paraformaldeído (41 mg) e 119 mg de boro-hidreto de triacetoxi sódio foram adicionados a uma solução de 50 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 3ml de ácido acético seguido de agitação à temperatura ambiente durante 6 horas. Foi posteriormente adicionado 41 mg de paraformaldeído e 119 mg de boro-hidreto de triacetoxi sódio, a mistura foi agitada durante uma noite, tendo sido adicionada uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, a mistura foi extraída com acetato

de etilo, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano) obtendo-se 38 mg do composto título sob a forma de substância amorfa amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,99 (s, 6H), 6,77-6.80 (m, 3H), 7,18-7,21(m,1H), 7,32-7,37(m,1H), 7,44(t,1H), 7,59-7,64(m,1H), 7,71-7,83 (m, 3H), 8,32 (s, 2H), 8,58-8,60 (m, 1H).

### Exemplo 13

#### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Éter glicidilmetílico (0,01 ml) e 22 mg de periodato de magnésio foram adicionados a uma solução de 38 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 6 ml de acetonitrilo seguido de agitação à temperatura ambiente. Após 2 horas, foram ainda adicionados 0,01 ml de éter glicidilmetílico e 22 mg de periodato de magnésio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e posteriormente agitada a 50°C durante mais 1 hora. A mistura reaccional foi repartida em acetato de etilo-água, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada, o resíduo foi dissolvido em 6 ml de tetra-hidrofurano, foram adicionados 32 mg de carbonildi-imidazole e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. Isto foi repartido em acetato de etilo-água, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sistema acetato de etilo/hexano) obtendo-se 21 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,43 (s, 3H), 3,64 (dd, 2H), 3,97(dd, 1H), 4,09 (t, 1H), 4,77 (ddd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59-7,79 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 14

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-(metoxicarbonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi obtido do mesmo modo que no Exemplo 7.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,94 (s, 3H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,59-7,68 (m, 4H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 15

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-(metilaminocarbonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (10 mg) foi adicionado a 6 ml de uma solução metanólica de metilamina seguido de agitação à temperatura ambiente durante uma noite. A solução reaccional foi concentrada *in vacuo* obtendo-se 10 mg do composto título sob a forma de sólido amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,00 (d, 3H), 6,51 (brs, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,73-7,80 (m, 3H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 16

3-(2-Ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(Via 1)

3-(2-Cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (281 mg) foi dissolvido em 20 ml de dimetilformamida, foram adicionados 170 mg de cianeto de cobre e a mistura foi agitada a 130°C durante 10 horas. A solução reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, foram adicionados amônia aquosa e acetato de etilo, a fase orgânica foi repartida, lavada com água e seca em sulfato de magnésio anidro, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo-hexano) obtendo-se 120 mg do composto título sob a forma de substância amorfa incolor.

(Via 2)

3-Bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (2,9 g) sintetizado pelo mesmo método mencionado no Exemplo de Referência 6 foi dissolvido em 200 ml de xileno, foram adicionados 5 ml de bis(tributil)estanho e 400 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e a mistura foi agitada a 140°C durante 2 horas. Foram adicionados 3-bromo-2-cianopiridina (3,2 g) e 100 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e a mistura foi agitada a 140°C durante 2 horas. Tetraquistrifenilfosfina paládio (1,0 g) e 800 mg de iodeto de cobre foram divididos em quatro e adicionados a cada 1 hora, depois foi adicionado 3-bromo-2-cianopiridina e a mistura foi agitada a 140°C até ao dia seguinte. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo, a fase orgânica foi repartida, lavada com água e seca em sulfato de sódio anidro, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 1,8 g do composto título sob a forma de substância amorfa incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,47-5,57 (m, 6H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H).

ESI-Massa; 351 [ $\text{M}^+$  + H]

Exemplo 17

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi obtido do mesmo modo que no Exemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 18

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (440 mg) foi dissolvido em 5 ml de ácido bromídrico 48% e aquecido ao refluxo durante 1 hora. Após deixar arrefecer a solução reaccional até à temperatura ambiente, foi diluída com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e seca em sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etil) obtendo-se 292 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,67-6,73(m, 2H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,19-7,24(m, 1H), 7,30-7,38(m, 2H), 7,47-7,53(m, 2H), 7,56(d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,57-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 19

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (82 mg) e 57 mg de cloreto de N,N-dimetilaminoetilo foram dissolvidos em 2 ml de dimetilformamida, foram adicionados 55 mg d carbonato de potássio a 60°C e a mistura foi agitada durante uma noite. A solução reaccional foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificado através de cromatografia em coluna de sílica NH (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 27 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,55 (s, 6H), 2,76 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,39-7,45(m, 2H), 7,45-7,51(m, 2H), 7,55(d, 1H), 7,72(ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 20

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi obtido do mesmo modo que no Exemplo 7.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,84-7,88 (m, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 8,05-8,08 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H), 10,08 (s, 1H).

## Exemplo 21

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (585 mg) foi dissolvido em 20 ml de metanol, foram adicionados 260 mg de boro-hidreto de sódio com arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A solução reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com uma solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificado através de cromatografia em coluna de sílica NH (acetato de etilo). Os cristais em bruto resultantes foram recristalizados em acetato de etilo-éter dietílico obtendo-se 320 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$ (ppm) 4,60 (d, 2H), 5,37 (t, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,59 (ddd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 22

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (53 mg) foi dissolvido em 2 ml de tetra-hidrofurano, posteriormente foram adicionados 60  $\mu\text{l}$  de trietilamina e 20  $\mu\text{l}$  de cloreto de metanossulfonilo com



arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A solução reaccional foi diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo e o extracto foi seco em sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado *in vacuo*, o resíduo resultante foi dissolvido em 1 ml de dimetilsulfóxido, foram adicionados 3 g de cianeto de sódio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado *in vacuo* e os cristais em bruto resultantes foram recristalizados em acetato de etilo-éter dietílico-hexano obtendo-se 12 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,85 (s, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,41-7,81 (m, 10H), 8,29-8,32 (m, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H).

Os compostos seguintes foram preparados do mesmo modo que no Exemplo 22 supra.

#### Exemplo 23

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,04 (s, 3H) 4,47-4,52 (m, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,37-7,53 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,31(d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H).

#### Exemplo 24

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilamino-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,91 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 5,00-5,06 (m, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,61 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 8,28-8,31 (m, 2H), 8,60 (ddd, 1H).

## Exemplo 25

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetoximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

A 56 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram adicionados 1 ml de anidrido acético e 1 ml de piridina e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A solução reaccional foi concentrada in vacuo e purificada através de cromatografia em sílica gel NH (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 30 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,13(s, 3H), 5,18(s, 2H) 7,23(ddd, 1H), 7,44-7,56(m, 5H), 7,60-7,67(m, 2H), 7,73-7,81(m, 3H), 8,30-8,33(m, 2H), 8,59-8,62(m, 1H).

## Exemplo 26

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi obtido do mesmo modo que no Exemplo 7.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,53 (s, 3H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,36-8,79 (m, 10H), 8,28-8,32 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 27

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Ácido m-cloroperbenzóico a 70% (500 mg) foi adicionado pouco a pouco durante 2 horas a uma solução de 50 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 4 ml de diclorometano seguido de agitação com arrefecimento com gelo. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, a mistura foi repartida em acetato de etilo-água, a fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano) obtendo-se 5 mg do composto título sob a forma de sólido amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,11 (s, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,50(dt, 1H), 7,61-7,82(m, 7H), 8,20(d, 2H), 8,30-8,33(m, 2H), 8,60-8,63(m, 1H).

## Exemplo 28

3-(2-Cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título foi preparado de acordo com o Exemplo 1.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,29 (d, 1H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,65 (dt, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 10,10 (s, 1H).

## Exemplo 29

3-(2-Cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Uma solução de 20 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 0,1 ml de uma solução 2M de dietilamina em tetra-hidrofurano e 0,1 ml de ácido acético em 2 ml de tetra-hidrofurano foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, foram adicionados 20 mg de triacetoxiboro-hidreto de sódio e a mistura foi agitada durante mais 3 horas. Foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio 2N, a mistura foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel NH obtendo-se 15 mg do composto título sob a forma de pó branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,38 (t, 6H), 2,99-3,20 (m, 4H), 4,57 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,40-7,58 (m, 8H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.87 (d, 1H).

## Exemplo 30

3-(2-Cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Triacetoxiboro-hidreto de sódio (10 mg) foi adicionado a uma solução de 10 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 2 ml de tetra-hidrofurano e a mistura foi agitada durante 1 hora. Foi adicionada uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio, a mistura foi extraída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado *in vacuo* e o

resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel NH obtendo-se 8 mg do composto título sob a forma de pó branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4,86(s, 2H), 7,11(d, 1H), 7,33(d, 1H), 7,42-7,54(m, 6H), 7,60-7,65(m, 1H), 7,75(d, 1H), 7,76-7,79(m, 1H), 7,81-7,84(m, 1H), 7,91(d, 1H).

MS (ESI): 385 ( $\text{MH}^+$ )

#### Exemplo 31

##### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-2(1H)-piridona (46 mg), 36 mg de álcool benzílico e 88 mg de trifenilfosfina foram dissolvidos em 2 ml de tetra-hidrofurano, foram adicionados 147 mg de uma solução a 40% de dietilazo carboxilato em tolueno com arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução reaccional foi concentrada in vacuo e purificada através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano-acetato de etilo) obtendo-se 12 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 5,33 (s, 2H), 7,18 (ddd, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,68-7,79 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H).

#### Exemplo 32

##### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3-Bromo-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona (5,39 g) foi dissolvido em 200 ml de dimetilformamida, posteriormente foram adicionados 6,42 g de carbonato de cézio, 3,69 g de 2-(2'-cianofenil)-1,3,2-dioxaboriano e 949 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e a mistura foi agitada a 120°C durante 1 hora. A solução reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, foram adicionados água e acetato de etilo, a fase orgânica foi repartida, lavada com água e seca em sulfato de magnésio anidro, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado in vacuo e o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato

de etilo) obtendo-se 4,8 g do composto título sob a forma de uma substância amorfa incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,26(m,1H), 7,46-7,52(m,2H), 7,62(dt,1H), 7,66(td,1H), 7,74-7,81(m,3H), 7,97(ddd,1H), 8,32(s,2H), 8,61(ddd,1H), 8,72(dd,1H), 8,80-8,81(m,1H).

ESI-Massa; 351 [ $\text{M}^+$  + H]

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método mencionado no Exemplo 1.

#### Exemplo 33

3-(2-piridil)-5-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 7,35-7,40 (1H, m), 7,49-7,64 (5H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 7,86 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,66-8,71 (2H, m).

#### Exemplo 34

3-(2-Cianofenil)-5-(3-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,38 (dd, 1H), 7,45-7,58 (m, 6H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77-7,86 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H).

#### Exemplo 35

3-(2-Cianofenil)-5-(4-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,44 (dd,2H), 7,46-7,58(m,6H), 7,66(ddd,1H), 7,81(dd,2H), 7,84(d,1H), 8,01(d,1H), 8,66(dd,2H).

#### Exemplo 36

3-(2-Cianofenil)-5-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,26-7,59(m,7H), 7,62-7,72(m,3H), 7,76-7,80(m,2H), 7,82-7,84(m,1H), 7,86-7,88(m,2H), ESI-Massa; 374 [ $\text{M}^+$ +H]

## Exemplo 37

3,5-Difenil-1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7,36-7,40 (3H, m), 7,41-7,47 (4H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 7,98-8,01 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,61-8,63 (1H, m).

## Exemplo 38

3-Fenil-5-(2-cianofenil)-1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7,34-7,40 (2H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,53 (2H, dd), 7,67 (1H, dt), 7,75-7,81 (2H, m), 7,83 (1H, d), 7,88 (1H, dt), 8,02 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,59-8,62 (1H, m).

## Exemplo 39

3-(2-Cianofenil)-5-fenil-1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7,33-7,40 (2H, m), 7,41-7,50 (3H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dt), 7,75 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 7,88 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,60-8,64 (1H, m).

## Exemplo 40

3-(2-Cianofenil)-5-(2-cianofenil)-1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 7,36-7,40 (1H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,75-7,80 (3H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 8,05-8,09 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,59-8,62 (1H, m).

## Exemplo 41

3-(2-Cianofenil)-1,5-difenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,32-7,37 (m, 1H), 7,41-7,56 (m, 10H), 7,63 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,98 (d, 1H).

ESI-Massa; 349 [M<sup>+</sup> + H]

## Exemplo 42

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidro-  
piridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,88 (s, 3H), 6,95-7,04 (m, 3H), 7,29-7,54 (m, 7H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,95 (d, 1H).

## Exemplo 43

3-(2-Cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,40-7,59 (m, 6H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,97 (d, 1H).

## Exemplo 44

3-(2-Cianofenil)-5-(tiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidro-  
piridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,24 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,43-7,56 (m, 6H), 7,63 (dt, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,96 (d, 1H).

## Exemplo 45

3-(2-Cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-di-hidro-  
piridin-2-ona

[0153]  $^2\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,16 (ddd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 6H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,74-7,81 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H).

## Exemplo 46

3-(2-Cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidro-  
piridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,07 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,43-7,56 (m, 6H), 7,64 (dt, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,93 (d, 1H).

## Exemplo 47

3-(2-Cianofenil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 7,32-7,39 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,52-7,65 (2H, m), 7,73-7,80 (4H, m), 7,94 (1H, d), 8,06-8,11 (1H, m), 8,20 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,68 (1H, dd), 8,83 (1H, d).

## Exemplo 48

3-(2-Cianofenil)-5-(3-furfuril)-1-(fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6,55 (dd, 1H), 7,42-7,56 (m, 7H), 7,58 (d, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,82 (d, 1H).

## Exemplo 49

3-(2-Cianofenil)-5-(2-furfuril)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,12-7,24 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 6H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H).

## Exemplo 50

3-(2-Cianofenil)-5-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4,03 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,42-7,57 (m, 5H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

## Exemplo 51

3-(2-Cianofenil)-5-(3-metoxipiridin-5-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,92 (s, 3H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,44-7,58 (m, 6H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 8,36-8,40 (m, 1H).



## Exemplo 52

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,89(s, 3H), 7,00(d, 1H), 7,03-7,08(ddd, 1H), 7,35-7,40(m, 2H), 7,46-7,51(ddd, 1H), 7,63-7,72(m, 2H), 7,72(d, 1H), 7,77-7,80(dd, 1H), 7,82-7,88(m, 1H), 7,95(d, 1H), 8,47-8,52(d, 1H), 8,75-8,80(m, 1H), 8,96(brs, 1H).

## Exemplo 53

3-(2-Cianofenil)-5-[2-metoxi-5-(2-cianofenil)]-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,97(s, 3H), 7,12(d, 1H), 7,41-7,50(m, 2H), 7,54-7,62(m, 3H), 7,62-7,68(ddd, 2H), 7,70-7,80(m, 4H), 8,03(d, 1H), 8,32-8,38(m, 1H), 8,71-8,76(m, 1H), 8,93(brs, 1H).

## Exemplo 54

3-(2-Cianofenil)-5-(6-metil-2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,56(s, 3H), 7,42-7,70(m, 10H), 7,71-7,78(m, 2H), 7,89-7,93(m, 1H), 8,46-8,54(m, 1H).

Sintetizaram-se os compostos seguintes pelo método que é o mesmo ou está de acordo com o método mencionado no Exemplo 4.

## Exemplo 55

3-(2-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 3,76 (3H, s), 7,00 (1H, dt), 7,09 (1H, d), 7,25-7,40 (3H, m), 7,46-7,60 (4H, m), 7,76-7,84 (2H, m), 7,94 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,55-8,58 (1H, m).

## Exemplo 56

3-(2-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 3,82 (3H, s), 6,97-7,05 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,36 (1H, dt), 7,44 (1H, dd), 7,50-7,66 (2H, m), 7,74-7,90 (1H, m), 8,02-8,08 (1H, m), 8,18-8,45 (2H, m), 8,58-8,64 (1H, m).

## Exemplo 57

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 6,76-6,81 (2H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,26-7,75 (5H, m), 7,61 (1H, d), 7,78-7,86 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,41 (1H, brs), 8,60-8,64 (1H, m).

## Exemplo 58

3-(2-Metoxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 3,65 (3H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,47-7,71 (8H, m), 7,78-7,86 (2H, m), 8,01-8,20 (1H, m), 8,33 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,58-8,60 (1H, m).

## Exemplo 59

3-(2-Metilaminocarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 2,65 (3H, d), 7,26-7,31 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,46-7,53 (5H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,06-8,12 (1H, m), 8,22 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,57-8,60 (1H, m).

## Exemplo 60

3-(2-Tolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 2,24 (3H, s), 7,22-7,34 (4H, m), 7,47-7,60 (5H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,21-8,24 (1H, m), 8,44-8,47 (1H, m), 8,55-8,59 (1H, m).

## Exemplo 61

3-Fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,28-7,32 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,41-7,47 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,56-7,60 (3H, m), 7,76-7,86 (3H, m), 8,02 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,58-8,61 (1H, m).

## Exemplo 62

3-(2-Piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,29-7,40 (2H, m), 7,50-7,63 (5H, m), 7,80-7,88 (2H, m), 7,99 (1H, d), 8,50 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,62-8,66 (1H, m), 8,70-8,74 (1H, m), 9,31 (1H, d).

## Exemplo 63

3-(3-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,46-7,66 (m, 8H), 7,78 (td, 1H), 8,10 (dt, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 64

3-(4-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,22-7,26 (m, 1H), 7,47-7,60 (m, 6H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 65

3-(3-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,21-7,36 (m, 3H), 7,47-7,76 (m, 5H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,23-8,26 (m, 2H), 8,60-8,63 (m, 1H).

ESI-Massa; 359 [M<sup>+</sup> + H]

## Exemplo 66

3-(4-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,44-7,60 (m, 5H), 7,72-7,80 (m, 3H), 8,12-8,16 (m, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,62 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 359 [M<sup>+</sup> + H]

## Exemplo 67

3-(3-Piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm) 7,22-7,52 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 5H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,56 (td, 1H), 8,24-8,27 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H), 8,95-8,96 (m, 1H).

ESI-Massa; 326 [M<sup>+</sup> + H]

## Exemplo 68

3-(2-Aminocarbonil-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz); δ (ppm) 5,46 (brs, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 7,39-7,53 (m, 6H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,59 (ddd, 1H).

## Exemplo 69

3-(3-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,92 (ddd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 6H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 355 [M<sup>+</sup> + H]

## Exemplo 70

3-(4-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,42-7,55 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,77-7,81 (m, 2H), 8,18-8,20 (m, 2H), 8,59-8,20 (m, 1H). ESI-Massa; 355 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 71

3-(2-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,13-7,22 (m, 3H), 7,31-7,59 (m, 7H), 7,66 (td, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,29(d,1H), 8,58-8,60 (m, 1H).

## Exemplo 72

3-(3-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 7,03-7,08 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,35-7,63 (m, 9H), 7,74 (td, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 73

3-(4-Fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,08-7,14 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,44-7,60 (m, 6H), 7,74 (td, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,22(d, 1H) 8,60-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 74

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,57-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 75

3-(2,4-Dimetoxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 3,93 (s, 6H), 6,93 (d, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,41-7,57 (m, 6H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H).

ESI-Massa; 385 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 76

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,20-7,28 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 5H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,26 (ddd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H) ESI-Massa; 344 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 77

3-(4-Metoxi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 3,98 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,44-7,59 (m, 6H), 7,72-7,77 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H). ESI-Massa; 356 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 78

3-(6-Ciano-2-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$ (ppm) 7,30-7,34(ddd, 1H), 7,49-7,57(m, 1H), 7,57-7,62(m, 4H), 7,62-7,66(dd, 1H), 7,82-7,87(ddd, 1H), 8,02(d, 1H), 8,39-8,43(dd, 1H), 8,59-8,62(m, 1H), 8,63(d, 1H), 8,65(d, 1H), 8,94-8,96(dd, 1H).

## Exemplo 79

3-(6-Ciano-2-piridil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7,33-7,38 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,72-7,76 (dd, 2H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,68-8,71 (dd, 1H), 8,82-8,84 (dd, 1H), 8,86-8,93 (dd, 1H).

## Exemplo 80

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,99-7,10 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,18-8,23 (m, 1H), 8,23-8,32 (m, 2H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H).

## Exemplo 81

3-(2-Metoxi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 3,98 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,44-7,59 (m, 6H), 7,74 (dt, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,25-8,28 (m, 2H), 8,58-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 82

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz);  $\delta$  (ppm) 7,18-7,30 (m, 4H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,31-8,35 (m, 1H), 8,59-8,64 (m, 1H).

## Exemplo 83

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,25-7,32 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,24-8,27 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34-8,37 (m, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 9,01 (s, 2H), 9,32 (s, 1H).

## Exemplo 84

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 2,53 (s, 3H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,19-8,27 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).  
ESI-Massa; 390 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 85

3-(2-Piridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 6,67 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,45-7,59 (m, 6H), 7,75 (td, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,62 (m, 1H).  
ESI-Massa; 342 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 86

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxi-3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 4,00 (s, 3H), 6,88 (dd, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,44-7,79 (m, 5H), 8,20-8,24 (m, 1H), 8,27-8,29 (m, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

## Exemplo 87

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7,31-7,37 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,71-7,76 (d, 2H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,16-8,28 (m, 4H), 8,66-8,70 (dd, 1H), 8,80-8,82 (d, 1H).

## Exemplo 88

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  (ppm) 7,17-7,33 (m, 5H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,59-8,63 (m, 1H).



## Exemplo 89

3-(2-Dimetilamino-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 1,70(s, 6H), 7,19(ddd, 1H), 7,41-7,60(m, 7H), 7,71(td, 1H), 7,82(d, 1H), 8,08(d, 1H), 8,21(d, 1H), 8,57(dd, 1H), 8,58-8,60(m, 1H).

ESI-Massa; 369 [ $\text{M}^+$  + H]

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 7.

## Exemplo 90

3,5-Difenil-1-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,33-7,40(3H,m), 7,41-7,47(4H,m), 7,54(2H, dd), 7,76(2H, dd), 7,86-7,90(2H, m), 7,99(1H, ddd), 8,11(1H, d), 8,61-8,64(1H, m).

## Exemplo 91

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,18-7,25 (m, 3H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,27-8,33 (m, 2H), 8,58-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 92

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,15-7,25 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 3H), 8,28-8,33 (m, 2H), 8,57-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 93

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,26 (m, 1H), 7,49(dt, 1H), 7,61-7,86 (m, 9H), 7,28-8,30 (m, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 94

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,26 (m, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,61-7,89 (m, 9H), 8,30 (s, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 95

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,86 (s, 3H), 7,02 (d, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,42-7,80 (m, 8H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H).

## Exemplo 96

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,41-7,81 (m, 7H), 8,31 (s, 2H), 8,59-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 97

3-Fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,15-7,24 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 3H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,59-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 98

3-Fenil-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,18-7,24 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 8,19-8,23 (m, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 99

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,16-7,24 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,58-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 100

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,27 (m, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 5H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,58-8,62 (m, 1H), 10,10 (s, 1H).

## Exemplo 101

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,20-7,25 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 3H), 7,73-7,83 (m, 4H), 8,06 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H), 10,05 (s, 1H).

## Exemplo 102

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,21-7,25 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,73-7,81 (m, 3H), 8,27-8,31 (m, 2H), 8,58-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 103

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,43 (s, 3H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 8,58-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 104

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,25 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,61-7,82 (m, 9H), 8,31 (s, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 105

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofenil-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,25 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 3H), 7,59-7,67 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 106

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furfuril)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6,83-6,86 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61-8,65 (m, 1H).

## Exemplo 107

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,41 (s, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,71-7,80 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H).

## Exemplo 108

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-1-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,25 (m, 1H), 7,48 (td, 1H), 7,61-7,82 (m, 9H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 109

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4,00 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,73-7,82 (m, 4H), 8,28-8,31 (m, 3H), 8,60 (ddd, 1H). ESI-Massa; 381 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 110

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,26-7,35 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,72-7,85 (m, 5H), 8,51 (d, 1H), 8,68-8,72 (m, 1H), 8,77 (d, 1H).

## Exemplo 111

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,24-7,32 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,61-7,72 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 3H), 8,31 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,60-8,65 (m, 1H), 9,04 (s, 2H), 9,32 (s, 1H).

## Exemplo 112

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il]-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,01-2,07 (m, 4H), 3,49-3,52 (m, 4H), 6,44 (dd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,76-7,88 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 8,28 (dd, 2H), 8,59 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 420 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 113

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)-piridin-5-il]-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,57 (t, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,68 (t, 4H), 6,70 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,25-7,38

(m, 5H), 7,45 (td, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,26-8,29 (m, 3H), 8,58-8,60 (m, 1H).

## Exemplo 114

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-benziloxietoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,84-3,87 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,47 (td, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,74-7,82 (m, 4H), 8,27 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H). ESI-Massa; 501 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 115

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 4,64 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,48 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,74-7,81 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

ESI-Massa; 471 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 116

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,41 (t, 3H), 3,23 (q, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

## Exemplo 117

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,26 (m, 1H), 7,49 (td, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,73-7,81 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 8,82 (d, 2H). ESI-Massa; 351 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 118

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,91 (s, 3H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,74-7,82 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 119

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroxi-etoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,04 (brs, 1H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,51-4,54 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,27-8,30 (m, 3H), 8,61 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 411 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 120

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,28 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,61 (dt, 1H).

ESI-Massa; 385 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 121

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-5-il]-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, 4H), 3,66 (t, 4H), 6,73 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,72-7,79 (m, 3H), 8,27-8,29 (m, 3H), 8,58-8,60 (m, 1H).

ESI-Massa; 449 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 122

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-terc-butildimetilsililoximetilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 0,13 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,85 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,45-7,81 (m, 7H), 7,88 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

## Exemplo 123

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,11(dd, 1H), 7,25(ddd, 1H), 7,42-7,84(m, 6H), 8,08(ddd, 1H), 8,30(t, 2H), 8,41(dd, 1H), 8,61(ddd, 1H).

ESI-Massa; 369 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 124

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etilpridine-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  ppm) 1,36(t, 3H), 2,91(q, 2H), 7,23(m, 1H), 7,33(d, 1H), 7,47(td, 1H), 7,60(d, 1H), 7,65(td, 1H), 7,73-7,80(m, 3H), 7,86(dd, 1H), 8,30(d, 1H), 8,31(d, 1H), 8,60(d, 1H), 8,68(d, 1H).

ESI-Massa; 379 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 125

3-Fenil-5-(2-piridil)-1-(2-cianofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 7,24-7,54(6H, m), 7,62-7,81(4H, m), 7,93(1H, dt), 8,11(1H, d), 8,57(1H, d), 8,69-8,72(1H, m), 8,89-8,94(1H, m).

## Exemplo 126

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 3,80(3H, s), 7,12(1H, t), 7,24-7,33(2H, m), 7,44(1H, dd), 7,49(1H, dt),



7,59 (1H, dt), 7,71 (1H, d), 7,75-7,86 (2H, m), 7,90-8,00 (2H, m), 8,42 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,56-8,60 (1H, m).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 32.

Exemplo 127

3-Fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,36-7,50 (m, 4H), 7,60 (td, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,94 (ddd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,75-8,79 (m, 1H).

ESI-Massa; 326 [M<sup>+</sup> + H]

Exemplo 128

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H).

ESI-Massa; 360 [M<sup>+</sup> + H]

Exemplo 129

3-(2-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H).

ESI-Massa; 356 [M<sup>+</sup> + H]

Exemplo 130

3-(2-Formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,24-7,28 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,50-7,79 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,99 (d, 1H).

## Exemplo 131

3-(2,4-Diclorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,25(m,1H), 7,32(dd,1H), 7,41-7,61(m,4H), 7,74-7,79(m,1H), 7,93-7,96(m,1H), 8,15(d,1H), 8,29(d,1H), 8,59-8,63(m,1H), 8,69-8,72(m,1H), 8,79(d,1H).

ESI-Massa; 394 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 132

3-(2-Trifluorometilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22(ddd,1H), 7,44-7,56(m,4H), 7,59-7,63(m,2H), 7,72-7,78(m,1H), 7,94(ddd,1H), 8,04(d,1H), 8,30(d,1H), 8,59-8,61(m,1H), 8,69(dd,1H), 8,78-8,79(m,1H).

ESI-Massa; 394 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 133

3-(Tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,24(ddd,1H), 7,39(dd,1H), 7,50(dd,1H), 7,60-7,63(m,1H), 7,65(dd,1H), 7,77(td,1H), 7,93(ddd,1H), 8,15(d,1H), 8,32(dd,1H), 8,44(d,1H), 8,62-8,64(m,1H), 8,72-8,73(m,1H), 8,77(d,1H).

ESI-Massa; 332 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 134

3-(1-terc-butoxicarbonilpirrol-2-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,47(s,9H), 6,25(t,1H), 6,36-6,34(m,1H), 7,21(dd,1H), 7,37(dd,1H), 7,43-7,48(m,1H), 7,57(d,1H), 7,72-7,77(m,1H), 7,88-7,92(m,1H), 8,06(d,1H), 8,22(d,1H), 8,59-8,61(m,1H), 8,68(dd,1H), 8,76(d,1H).

ESI-Massa; 415 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 135

3-(2,6-Dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,23(s,6H), 7,11-7,27(m,3H), 7,45-7,55(m,3H), 7,65-8,02(m,2H), 8,20-8,33(m,1H), 8,59-8,61(m,1H), 8,68-8,81(m,3H).

ESI-Massa; 354 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 136

3-(3-Acetilaminofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,08(s,3H), 7,21-7,26(m,1H), 7,34(d,1H), 7,44-7,49(m,2H), 7,58-7,61(m,2H), 7,75(td,1H), 7,82(brs,1H), 7,86(m,1H), 7,89-7,92(m,1H), 8,20-8,23(m,2H), 8,59-8,61(m,1H), 8,69-8,71(m,1H), 8,77-8,78(m,1H).

ESI-Massa; 383 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 137

3-(2-Cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

[0248]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,23-7,26(m,1H), 7,50(dd,1H), 7,61-7,74(m,3H), 7,79(td,1H), 7,91-7,94(m,1H), 8,36(d,1H), 8,57(d,1H), 8,60-8,61(m,1H), 8,74(dd,1H), 8,79(d,1H).

ESI-Massa; 357 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 138

3-(2-Ciano-6-metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3,82(s,3H), 7,18-7,27(m,2H), 7,35-7,38(dd,1H), 7,43-7,50(m,2H), 7,60(d,1H), 7,74-7,80(ddd,1H), 7,98-8,02(m,1H), 8,16(d,1H), 8,35(d,1H), 8,59-8,62(m,1H), 8,67-8,72(dd,1H), 8,83(d,1H).

## Exemplo 139

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,21-7,29 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,19-8,25 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 8,79 (d, 1H).

O composto seguinte foi sintetizado pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 15.

## Exemplo 140

3-(2-Aminocarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 7,17 (1H, brs), 7,26-7,31 (1H, m), 7,40-7,64 (10H, m), 7,82 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,56-8,59 (1H, m).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 18.

## Exemplo 141

3-(2-Hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 6,87-6,93 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,30 (1H, ddd), 7,38 (1H, dd), 7,48-7,60 (5H, m), 7,82 (1H, dt), 7,99 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57-8,60 (1H, m), 9,43 (1H, s).

## Exemplo 142

3-(2-Hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 6,86-6,93 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,30 (1H, ddd), 7,36-7,44 (3H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,83 (1H, dt), 7,98 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57-8,60 (1H, m), 9,40 (1H, s).

## Exemplo 143

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 6,71-6,76(m,1H), 6,85-6,91(m,2H), 7,19-7,34(m,4H), 7,41-7,50(m,2H), 7,56(d,1H), 7,74(ddd,1H), 8,17(d,1H), 8,23(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 19.

## Exemplo 144

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,89(s,6H), 3,41(t,2H), 4,54(t,2H), 6,99-7,04(m,1H), 7,13(dd,1H), 7,14-7,18(m,1H), 7,21(ddd,1H), 7,30-7,35(m,2H), 7,43-7,51(m,3H), 7,58(d,1H), 7,74(ddd,1H), 8,15(d,1H), 8,28(d,1H), 8,59-8,62(m,1H).

## Exemplo 145

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,98(tt,2H), 2,26(s,6H), 2,46(t,2H), 4,06(t,2H), 6,97-7,03(m,2H), 7,19(ddd,1H), 7,28-7,33(m,2H), 7,39-7,44(m,2H), 7,46-7,51(m,2H), 7,53-7,58(m,1H), 7,72(ddd,1H), 8,12(d,1H), 8,28(d,1H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 146

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilamino-propoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,96(tt,2H), 2,25(s,6H), 2,44(t,2H), 4,05(t,2H), 6,95-7,01(m,1H), 7,04-7,11(m,2H), 7,17-7,24(m,1H), 7,28-7,35(m,2H), 7,36-7,43(m,1H), 7,45-7,53(m,2H), 7,56(d,1H), 7,73(ddd,1H), 8,14(d,1H), 8,29(d,1H), 8,58-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 21.

## Exemplo 147

3-(2-Hidroximetilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ ; 400MHz);  $\delta$  (ppm) 4,46(2H,d), 5,04(1H,t), 7,24-7,60(10H,m), 7,78-7,84(1H,m), 7,96-8,00(1H,m), 8,25(1H,d), 8,45(1H,d), 8,55-8,59(1H,m).

## Exemplo 148

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,81(t,1H), 4,78(d,2H), 7,19-7,24(m,1H), 7,46(ddd,1H), 7,51-7,55(m,4H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,80(m,3H), 8,28-8,32(m,2H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 149

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,35(dd,1H), 4,52(dd,1H), 4,62(dd,1H), 7,21-7,24(m,1H), 7,35(dd,1H), 7,46-7,57(m,3H), 7,60-7,69(m,3H), 7,72-7,81(m,3H), 8,26(d,1H), 8,36(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 22.

## Exemplo 150

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,84(s,2H), 7,23(ddd,1H), 7,47(ddd,1H), 7,49-7,54(m,2H), 7,55-7,63(m,3H), 7,65(ddd,1H), 7,73-7,81(m,3H), 8,28-8,32(m,2H), 8,58-8,62(m,1H).

## Exemplo 151

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,81(d,1H), 3,91(d,1H), 7,24(ddd,1H), 7,39-7,44(m,1H), 7,46-7,58(m,3H), 7,62(d,1H), 7,64-7,71(m,3H), 7,73-7,81(m,2H), 8,22(d,1H), 8,34(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 27.

## Exemplo 152

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etilsulfonilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,36(t,3H), 3,47(q,2H), 7,26-7,29(m,1H), 7,51(td,1H), 7,63(d,1H), 7,68(td,1H), 7,71-7,82(m,3H), 8,23-8,29(m,2H), 8,31-8,33(m,2H), 8,61-8,63(m,1H), 8,97-8,98(m,1H).

ESI-Massa; 443 [ $\text{M}^+$  + H]

## Exemplo 153

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,11(s,3H), 7,24-7,30(m,2H), 7,60(d,1H), 7,75-7,80(m,3H), 8,12(t,1H), 8,14(t,1H), 8,17-8,24(m,2H), 8,30(d,1H), 8,35(t,1H), 8,61-8,63(m,1H).

ESI-Massa; 422 [ $\text{M}^+$  + H]

Os compostos seguintes foram sintetizados pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 29.

## Exemplo 154

Dicloridrato de 3-(2-dimetilaminometilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz);  $\delta$  (ppm) 2,06(6H,s), 3,37(2H,s), 7,25-7,39(4H,m), 7,44-7,61(6H,m), 7,81(1H,dt), 7,96(1H,d), 8,24(1H,d), 8,43(1H,d), 8,55-8,58(1H,m).

## Exemplo 155

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-dimetilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,16(s,6H), 3,30(d,1H), 3,46(d,1H), 7,18-7,23(m,1H), 7,34-7,38(m,1H), 7,40-7,49(m,3H), 7,55-7,66(m,3H), 7,70-7,79(m,3H), 8,21(d,1H), 8,37(d,1H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 156

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,28(s,6H), 3,49(s,2H), 7,22(ddd,1H), 7,43-7,49(m,5H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,81(m,3H), 8,30(d,1H), 8,33(d,1H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 157

3-(2-Cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,49(6H,t), 3,10-3,33(4H,m), 4,36(2H,brs), 7,46-7,60(7H,m), 7,63-7,68(2H,m), 7,79-7,89(3H,m), 8,28(1H,d), 8,39(1H,d).

O composto seguinte foi sintetizado pelo mesmo método que se mencionou no Exemplo 31.

## Exemplo 158

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenetil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,18(t,2H), 4,33(t,2H), 7,19(ddd,1H), 7,22-7,34(m,3H), 7,39(d,1H), 7,43-7,50(m,3H), 7,62-7,74(m,4H), 7,96(d,1H), 8,18(d,1H), 8,56-8,60(m,1H).

## Exemplo 159

3-(2-Cianofenil)-1-(2-piridil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Uma mistura de 0,05 g de 1-(2-piridil)-5-(2-piridil)-3-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 0,04 g de 2-(2-cianofenil)-



1,3,2-dioxaborinato, 0,02 g de tetraquistrifenilfosfina paládio e 0,1 g de carbonato de céσιο foi agitada a 120°C em atmosfera de azoto durante 2 horas em dimetilformamida. A mistura foi diluída com água, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e posteriormente com solução salina saturada e seca com anidrido de sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado sob vácuo, e o resíduo foi refinado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 3:1), para obter 0,04 g de pó branco do composto em questão.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 7,33(dd, 1H), 7,56-7,64(m, 2H), 7,75(d, 1H), 7,78-7,83(m, 1H), 7,84-7,90(m, 2H), 7,95(d, 1H), 8,00(d, 1H), 8,07(dt, 1H), 8,50(d, 1H), 8,61(d, 1H), 8,70(d, 1H), 8,83(d, 1H).

#### Exemplo 160

#### 1-(2-Cianofenil)-3-(2-piridil)-5-(fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5 ml de uma solução em dimetilformamida contendo 0,26 g de 3-(2-piridil)-5-fenil-2(1H)-piridona foi incorporada com 0,04 g de hidreto de sódio. Após 15 minutos, a solução foi ainda incorporada com 0,15 g de 2-fluorobenzonitrilo e 0,10 g de iodeto cuproso, e foi vigorosamente agitada a 100°C durante 2 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e posteriormente com solução salina, e seca com anidrido de sulfato de magnésio. O solvente foi destilado sob vácuo. O resíduo foi refinado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano = 1:2), para obter 0,03 g de pó amarelo claro do composto em questão.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 7,34-7,42(m, 2H), 7,45-7,50(m, 2H), 7,70-7,78(m, 3H), 7,84-7,90(m, 2H), 7,96(dt, 1H), 8,11(d, 1H), 8,31(d, 1H), 8,47(dd, 1H), 8,71-8,74(m, 1H), 8,88(d, 1H).

#### Exemplo 161

#### 1-Fenil-3-(1-fenilacetilen-2-il)-5-(2-piridil)-5-(fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

100 mg de 3-bromo-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 55 mg de fenilacetileno, 1 mg de iodeto

de cobre(I) e 4 mg de diclorobis(trifenilfosfina) paládio foram adicionados a um solvente misto de 1,5 ml de trietilamina e 1 ml de dimetilformamida, e agitados a 50°C em atmosfera de azoto durante a noite. A mistura reaccional foi distribuída em fases de acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada, e o resíduo foi refinado através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter 7 mg do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,22(dd, 1H), 7,33-7,35(m, 3H), 7,46-7,60(m, 8H), 7,75(dt, 1H), 8,26(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

#### Exemplo 162

5-(5-Acetoxipiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-(fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(162a) 3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(tri-n-butil-estanil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

5,50 g de 5-bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 45,5 g de bistributilestanho e 907 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio foram adicionados a 60 ml de xileno, e a mistura foi agitada a 120°C numa atmosfera de azoto durante 40 minutos. A mistura reaccional foi refinada através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter 3,42 g do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 0,90(t, 9H), 1,07-1,11(m, 6H), 1,30-1,39(m, 6H), 1,52-1,60(m, 6H), 7,29(d, 1H), 7,39-7,47(m, 5H), 7,49-7,52(m, 2H), 7,60(d, 1H), 7,71-7,75(m, 2H).

(162b) 5-(5-acetoxipiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3,42 g de 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(tri-n-butil estanil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 1,57 g de 5-acetoxi-2-cloropiridina e 352 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio foram adicionados a 40 ml de xileno, e a mistura foi agitada a 120°C em atmosfera de azoto durante 8,5 horas. A mistura reaccional foi refinada através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter

953 mg do composto em questão.

$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,36(s, 3H), 7,44-7,56(m, 6H), 7,62-7,68(m, 3H), 7,77-7,80(m, 2H), 8,27(d, 1H), 8,28(d, 1H), 8,40(dd, 1H).

Exemplo 163

3-(2-Cianofenil)-5-(5-hidroxi-piridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

953 mg de 5-(5-acetoxipiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 192 mg de carbonato de potássio foram adicionados a 50 ml de metanol, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi ainda incorporada com 50 ml de metanol, e agitada a 40°C durante 15 minutos. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, e filtrada através de sílica gel. O filtrado foi concentrado sob vácuo e lavado com um solvente à base de éter/metanol, para obter 786 mg do composto em questão.

$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,19(dd, 1H), 7,49-7,52(m, 1H), 7,55-7,61(m, 5H), 7,71(dd, 1H), 7,78(dt, 1H), 7,82(d, 1H), 7,93(dd, 1H), 8,14(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,37(d, 1H).

Exemplo 164

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

63 mg de 2-tributilestanho-pirimidina, preparado de acordo com Tetrahedron 50(1), 275, (1994), 50 mg de 5-bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 5 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio foram adicionados a 2 ml de xileno, e a mistura foi agitada a 120°C em atmosfera de azoto durante uma noite. A mistura reaccional foi refinada através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter 10 mg do composto em questão.

$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,15(t, 1H), 7,44-7,54(m, 6H), 7,64(dt, 1H), 7,72-7,78(m, 2H), 8,70(s, 1H), 8,71(s, 1H), 8,72(d, 1H), 8,76(d, 1H).

## Exemplo 165

3-(2-Hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

20 mg de 3-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona é adicionado a 3 ml de ácido clorídrico 5N. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, à qual foram adicionados 0,5 ml de ácido clorídrico concentrado, e foi agitada durante mais 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e lavada com éter, para obter quantitativamente o composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 6,44(d, 1H), 7,08(brs, 1H), 7,47(dd, 1H), 7,52-7,62(m, 6H), 8,02-8,06(m, 1H), 8,18(d, 1H), 8,62(d, 1H), 8,68(dd, 1H), 8,82(dd, 1H).

## Exemplo 166

3-(2-Aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

150 mg de 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 63 mg de tiocianato de amónio foram adicionados a 2 ml de ácido acético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, à qual foram adicionados 0,022 ml de bromo, e agitou durante mais 1 hora. A mistura reaccional foi distribuída por fases de acetato de etilo e água e neutralizada com solução aquosa a 20% de carbonato de potássio. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada, e o resíduo foi refinado através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter 58 mg do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 5,37(brs, 1H), 6,76(d, 1H), 7,20-7,24(m, H), 7,41-7,80(m, 8H), 8,28-9,40(m, 2H), 8,59-8,61(m, 1H).

## Exemplo 167

1,3-Difenil-4-metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto em questão foi obtido, com um rendimento de 27%, de acordo com o método para os Exemplos de Referência 4, 5 e 6 e Exemplo 32 a partir de 2,5-dibromo-4-metilpiridina.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,10 (s, 3H), 7,27(ddd, 1H), 7,30-7,51(m, 12H), 7,76(ddd, 1H), 8,66-8,70(m, 1H).

Exemplo 168.

1-Fenil-3-[N-(N'-fenilureilenoil)]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

50 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 25mg de isocianato de fenilo foram dissolvidos em 1ml de tetra-hidrofurano, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e a 60°C durante 2 horas. A solução reaccional foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente, à qual foi adicionado éter dietílico. O cristal resultante foi separado por filtração para obter 30mg do composto em questão.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,03-7,14 (m, 3H), 7,17-7,33(m, 4H), 7,38-7,44(m, 2H), 7,45-7,50(m, 2H), 7,59(br s, 1H), 7,68-7,76(m, 2H), 8,02(d, 1H), 8,54-8,57(m, 1H), 8,58(br s, 1H), 9,00(d, 1H).

Exemplo 169

3-Benzoilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

30 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 1ml de diclorometano e 1 ml de piridina, ao qual foram adicionados 19 mg de cloreto de benzoílo com arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi concentrada, diluída com acetato de etilo, e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, e refinada através de cromatografia em sílica gel NH (acetato de etilo). O solvente foi concentrado, e o cristal em bruto resultante foi lavado com acetato de etilo/hexano, para obter 35mg do composto em questão. <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,47-7,60(m, 8H), 7,70-7,80(m, 2H), 7,95-8,00(m, 2H), 8,12(d, 1H), 8,57-8,61(m, 1H), 9,28(d, 1H), 9,35(br s, 1H).

Exemplo 170

3-Benzilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

40 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 10mg de hidreto de sódio foram adicionados a 1ml de tolueno, aos quais foi adicionado gota a gota 30 mg de

cloreto benzilo a 70°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos, e aquecida durante 1 hora sob refluxo. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, e lavada com água e solução salina. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, e refinada através de cromatografia em sílica gel NH (solvente à base de acetato de etilo/hexano), para obter 13mg do composto em questão.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 4,48 (d, 2H), 5,60 (br t, 1H), 6,86(d, 1H), 7,15(ddd, 1H), 7,26-7,32(m, 1H), 7,34-7,40(m, 2H), 7,40-7,56(m, 9H), 7,66(ddd, 1H), 8,55-8,58(m, 1H).

#### Exemplo 171

#### 3-(2-Cianofenil)-1-ciclopentil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona

2,00 g de 3-bromo-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona como material existente foi N-alquilado pelo método normal com 5,94g de bromociclopentano e 5,50g de carbonato de potássio, para obter 506 mg de 3-bromo-1-ciclopentil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 150 mg dos quais foram tratados de acordo com o método do Exemplo 32, para obter 120 mg do composto em questão.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,73-2,02 (m, 6H), 2,23-2,35 (m, 2H), 5,37 (quinteto, 1H), 7,20(ddd, 1H), 7,45(ddd, 1H), 7,57(d, 1H), 7,64(ddd, 1H), 7,70-7,79(m, 3H), 8,11(d, 1H), 8,36(d, 1H), 8,59-8,63(m, 1H).

#### Exemplo 172

#### 1-{3-[1-(Benziloxicarbonil)piperidin-4-il-oxilfenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

0,99 g de 3-bromo-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foi obtido de acordo com o método do Exemplo 18 a partir de 1,02g de 3-bromo-1-(3-metoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, sintetizado de acordo com o método do Exemplo de Referência 6. Foi dissolvido em 30 ml de tetra-hidrofurano e 10 ml de N,N-dimetilformamida, aos quais foram adicionados 1,52 g de trifenilfosfina e 1,36 g de N-benziloxicarbonil-4-piperidinol, e ainda 2,52g de solução a 40% em tolueno de dietilazodicarboxilato foram adicionados gota a gota com arrefecimento com gelo, e a mistura foi

agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução reaccional foi concentrada sob vácuo e refinada através de cromatografia em sílica gel (solvente à base de acetato de etilo/hexano) para obter 0,98 g de 1-{3-[N-(benziloxicarbonil)piperidin-4-il-oxi]fenil}-3-bromo-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, a partir dos quais foram obtidos 0,85 g do composto em questão de acordo com o método para o Exemplo 32.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,73-1,87(m, 2H), 1,88-2,02(m, 2H), 3,43-3,52(m, 2H), 3,70-3,80(m, 2H), 4,50-4,58(m, 1H), 5,14(s, 2H), 6,98-7,02(m, 1H), 7,06-7,11(m, 2H), 7,22(dd, 1H), 7,30-7,38(m, 5H), 7,40-7,49(m, 2H), 7,60(ddd, 1H), 7,64(ddd, 1H), 7,72-7,80(m, 3H), 8,29(d, 1H), 8,31(d, 1H), 8,58-8,61(m, 1H).

#### Exemplo 173

#### 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil-1-óxido)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

1,00g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 30ml de clorofórmio, aos quais foram adicionados 0,99g de ácido m-cloroperbenzóico a 60%, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foram adicionados outros 1,00g de ácido m-cloroperbenzóico a 60%, à mistura, e a mistura foi agitada durante 3 horas. A solução reaccional foi incorporada com 50 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução salina saturada, seca em anidrido de sulfato de magnésio, e o solvente foi destilado sob vácuo. O resíduo foi recristalizado em acetato de etilo/éter dietílico, para obter 0,46g do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,21-7,27(m, 1H), 7,36(dt, 1H), 7,43-7,48(m, 2H), 7,50-7,54(m, 4H), 7,61(dd, 1H), 7,63(dt, 1H), 7,78(dd, 1H), 7,81-7,85(m, 1H), 8,10(d, 1H), 8,21(dd, 1H), 8,83(d, 1H).

#### Exemplo 174

#### 3-Fenilamino-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

53 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 23 mg de anilina foram dissolvidos em

10ml de tolueno, aos quais foram adicionados 2 mg de acetato de paládio, 7 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno e 23 mg de ter-butóxido de sódio, e a mistura foi agitada a 110°C durante a noite. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada em sílica gel e lavada com éter, e o filtrado foi destilado sob vácuo para remover o solvente. O resíduo foi refinado através de cromatografia em sílica gel (sílica NH) (solvente à base de hexano/acetato de etilo), para obter 47 mg do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  (ppm) 7,06(tt, 1H), 7,15-7,19(m, 2H), 7,29-7,31(m, 2H), 7,38(tt, 2H), 7,43-7,56(m, 5H), 7,67(d, 1H), 7,69(td, 1H), 7,75(d, 1H), 8,58(ddd, 1H).

ESI-Massa; 340 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 175

##### 3-Fenoxi-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

100 g de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 58 g de fenol foram dissolvidos em 10ml de dimetilformamida, aos quais foram adicionados 84mg de carbonato de potássio e 6 mg de iodeto de cobre, e a mistura foi agitada a 150°C durante 5 horas. A solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada amónia aquosa, e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução salina saturada e seca em anidrido sulfato de magnésio, e o solvente foi destilado off sob vácuo. O resíduo foi refinado por sílica gel cromatografia (solvente à base de hexano/acetato de etilo), para obter 66 g do composto em questão.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,13-7,19(m, 3H), 7,26-7,27(m, 2H), 7,36-7,54(m, 7H), 7,60-7,61(m, 1H), 7,66-7,71(m, 1H), 8,03-8,04(m, 1H), 8,54-8,57(m, 1H).

ESI-Massa; 341 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 176

##### 3-(1-Adamantilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

27 g de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 130mg de 1-adamantilamina foram dissolvidos em 10ml de dimetilformamida. À mistura foram adicionados 20 mg de hidreto de sódio, seguido de agitação a 130°C em atmosfera



de azoto. Posteriormente a solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foram adicionados solução aquosa saturada de cloreto de amónio e água, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 3mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,19-2,29(m,16H), 7,06-7,33(m,3H), 7,34-7,61(m,5H), 7,66-7,69(m,1H), 8,08-8,11(m,2H). ESI-Massa; 398 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 177

#### 3-[4-(2-Cianofenil)piperadin-1-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

29 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 200 mg de 1-(2-cianofenil)piperazina, seguido de aquecimento a 130°C durante 72 horas. Posteriormente a solução reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 8mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,20-3,22(m,4H), 3,50-3,56(m,4H), 7,00-7,13(m,3H), 7,32-7,61(m,10H), 7,79-7,84(m,2H). ESI-Massa; 434 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 178

#### 3-(1-Adamantil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

40 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tetra-hidrofurano. À mistura foram adicionados 5 mg de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) e 1,2 mg de iodeto de cobre(I). Enquanto a mistura agitava à temperatura ambiente em atmosfera de azoto até ao dia seguinte, foram adicionados gota a gota 0,4 ml de brometo de 1-adamantil zinco (solução 0,5M em tetra-hidrofurano). Após agitação em

atmosfera de azoto até ao dia seguinte, foi adicionada amónia aquosa, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 12 mg de composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,44-2,19(m,15H), 7,13(ddd,1H), 7,31-7,55(m,6H), 7,66(td,1H), 7,93(d,1H), 8,05(d,1H), 8,55-8,58(m,1H).

ESI-Massa; 383 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo 179

3-(1,1-Dicloro-hexil-1-hidroximetil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

13 mg de 3-metoxycarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20ml de tetra-hidrofurano, seguido de adição gota a gota de 0,05 ml de cloreto de ciclo-hexilmagnésio (solução 2,0M em éter dietílico) em atmosfera de azoto, sob arrefecimento com gelo e agitação. Depois a mistura foi agitada durante 3 horas enquanto era aquecida até à temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 8 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 0,89-1,84(m,20H), 2,72-2,90(m,2H), 7,06-7,12(m,1H), 7,25-7,49(m,8H), 7,59-7,68(m,1H), 8,50-8,54(m,1H).

ESI-Massa; 443 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo 180

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

718 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 40 ml de acetonitrilo. Foram adicionados 383 mg de brometo de benzilo, seguido de agitação a 70°C até ao dia seguinte. Further,

383mg de brometo de benzilo foram adicionados, seguido de agitação a 70°C durante 2 noites. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em 30 ml de metanol, seguido de arrefecimento a 0°C sob agitação. Foram adicionados 265 mg de boro-hidreto de sódio, seguido de agitação até ao dia seguinte sob aquecimento de 0°C até à temperatura ambiente. Foi adicionada água, o solvente foi evaporado, e posteriormente o resíduo foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 550 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona. 270mg do produto foram dissolvidos em 20ml de dimetilformamida. Foram adicionados 179 mg de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 313 mg de carbonato de céσιο e 15mg de tetraquistrifenilfosfina paládio, seguidos de agitação a 120°C durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 174 mg do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,40(m, 2H), 2,70(t, 2H), 3,43(d, 2H), 3,68(s, 2H), 6,05(t, 1H), 7,21(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 7,30(t, 2H), 7,36(d, 2H), 7,44(t, 1H), 7,54(d, 1H), 7,63(t, 1H), 7,70-7,77(m, 3H), 8,19(d, 1H), 8,23(d, 1H), 8,60(dd, 1H).

#### Exemplo 181

#### 3-(2-Cianofenil)-5-fenilaminocarbonil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

41 mg de carboxilato obtido por hidrólise do grupo éster de 3-(2-cianofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 5 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, a solução de 25 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano foi adicionada gota a gota e uma quantidade catalítica de dimetilformamida, seguido de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto

durante 1 hora. A solução reaccional foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução foi adicionada gota a gota na solução de 13 mg de anilina e 0,03 ml de trietilamina em diclorometano sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, esta foi agitada em atmosfera de azoto durante 3 horas. Sob arrefecimento com gelo, a mistura foi vertida na solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 11 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,15(tt, 1H), 7,33-7,39(m, 2H), 7,55-7,42(m, 6H), 7,56-7,60(m, 2H), 7,65(td, 1H), 7,73-7,79(m, 2H), 7,85(brs, 1H), 8,06(d, 1H), 8,25(d, 1H).

#### Exemplo 182

#### 3-(2-Cianofenil)-5-(1-fenilbenzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

24 mg de carboxilato obtido através de hidrólise do grupo éster de 3-(2-cianofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, a solução de 16 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano foi adicionada gota a gota. Foi adicionada uma quantidade catalítica de dimetilformamida, seguida de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 1 hora. A solução reaccional foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução foi adicionada gota a gota na solução de 21 mg de N-fenil-1,2-fenilenediamina em diclorometano, sob arrefecimento com gelo. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente, seguido de agitação em atmosfera de azoto até ao dia seguinte. Foi evaporado diclorometano, foram adicionados 10 ml de ácido acético, e a mistura foi agitada a 100°C durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o ácido acético foi evaporado. Sob arrefecimento com gelo, o resíduo foi vertido na solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em

sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 18 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,19-7,30(m,4H), 7,33-7,37(m,1H), 7,39-7,43(m,4H), 7,44-7,45(m,1H), 7,46-7,47(m,1H), 7,55-7,61(m,3H), 7,61-7,66(m,2H), 7,68(d,1H), 7,71(dd,1H), 7,81-7,84(m,1H), 7,87(d,1H).

ESI-Massa; 465 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

### Exemplo 183

#### 3-(2-Clorofenil)-5-(2-benzotiazolil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

19 mg de carboxilato obtido através de hidrólise do grupo éster de 3-(2-clorofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (sintetizado a partir de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e ácido 2-clorofenilborónico de acordo com o método para o Exemplo de Referência 3) foi dissolvido em 20 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, a solução de 11 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano foi adicionado gota a gota e foi adicionada uma quantidade catalítica de dimetilformamida, seguida de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 1 hora. A solução reaccional foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução foi adicionada gota a gota na solução de 22 mg de 2-aminobenzotiol em diclorometano sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, foi evaporado diclorometano. Ao resíduo foi adicionado 1 ml de ácido polifosfórico, seguido de agitação a 180°C até ao dia seguinte. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi neutralizada com 1N solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio sob arrefecimento com gelo e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 4 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,32-7,35(m,2H), 7,37-7,41(m,1H), 7,46-7,51(m,4H), 7,51-7,55(m,4H), 7,87-7,89(m,1H), 8,00(d,1H), 8,14(d,1H), 8,42(d,1H).

ESI-Massa; 415 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 184

3-(2-Clorofenil)-5-(2-benzoxazolil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

19 mg de carboxilato obtido pela hidrólise do grupo éster de 3-(2-clorofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona (sintetizado a partir de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e ácido 2-clorofenilborónico de acordo com o método do Exemplo de Referência 3) foi dissolvido em 20 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, a solução de 11 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano foi adicionada gota a gota e foi adicionada uma quantidade catalítica de dimetilformamida, seguido de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 1 hora. A solução reaccional foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A solução foi adicionada gota a gota à solução de 19 mg de 2-aminofenol em diclorometano sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, foi evaporado o diclorometano. Ao resíduo foi adicionado 1ml de ácido polifosfórico, seguido de agitação a 180°C até ao dia seguinte. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi neutralizada com solução aquosa 1N de hidróxido de sódio solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio sob arrefecimento com gelo. A mistura foi extraída com acetato de etilo, e a fase orgânica resultante foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 3 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,31-7,38(m, 4H), 7,45, 7,57(m, 8H), 7,69-7,71(m, 1H), 8,29(d, 1H), 8,49(d, 1H).  
ESI-Massa; 399 [M<sup>+</sup>+H]

## Exemplo 185

3-(2-Clorofenil)-5-fenoximetil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

24 mg de 3-(2-Clorofenil)-5-hidroximetil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tetra-hidrofurano. Foram adicionados 9.4mg de fenol, 33 mg de polímero de trifenilfosfina (3mmole/g resina) e 17 mg de

1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), seguido de agitação a 60°C até ao dia seguinte. Além disso, foram adicionados 50mg de polímero de trifenilfosfina (3mmole/g resina) e 30mg de 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), seguido de agitação a 60°C até ao dia seguinte. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo e o polímero de trifenilfosfina foi removido através de filtração através de Celite. O filtrado foi lavado com água e solução aquosa 1N de hidróxido de sódio. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 12 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 4,87(s, 2H), 6,97(dd, 2H), 7,01(dd, 1H), 7,26-7,34(m, 4H), 7,40-7,51(m, 7H), 7,54-7,56(m, 1H), 7,60(d, 1H).

ESI-Massa; 388 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 186

3-(2-Cianofenil)-5-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

99 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10ml de acetonitrilo. Foram adicionados 2 ml de benzenossulfonato de metilo, seguido de agitação a 100°C durante 2 noites. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol, seguido de arrefecimento até 0°C sob agitação. Foi adicionado boro-hidreto de sódio 5 vezes em intervalos de 5 horas, 1 g de cada vez, seguido de mais agitação a 0°C até ao dia seguinte. Depois o solvente foi evaporado e a solução aquosa saturada de cloreto de amónio foi adicionada ao resíduo, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 107 mg de 3-bromo-5-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona. O produto foi dissolvido em 10 ml de dimetilformamida. Foram adicionados 81 mg de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinate, 142 mg de carbonato de cézio e 7 mg de

tetraquistrifenilfosfina paládio, seguido de agitação a 140°C durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 41 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,26(s,3H), 2,30-2,50(m,1H), 2,90-2,98(m,1H), 3,15(dd,1H), 3,31-3,40(m,1H), 3,85(t,1H), 5,72-5,78(m,1H), 5,79-5,85(m,1H), 7,40(d,1H), 7,40-7,57(m,5H), 7,60(td,1H), 7,64-7,70(m,1H), 7,72-7,73(m,1H), 7,74-7,75(m,1H), 7,76(d,1H).

Exemplo 187

3-(2-Piridiletetil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

23 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de acetonitrilo. À mistura foram adicionados 0,2 mg de acetato de paládio, 4,3mg de tri-*o*-tolilfosfina e 0,04ml de trietilamina, seguido de agitação a 110°C em atmosfera de azoto até ao dia seguinte. Foram adicionados à mistura 9,2 mg de 2-vinilpiridina, seguido de agitação a 110°C em atmosfera de azoto durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 2 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,12-7,16(m,1H), 7,18-7,23(m,1H), 7,36(d,1H), 7,44-7,51(m,3H), 7,5-1-7,55(m,2H), 7,57-7,60(m,1H), 7,64(dt,1H), 7,70-7,79(m,1H), 7,78-7,82(m,1H), 8,03-8,07(m,1H), 8,24(d,1H), 8,28(d,1H), 8,57-8,63(m,2H).

ESI-Massa; 352 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]



## Exemplo 188

3-(4-Clorofeniltio)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

25 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida. À mistura foram adicionados 3 mg de hidróxido de sódio e 2 mg de iodeto de cobre, seguido de agitação a 150°C em atmosfera de azoto até ao dia seguinte. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida em água. Foi adicionada amónia aquosa, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 8 mg do composto título.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,17(ddd,1H), 7,30(d,1H), 7,39-7,56(m,9H), 7,61(d,1H), 7,67(td,1H), 8,08(d,1H), 8,52-8,54(m,1H).

ESI-Massa; 391 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 189

3-(2-Clorofenil)-5-ciclo-hexil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

30 mg de 5-bromo-3-(2-clorofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona sintetizado a partir de 5-bromo-1-fenil-3-iodo-1,2-di-hidropiridin-2-ona e ácido 2-clorofenil borónico de acordo com o método do Exemplo de Referência 3 foi dissolvido em 20 ml de tetra-hidrofurano, seguido de adição de 1 mg de cloreto de [1,3-bis(Difenilfosfino)propano]níquel(II). Sob agitação em atmosfera de azoto, foram adicionados gota a gota 0,1 ml de cloreto de ciclo-hexil-magnésio (2,0M em solução de éter). Após agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto até ao dia seguinte, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel

(clorofórmio/metanol sistema), obtendo-se 6 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,15-1,47(m, 5H), 1,53-1,93(m, 5H), 2,35(m, 1H), 6,99-7,34(m, 3H), 7,36-7,60(m, 8H).  
ESI-Massa; 364 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo 190

3-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

25 mg de carboxilato obtido pela desprotecção do grupo éster de 3-metoxicarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona de moço convencional foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, foi adicionada gota a gota solução de 16 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano e foi adicionada uma quantidade catalítica de dimetilformamida, seguida de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 1 hora. A solução reaccional foi evaporada, e ao resíduo foi adicionado diclorometano. A solução foi adicionada gota a gota numa solução de 17 mg de o-fenilenediamina em diclorometano sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi agitada em atmosfera de azoto até ao dia seguinte. O diclorometano foi evaporado, seguido de adição de metanol e aquecimento sob refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida numa solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio arrefecida com gelo, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi refinada através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 1,3 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,10-7,94(m, 13H), 8,57(d, 1H), 8,60(m, 1H), 9,43(d, 1H).  
ESI-Massa; 365 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 191

3-(2-Piridon-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

40 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 23 mg de 2-hidroxipiridina foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. Foram adicionados 34 mg de carbonato de potássio e 3 mg de iodeto de cobre, seguido de agitação a 140°C até ao dia seguinte. Após arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente, foi adicionada amónia aquosa, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (NH sílica) (sistema clorofórmio/metanol), obtendo-se 10 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 6,24(td,1H), 6,69(dd,1H), 7,22(dd,1H), 7,37-7,42(m,2H), 7,45-7,57(m,6H), 7,73(td,1H), 8,33(d,1H), 8,36(d,1H), 8,58-8,60(m,1H).

## Exemplo 192

3-Ciclo-hexil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

34 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10ml de tetra-hidrofurano, seguidos da adição de 1 mg de cloreto de [1,3-bis(Difenilfosfino)propano]níquel(II). Sob agitação em atmosfera de azoto, foram adicionados gota a gota 0,1ml de cloreto de ciclo-hexil-magnésio(2,0M em solução de éter). A mistura foi agitada à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 1 hora, seguida de aquecimento sob refluxo durante 72 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema clorofórmio/metanol), obtendo-se 5 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,22-1,52(m,5H), 1,73-1,80(m,1H), 1,81-1,89(m,2H), 1,97-2,04(m,2H), 2,90-2,99(m,1H), 7,18(ddd,1H), 7,53-7,55(m,6H), 7,71(td,1H), 7,78(dd,1H), 8,04(d,1H), 8,59(ddd,1H).

## Exemplo 193

3-[2-(5-Metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

53 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de etanol contendo 20% de água . Foram adicionados 19 mg de cloridrato de hidroxilamina e 17 mg de acetato de sódio, seguido de aquecimento sob refluxo durante 24 horas. Além disso, foram adicionados 19 mg de cloridrato de hidroxilamina e 17 mg de acetato de sódio, seguido de aquecimento sob refluxo durante 36 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi evaporada, e os cristais resultantes foram lavados com água, secos, e foram recolhidos 50 mg de composto amidoxima por filtração. 20mg do produto foram dissolvidos em 4 ml de tolueno. Foram adicionados 16 mg de anidrido acético, seguido de aquecimento sob refluxo durante 96 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com carbonato de potássio sob arrefecimento com gelo. Após extracção com acetato de etilo, o extracto foi sucessivamente lavada com água e salmoura, e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 4mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,56(s, 3H), 7,18(ddd, 1H), 7,38-7,59(m, 8H), 7,72 (ddd, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 8,08(ddd, 1H), 8,11(d, 1H), 8,27(d, 1H), 8,58(ddd, 1H).

ESI-Massa; 410 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 1.

## Exemplo 194

3-(2-Cianofenil)-5-(1-metilpirazol-4-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 4-01(s, 3H), 7,46-7,56(m, 8H), 7,62-7,68(m, 3H), 7,78-7,81(m, 2H).

## Exemplo 195

3-(2-Cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,56(s, 3H), 7,07(d, 1H), 7,40-7,66(m, 9H), 7,76-7,80(m, 2H), 8,28(d, 1H), 8,30(d, 1H).

## Exemplo 196

3-(2-Cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,36(s, 3H), 7,42-7,56(m, 8H), 7,63(dt, 1H), 7,76-7,80(m, 2H), 8,26(d, 1H), 8,28(d, 1H), 8,41-8,42(m, 1H).

## Exemplo 197

3-(2-Cianofenil)-5-(4-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,36(s, 3H), 7,43-7,57(m, 8H), 7,63(dt, 1H), 7,77-7,80(m, 2H), 8,27(d, 1H), 8,28(d, 1H), 8,41-8,42(m, 1H).

## Exemplo 198

3-(2-Cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,20(dd, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,51-7,60(m, 6H), 7,68(dd, 1H), 7,75(dt, 1H), 7,83(dd, 1H), 8,11(dd, 1H), 8,51(d, 1H), 8,55(d, 1H).

## Exemplo 199

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirazil)-1,2-di-hidropiridin-2-  
ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,46-7,57(m, 6H), 7,66(dt, 1H), 7,75-7,81(m, 2H), 8,33(d, 1H), 8,35(d, 1H), 8,50(d, 1H), 8,55(dd, 1H), 8,93(d, 1H).

## Exemplo 200

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,69(s,3H), 6,67(d,1H), 7,18(d,1H), 7,44-7,66(m,8H), 7,78-7,81(m,2H), 8,27(d,1H), 8,34(d,1H).

## Exemplo 201

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,31(d,1H), 7,45-7,56(m,6H), 7,65(dt,1H), 7,72(dd,1H), 7,77-7,80(m,2H), 8,18(d,1H), 8,25(d,1H).

## Exemplo 202

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(4-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,46-7,59(m,7H), 7,66(dt,1H), 7,76-7,81(m,2H), 8,31(d,1H), 8,56(d,1H), 8,74(d,1H), 9,16(d,1H).

## Exemplo 203

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(5-pirimidinil)-1,2-di-hidropridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,47-7,58(m,6H), 7,66(dt,1H), 7,75(d,1H), 7,78-7,81(m,2H), 7,92(d,1H), 8,92(s,2H), 9,22(s,1H).

## Exemplo 204

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(3-piridazil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,46-7,56(m,7H), 7,66(dt,1H), 7,77-7,83(m,3H), 8,32(d,1H), 8,54(d,1H), 9,15(dd,1H).

## Exemplo 205

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(4-piridazil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,48-7,61(m, 7H), 7,67(dt, 1H), 7,79-7,83(m, 2H), 7,92(d, 1H), 8,00(d, 1H), 9,23(dd, 1H), 9,40(dd, 1H).

## Exemplo 206

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,96(s, 3H), 6,67(dd, 1H), 7,18(dd, 1H), 7,44-7,66(m, 8H), 7,77-7,81(m, 2H), 8,27(d, 1H), 8,33(d, 1H).

## Exemplo 207

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(tiazol-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  ppm) 7,46-7,57(m, 6H), 7,66(ddd, 1H), 7,72-7,81(m, 3H), 7,87(d, 1H), 7,97(s, 1H), 8,76(s, 1H).

## Exemplo 208

3-(2-Cianofenil)-5-(3-oxo-1-ciclo-hexen-1-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  ppm) 2,12-2,19(m, 2H), 2,46-2,50(m, 2H), 2,65-2,69(m, 2H), 6,36(s, 1H), 7,45-7,57(m, 6H), 7,62-7,70(m, 2H), 7,76-7,79(m, 2H), 7,88(d, 1H).

## Exemplo 209

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-di-hidro-1,4-dioxin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,12-4,14(m, 2H), 4,21-4,23(m, 2H), 7,42-7,78(m, 12H).

## Exemplo 210

3-(2-Cianofenil)-5-(1-naftil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,41-7,67(m,9H), 7,55-7,83(m,2H), 7,88-7,94(m,2H), 8,02(ddd,1H), 8,11(d,1H), 8,70(d,1H), 8,83(d,1H).

ESI-Massa; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 211

3-(2-Cianofenil)-5-(2-naftil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,44-7,58(m,4H), 7,61-7,70(m,3H), 7,78-7,82(m,2H), 7,83-7,90(m,2H), 7,92(d,1H), 7,95-7,96(m,1H), 8,00(ddd,1H), 8,12(d,1H), 8,72(dd,1H), 8,83(d,1H).

ESI-Massa; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 212

3-(2-Cianofenil)-5-(8-quinolinil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

[0333]  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,43-7,50(m,3H), 7,60-7,69(m,2H), 7,77(m,1H), 7,81-7,87(m,2H), 8,03-8,10(m,2H), 8,18(d,1H), 8,23(dd,1H), 8,68-8,72(m,2H), 8,87(d,1H), 8,98(dd,1H).

ESI-Massa; 401 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 213

3-(2-Cianofenil)-5-(3-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 7,45-7,51(m, 1H), 7, 59(ddd, 1H), 7,64(dd, 1H), 7,75-7,82(m, 2H), 7,94(d, 1H), 8,10(ddd, 1H), 8,15-8,20(m,1H), 8,28(d,1H), 8,39-8,41(m,1H), 8,53-8,56(m,1H), 8,69(dd, 1H), 8,84(d, 1H), 8,98-8,90(m, 1H).

ESI-Massa; 351 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]



## Exemplo 214

5-[(1-Benzenossulfonil)indol-2-il]-3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,70(d, 1H), 7,23-7,43(m, 4H), 7,45-7,56(m, 5H), 7,65(d, 1H), 7,68(td, 2H), 7,78(td, 2H), 7,83(d, 1H), 8,02(ddd, 1H), 8,30(dd, 1H), 8,72(dd, 1H), 8,79(d, 1H).

ESI-Massa; 529 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 2.

## Exemplo 215

1-(4-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,86(brs, 2H), 6,76(td, 2H), 7,20(ddd, 1H), 7,28(td, 2H), 7,44(dt, 1H), 7,60(td, 1H), 7,64(dd, 1H), 7,71-7,80(m, 3H), 8,28(d, 1H), 8,29(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

## Exemplo 216

5-(3-Aminopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,05(br s, 2H), 7,07-7,08(m, 2H), 7,42-7,47(m, 2H), 7,51-7,53(m, 4H), 7,62(ddd, 1H), 7,75-7,78(m, 1H), 7,79-7,82(m, 1H), 7,99(dd, 1H), 8,06(dd, 1H), 8,15 (dd, 1H).

## Exemplo 217

5-(5-Aminopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3,77(brs, 2H), 7,04(dd, 1H), 7,39-7,52(m, 7H), 7,60-7,64(m, 1H), 7,76-7,80(m, 2H), 8,08(dd, 1H), 8,13(d, 1H), 8,22(d, 1H).

## Exemplo 218

1-(3-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,85(brs, 2H), 6,76(ddd, 1H), 6,84(t, 1H), 6,86(ddd, 1H), 7,14(t, 1H), 7,27-7,31(m, 1H), 7,45(dt, 1H), 7,63(dt, 1H), 7,71-7,78(m, 2H), 8,69-8,71(m, 3H), 8,75(d, 1H).

## Exemplo 219

3-(2-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,23-7,37(m, 3H), 7,40-7,47(m, 1H), 7,47-7,56(m, 2H), 7,56-7,66(m, 5H), 7,88(ddd, 1H), 8,08(d, 1H), 8,46(d, 1H), 8,58(d, 1H), 8,59-8,64(m, 1H).

## Exemplo 220

3-(3-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 3,70(br s, 2H), 6,68-6,72(m, 1H), 7,13-7,26(m, 3H), 7,42-7,56(m, 5H), 7,56-7,60(m, 1H), 7,64-7,76(m, 2H), 8,22(s, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

## Exemplo 221

3-(4-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,77(br s, 2H), 6,70-6,76(m, 2H), 7,17-7,21(m, 1H), 7,42-7,60(m, 6H), 7,64-7,75(m, 3H), 8,15(s, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

## Exemplo 222

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,21(s, 3H), 3,76(s, 2H), 6,78-6,83(m, 2H), 7,17(d, 1H), 7,20(ddd, 1H), 7,44(td, 1H), 7,58(d, 1H), 7,63(td, 1H), 7,73(td, 1H), 7,78(td, 2H), 8,29(s, 2H), 8,59(ddd, 1H).

ESI-Massa; 379 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 3.

## Exemplo 223

3-Benzenossulfonilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,31-7,33(m, 2H), 7,44-7,60(m, 7H), 7,76(dt, 1H), 7,92-7,95(m, 2H), 7,97(d, 1H), 8,21(d, 1H), 8,56-8,58(m, 1H).

## Exemplo 224

3-(2-Cianofenil)-5-benzenossulfonilamino-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,26-7,27(m, 1H), 7,30-7,33(m, 2H), 7,41-7,65(m, 10H), 7,70-7,73(m, 1H), 7,83-7,86(m, 2H).

## Exemplo 225

3-(2-Cianofenil)-5-[3-metilsulfonilaminopiridin-2-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,40(s, 3H), 7,43-7,48(m, 4H), 7,50-7,54(m, 4H), 7,64-7,66(m, 2H), 7,74(dd, 1H), 7,95(d, 1H), 8,20(d, 1H), 8,77 (dd, 1H).

## Exemplo 226

3-[2-Metilsulfonilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,96(s, 3H), 7,25(ddd, 1H), 7,30-7,35(m, 1H), 7,43-7,63(m, 9H), 7,76(ddd, 1H), 8,30(br s, 1H), 8,33(d, 1H), 8,39(d, 1H), 8,60-8,64(m, 1H).

## Exemplo 227

3-[4-Metilsulfonilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,01(s, 3H), 6,57(br s, 1H), 7,20-7,28(m, 3H), 7,45-7,61(m, 6H), 7,77(ddd, 1H), 7,79-7,85(m, 2H), 8,22(d, 1H), 8,24(d, 1H), 8,60-8,64(m, 1H).

## Exemplo 228

3-[3-Metanossulfonilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,92(s,3H), 6,98(br s,1H), 7,20-7,32(m,2H), 7,36-7,61,(m,8H), 7,69-7,78(m,2H), 8,22(d,1H), 8,26(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 11.

## Exemplo 229

5-[6-Acetilaminopiridin-2-il]-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,22(s,3H), 7,33(dd,1H), 7,44-7,80(m,10H), 7,85(d,1H), 8,08-8,12(m,1H), 8,24(d,1H), 8,28(d, 1H).

## Exemplo 230

3-[2-Acetilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$ (ppm) 1,96(s,3H), 7,19-7,26(m,1H), 7,30(ddd,1H), 7,34-7,40(m,1H), 7,40-7,46(m,1H), 7,48-7,56(m,1H), 7,56-7,64(m,4H), 7,72(d,1H), 7,83(ddd,1H), 8,01(d,1H), 8,32(d,1H), 8,50(d,1H), 8,57-8,61(m,1H), 9,1,6(br s,1H).

## Exemplo 231

3-[2-Diacetilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 2,28(s, 6H), 7,18(ddd, 1H), 7,23-7,27(m, 1H), 7,42-7,60(m,9H), 7,71(ddd, 1H), 7,95(d, 1H), 8,35(d, 1H), 8,54-8,58(m, 1H).

## Exemplo 232

3-[3-Acetilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,11(s,3H), 7,19-7,23(m,1H), 7,34-7,40(m,1H), 7,42-7,56(m,6H), 7,60(d,1H),

7,64-7,77(m, 3H), 7,83-7,87(m, 1H), 8,24(d, 1H), 8,26(d, 1H), 8,58-8,62(m, 1H).

Exemplo 233

3-[4-Acetilaminofenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,15(s, 3H), 7,21(ddd, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,94-7,57(m, 8H), 7,59(ddd, 1H), 7,74(ddd, 1H), 7,80(d, 1H), 8,21(s, 2H), 8,59-8,62(m, 1H).

O composto seguinte foi sintetizado por um método similar, ou de acordo com o método do Exemplo 12.

Exemplo 234

3-(4-Dimetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,00(s, 6H), 6,75-6,80(m, 2H), 7,19(ddd, 1H), 7,41-7,54 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,76-7,81(m, 2H), 8,14-8,17(m, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

O composto seguinte foi sintetizado por um método similar, ou de acordo com o método do Exemplo 15.

Exemplo 235

5-[6-Aminocarbonilpiridin-2-il]-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,46-7,60(m, 6H), 7,64(dt, 1H), 7,74(dd, 1H), 7,80-7,83(m, 1H), 7,91-7,95(m, 2H), 8,14-8,17(m, 2H), 8,52(d, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 16, Via 1.

Exemplo 236

3-(2-cianofenil)-5-(2-cianopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,46-7,57(m, 6H),

7,60(dd, 1H), 7,66(dt, 1H), 7,79-7,83(m, 3H), 7,89(dd, 1H), 8,29(d, 1H), 8,41(d, 1H).

Exemplo 237

3-(3-Hidroxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 6,74-6,78(m, 1H), 7,15-7,26(m, 3H), 7,27-7,32(m, 1H), 7,47-7,61(m, 5H), 7,83(ddd, 1H), 8,02(d, 1H), 8,41(s, 2H), 8,57-8,62(m, 1H), 9,43(br s, 1H).

Exemplo 238

3-(4-Hidroxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 6,79-6,84 (m, 2H), 7,28(ddd, 1H), 7,47-7,59(m, 5H), 7,61-7,66(m, 2H), 7,82(ddd, 1H), 8,00(d, 1H), 8,33(d, 1H), 8,35(d, 1H), 8,57-8,61(m, 1H), 9,57(br s, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados pelos mesmos métodos do Exemplo 19.

Exemplo 239

3-(2-Cianofenil)-1-[3-dimetilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,34(s, 6H), 2,74 (t, 2H), 4,10(t, 2H), 7,01-7,05(m, 1H), 7,07-7,11(m, 2H), 7,21(ddd, 1H), 7,42(dd, 1H), 7,45(ddd, 1H), 7,59-7,66(m, 2H), 7,72-7,81(m, 3H), 8,30(s, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

Exemplo 240

3-(2-Cianofenil)-1-[3-piperidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,39-1,48(m, 2H), 1,56-1,64(m, 4H), 2,46-2,56(m, 4H), 2,78(t, 2H), 4,14(t, 2H), 6,99-7,03(m, 1H), 7,06-7,11(m, 2H), 7,21(ddd, 1H), 7,41(dd, 1H), 7,45(ddd, 1H), 7,59-7,66(m, 2H), 7,72-7,81(m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

## Exemplo 241

3-(2-Cianofenil)-1-[3-pirrolidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,76-1,86(m,4H), 2,57-2,70(m,4H), 2,92(t,2H), 4,16(t,2H), 7,03(ddd,1H), 7,06-7,11(m,2H), 7,21(ddd,1H), 7,41(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,81(m,3H), 8,30(s,2H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 242

3-(2-Cianofenil)-1-[3-diisopropilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,03(d,12H), 2,83(t,2H), 3,04(hepteto,2H), 3,92(t,2H), 6,97-7,01(m,1H), 7,04(dd,1H), 7,07(ddd,1H), 7,21(ddd,1H), 7,41(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,82(m,3H), 8,29-8,32(m,2H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 243

3-(2-Cianofenil)-1-[3-dimetilaminopropiloxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,96(tt,2H), 2,24(s,6H), 2,49(t,2H), 4,05(t,2H), 7,00(ddd,1H), 7,05-7,09(m,2H), 7,21(ddd,1H), 7,41(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,81(m,3H), 8,30(s,2H), 8,58-8,61(m,1H).

## Exemplo 244

3-(2-Cianofenil)-1-[3-piperidinopropiloxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,37-1,50(m,2H), 1,53-1,64(m,4H), 1,97(tt,2H), 2,30-2,45(m,4H), 2,47(t,2H), 4,04(t,2H), 6,97-7,02(m,1H), 7,04-7,09(m,2H), 7,21(ddd,1H), 7,41(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,59-7,66(m,2H), 7,70-7,82(m,3H), 8,31(s,2H), 8,58-8,62(m,1H).

## Exemplo 245

3-(2-Cianofenil)-1-[3-morfolinoetoxifenil]5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,48-2,65 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,68-3,80 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,78 (dd, 2H), 8,28-8,33 (m, 2H), 8,58-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 246

3-(2-Cianofenil)-1-[3-dietilaminoetoxifenil]5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,07 (t, 6H), 2,64 (q, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 7,01 (ddd, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,72-7,8,1 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 8,58-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 247

3-[3-Dimetilaminoetoxifenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidroropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,34 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 6H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,7 (ddd, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,59-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 248

3-[4-Dimetilaminoetoxifenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^3\text{R-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2,35 (s, 6H), 2,76 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,43-7,54 (m, 5H), 7,59 (ddd, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,17-8,20 (m, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H).

## Exemplo 249

3-(2-Cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutil-1-oxi-)-fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,38-1,46 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 4H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,30-



2,43(m,6H), 4,01(t,2H), 6,97-7,01(m,1H), 7,03-7,08(m,2H), 7,21(ddd,1H), 7,40(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,59-7,66(m,2H), 7,72-7,82(m,3H), 8,30(s,2H), 8,58-8,61(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares ou de acordo com o método do Exemplo 29.

Exemplo 250

3-(2-cianofenil)-1-[3-(pirrolidinometil)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,74-1,84(m,4H), 2,48-2,58(m,4H), 3,69(s,2H), 7,14-7,25(m,2H), 7,38-7,51(m,4H), 7,61(d,1H), 7,63(ddd,1H), 7,72-7,82(m,3H), 8,30(d,1H), 8,32(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

Exemplo 251

1-{3-[(4-Acetilpiperazino)metil]fenil}-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,07(s,3H), 2,45(dd,4H), 3,45(dd,2H), 3,58(s,2H), 3,63(dd,2H), 7,22(ddd,1H), 7,40-7,54(m,5H), 7,60-7,67(m,2H), 7,73-7,80(m,3H), 8,29(d,1H), 8,33(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares ou de acordo com o método do Exemplo 32.

Exemplo 252

3-(2-Cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,24-7,30(m,1H), 7,47-7,52(m,1H), 7,61-7,82(m,7H), 8,31(dd,1H), 8,42(d,1H), 8,60-8,63(m,1H).

Exemplo 253

1-Fenil-3-(2-pirazil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,21-7,25(m,1H), 7,49-9,59(m,5H), 7,72-7,79(m,2H), 8,46(d,1H), 8,54(d,1H), 8,61(ddd,1H), 8,65(dd,1H), 9,14(d,1H), 9,87(d,1H).

## Exemplo 254

1-Fenil-3-(2-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,20(ddd,1H), 7,25(t,1H), 7,44-7,54(m,4H), 7,66(d,1H), 7,75(dt,1H), 8,45(d,1H), 8,58-8,60(m,1H), 8,82(d,1H), 8,88(s,1H), 8,89(s,1H).

## Exemplo 255

1-Fenil-5-(2-piridil)-3-(2-imazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,26(m,1H), 7,48-7,57(m,6H), 7,78-7,80(m,1H), 8,00(dd,1H), 8,52(dd,1H), 8,59-8,61(m,1H), 9,29(d,1H).

## Exemplo 256

1-Fenil-3-(4-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,26(m,1H), 7,48-7,59(m,5H), 7,77-7,82(m,2H), 8,53(d,1H), 8,60-8,62(m,1H), 8,73-8,77(m,2H), 9,27(dd,1H), 9,40(d,1H).

## Exemplo 257

1-Fenil-3-(5-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24-7,27(m,1H), 7,48-7,61(m,7H), 7,77(dt,1H), 8,28(d,1H), 8,37(d,1H), 8,63(ddd,1H), 9,21(d,1H), 9,22(s,1H).

## Exemplo 258

1-Fenil-3-(3-piridazil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,25(m,1H), 7,48-7,58(m,6H), 8,55(d,1H), 8,60(m,1H), 8,78(dd,1H), 9,14(dd,1H), 9,34(d,1H).

## Exemplo 259

1-Fenil-3-(4-piridazil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24-7,28(m,1H), 7,47-7,62(m,6H), 7,78(dt,1H), 8,16(dd,1H), 8,33(d,1H), 8,53(d,1H), 8,63-8,65(m,1H), 9,23(dd,1H), 9,62(dd,1H).

## Exemplo 260

3-(2-Metoxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,07(s,3H), 6,73(dd,1H), 7,46-7,56(m,5H), 7,62-7,70(m,2H), 7,78(ddd,1H), 8,35(dd,1H), 8,39(d,1H), 8,66(ddd,1H), 9,21(d,1H).

## Exemplo 261

3-(2-Cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,18(t,1H), 7,46-7,52(m,2H), 7,65(dt,1H), 7,71(dd,1H), 7,74-7,80(m,1H), 7,99(ddd,1H), 8,72-8,75(m,5H), 8,82(dd,1H).

## Exemplo 262

3-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,16(t,1H), 7,24-7,27(m,2H), 7,48-7,57(m,5H), 8,19-8,23(m,2H), 8,69-8,76(m,3H).

## Exemplo 263

3-(2-Fuluoropiridin-3-il)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,19(t,1H), 7,26-7,30(m,1H), 7,47-7,52(m,1H), 7,94(ddd,1H), 8,17(ddd,1H), 8,70-8,80(m,7H).

## Exemplo 264

3-(2-Cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,17(t, 1H), 7,47-7,56(m, 6H), 8,14(dd, 1H), 8,70(dd, 1H), 8,72(d, 1H), 8,80(d, 1H), 8,85(d, 1H).

## Exemplo 265

3-(2-Cianopiridin-3-il)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,20(t, 1H), 7,52(ddd, 1H), 7,58(dd, 1H), 7,97(ddd, 1H), 8,11(dd, 1H), 8,71-8,76(m, 4H), 8,78(d, 1H), 8,81(dd, 1H), 8,66(d, 1H).

## Exemplo 266

3-(2-Cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,20(t, 1H), 7,49(ddd, 1H), 7,65-7,80(m, 5H), 7,98(ddd, 1H), 8,36(ddd, 1H), 8,46(t, 1H), 8,73-8,77(m, 4H).

## Exemplo 267

1-Fenil-5-(2-piridil)-3-(tiazol-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24-7,28(m, 1H), 7,48-7,58(m, 5H), 7,64(td, 1H), 7,79(dt, 1H), 8,23(d, 1H), 8,58(d, 1H), 8,64-8,66(m, 2H), 8,85(d, 1H).

## Exemplo 268

3-(3-oxo-1-ciclo-hexen-1-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,09-2,16(m, 2H), 2,48-2,51(m, 2H), 2,87-2,91(m, 2H), 6,53(1, 1H), 7,22(ddd, 1H), 7,43-7,57(m, 6H), 7,75(dt, 1H), 8,17(d, 1H), 8,25(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

## Exemplo 269

3-(5-6-Di-hidro-1,4-dioxin-2-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,18-4,20(m,2H), 4,30-4,32(m,2H), 7,19(ddd,1H), 7,41-7,54(m,5H), 7,63(td,1H), 7,73(dt,1H), 8,02(s,1H), 8,28(d,1H), 8,58(ddd,1H).

## Exemplo 270

3-(2-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22(ddd,1H), 7,40-7,61(m,8H), 7,68(ddd,1H), 7,74(ddd,1H), 8,06(dd,1H), 8,22-8,25(m,2H), 8,60-8,63(m,1H).

## Exemplo 271

3-(4-Bifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,20-7,25(m,1H), 7,33-7,40(m,1H), 7,42-7,57(m,6H), 7,60-7,79(m,7H), 7,90-7,95(m,2H), 8,25(d,1H), 8,30(d,1H), 8,60-8,64(m,1H).

## Exemplo 272

3-(2-Acetilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,59(s,3H), 7,16-7,21(m,1H), 7,40-7,60(m,8H), 7,63-7,67(m,1H), 7,68-7,75(m,1H), 8,16(d,1H), 8,22(d,1H), 8,57-8,61(m,1H).

## Exemplo 273

3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24(ddd, 1H), 7,46-7,64(m, 7H), 7,76(ddd, 1H), 8,20-8,26(m, 2H), 8,27(d, 1H), 8,37(d, 1H), 8,61-8,65(m, 1H), 8,69(dd, 1H).

## Exemplo 274

1-Fenil-3-(4-piridil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,24(ddd, 1H), 7,46-7,62(m, 6H), 7,73-7,81(m, 3H), 8,28(d, 1H), 8,39(d, 1H), 8,61-8,64(m, 1H), 8,66(dd, 2H).

## Exemplo 275

3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,26 (m, 1H), 7,47-7,58 (m, 5H) 7,60(ddd, 1H), 7,76(ddd, 1H), 8,01-8,06(m, 2H), 8,26-8,31(m, 3H), 8,38(d, 1H), 8,61-8,65(m, 1H).

## Exemplo 276

1-[3-Benziloxifenil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 5,10(s, 2H), 7,05-7,14(m, 2H), 7,17(dd, 1H), 7,21(ddd, 1H), 7,30-7,48(m, 7H), 7,60(ddd, 1H), 7,64(ddd, 1H), 7,71-7,81(m, 3H), 8,29-8,32(m, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

## Exemplo 277

1-(3-Acetilfenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,66(s, 3H), 7,24(ddd, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,61-7,69(m, 3H), 7,74-7,81(m, 4H), 8,07(ddd, 1H), 8,11(ddd, 1H), 8,32(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,59-8,62(m, 1H).

## Exemplo 278

3-[4-(terc-butilaminosulfonil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,26(s, 9H), 4,46(s, 1H), 7,24(ddd, 1H), 7,46-7,58(m, 5H), 7,58-7,61(m, 1H), 7,76(ddd, 1H), 7,90-7,99(m, 4H), 8,26(d, 1H), 8,33(d, 1H), 8,61-8,64(m, 1H).

## Exemplo 279

3-(1-Naftil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,21(dd, 1H), 7,42-7,50(m, 3H), 7,51-7,61(m, 3H), 7,71(td, 1H), 7,81-7,85(m, 1H), 7,87-7,90(m, 2H), 7,96-7,99(m, 1H), 8,20(d, 1H), 8,37(d, 1H), 8,60(d, 1H), 8,67(d, 1H), 8,84(d, 1H).

ESI-Massa; 376 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 280

3-(1-Naftil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,19(ddd, 1H), 7,38-7,59(m, 9H), 7,71(td, 2H), 7,84-7,89(m, 3H), 8,18(d, 1H), 8,39(d, 1H), 8,59(ddd, 1H).

ESI-Massa; 375 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 281

3-(8-Quinolinil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,18-7,23(m, 1H), 7,38-7,56(m, 3H), 7,84-7,58(m, 3H), 7,86-8,01(m, 3H), 8,19-8,23(m, 1H), 8,30-8,36(m, 2H), 8,56-8,62(m, 1H), 8,66-8,70(m, 1H), 8,91-8,97(m, 1H),

ESI-Massa; 377 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 282

3-(8-Quinolinil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,18(dd, 1H), 7,39-7,54(m, 4H), 7,55-7,65(m, 3H), 7,66-7,73(m, 2H), 7,85(dd, 1H), 7,98(dd, 1H), 8,2(dd, 1H), 8,34(d, 1H), 8,36(d, 1H), 8,58(d, 1H), 8,94(dd, 1H). ESI-Massa; 376 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 283

3-(2-Naftil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,23-7,28(m, 1H), 7,48-7,53(m, 3H), 7,64(dt, 1H), 7,78(td, 1H), 7,85-7,91(m, 4H),

7,97(ddd, 1H), 8,25(d,1H), 8,35(s,1H), 8,38(d,1H),  
8,64(ddd,1H), 8,72(d,1H), 8,81(d,1H).

ESI-Massa; 376 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 284

3-(2-Naftil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,21(dd,1H), 7,44-  
7,50(m,4H), 7,53-7,56(m,3H), 7,62(dd,1H), 7,72-7,77(m,1H),  
7,83-7,91(m,2H), 7,92(td,2H), 8,25(d,1H), 8,37(d,1H),  
8,39(brs,1H), 8,61-8,64(m,1H).

Exemplo 285

3-(2-Pirrolidinopiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,00-2,04(m,4H),  
3,50(t,4H), 7,74-7,78(m,9H), 8,03(d,1H), 8,06(d,1H),  
8,21(d,1H), 8,57-8,60(m,2H).

ESI-Massa; 396 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 286

3-(2-Formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,21-7,29(m,2H), 7,46-  
7,57(m,6H), 7,73(d,1H), 7,75(td,1H), 8,22(d,1H), 8,31(d,1H),  
8,60-8,62(m,1H), 10,00(s,1H).

ESI-Massa; 359 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 287

3-(2-Cloropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,24(ddd,1H), 7,37(d,1H),  
7,44-7,51(m,3H), 7,53-7,60(m,2H), 7,64-7,70(m,1H),  
7,76(td,1H), 8,24(d,1H), 8,26(t,1H), 8,31(d,1H),  
8,62(ddd,1H), 8,75(d,1H).

ESI-Massa; 360 [M<sup>+</sup>+H]



## Exemplo 288

3-(2-Fluoropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,99(dd, 1H), 7,24(dd, 1H), 7,47-7,57(m, 5H), 7,59(dd, 1H), 7,76(tdd, 1H), 8,25(dd, 1H), 8,30(dd, 1H), 8,37(td, 1H), 8,57-8,58(m, 1H), 8,63 (dt, 1H).

## Exemplo 289

3-(2-Etiltiopiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,39(t, 3H), 3,20(q, 2H), 7,20-7,24(m, 2H), 7,44-7,59(m, 6H), 7,75(td, 1H), 8,08(dd, 1H), 8,23(d, 1H), 8,26(d, 1H), 8,61(ddd, 1H), 8,78(d, 1H).  
ESI-Massa; 386 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 290

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22(ddd, 1H), 7,47(td, 1H), 7,53-7,60(m, 2H), 7,62-7,67(m, 3H), 7,76(td, 1H), 7,81(td, 2H), 7,88-7,94(m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,99(s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,43(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).  
ESI-Massa; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 291

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 7,21(ddd, 1H), 7,45(td, 1H), 7,54-7,65(m, 6H), 7,65-7,83(m, 4H), 7,93-8,02(m, 2H), 8,30(d, 1H), 8,46(d, 1H), 8,57(ddd, 1H).  
ESI-Massa; 400 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 292

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(8-quinolinil)-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,18(ddd, 1H), 7,43(td, 1H), 7,48(dd, 1H), 7,61(td, 1H), 7,63(d, 1H),

7,69(dd,1H), 7,72(td,1H), 7,78(dd,1H), 7,86(dd,1H),  
7,92(dd,1H), 7,98(dd,1H), 8,26(dd,1H), 8,36(d,1H),  
8,43(d,1H), 8,55-8,57(m,1H), 8,95(dd,1H).

## Exemplo 293

3-[1-Benzenossulfonilindol-2-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,95(d, 1H), 7,21(ddd, 1H), 7,22(ddd, 1H), 7,26-7,33(m, 3H), 7,42(dt, 1H), 7,44-7,49(m, 2H), 7,50-7,56(m, 4H), 7,60(dt, 1H), 7,71-7,77(m, 3H), 8,07(dd, 1H), 8,20(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

## Exemplo 294

3-(2-Cianopiridin-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,20-7,28(m, 1H), 7,51(dd, 1H), 7,58(dd, 1H), 7,64(d, 1H), 7,79(td, 1H), 7,94-7,97(m, 1H), 8,18(dd, 1H), 8,35(d, 1H), 8,44(d, 1H), 8,60-8,63(m, 1H), 8,72(dd, 1H), 8,74(dd, 1H), 8,81(d, 1H).  
ESI-Massa; 352 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 295

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirrol-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,46-6,50(m, 1H), 6,79(dd, 1H), 7,21(dd, 1H), 7,29-7,32(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,60-7,66(m, 2H), 7,72-7,80(m, 3H), 8,23(d, 1H), 8,47(d, 1H), 8,61(d, 1H), 8,72(brs, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 162.

## Exemplo 296

3-(2-Cianofenil)-5-(3-nitropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,43-7,54(m, 7H), 7,62-7,67(m, 2H), 7,73-7,76(m, 2H), 8,03(d, 1H), 8,24(dd, 1H), 8,82(dd, 1H).

## Exemplo 297

3-(2-Cianofenil)-5-[2-(2,6-dimetilpirrol-1-il)piridin-6-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,17(s, 6H), 5,91(s, 2H), 7,12(dd, 1H), 7,45-7,56(m, 6H), 7,61(dd, 1H), 7,65(dd, 1H), 7,78-7,80(m, 1H), 7,88(t, 1H), 8,35(d, 1H), 8,40(d, 1H).

## Exemplo 298

5-(2-Aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,44(brs, 2H), 6,43(dd, 1H), 6,96(d, 1H), 7,42-7,54(m, 7H), 7,63(dt, 1H), 7,76-7,78(m, 1H), 8,24(d, 1H), 8,26(d, 1H).

## Exemplo 299

3-(2-Cianofenil)-5-(5-nitropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,47-7,59(m, 6H), 7,67(dt, 1H), 7,75-7,82(m, 3H), 8,35(d, 1H), 8,52(dd, 1H), 8,55(d, 1H), 9,39(dd, 1H).

## Exemplo 300

5-(2-Bromopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,39(dd, 1H), 7,45-7,67(m, 9H), 7,78-7,80(m, 2H), 8,23(d, 1H), 8,34(d, 1H).

## Exemplo 301

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,46-7,58 (m, 6H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,72(d, 1H), 7,78-7,81(m, 1H), 7,97(ddd, 1H), 8,33(d, 1H), 8,44(d, 1H), 8,83-8,84(m, 1H).

## Exemplo 302

3-(2-Cianofenil)-5-(2-morfolinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,55(t;2H), 3,83(t,2H), 6,57(d,1H), 6,97(d,1H), 7,43-7,66(m,8H), 7,77-7,80(m,2H), 8,18(d,1H), 8,31(d,1H).

## Exemplo 303

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxycarbonilpiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,99(s, 3H), 7,44-7,57(m, 6H), 7,65(dt, 1H), 7,78-7,81(m, 3H), 7,91(t, 1H), 8,04(dd, 1H), 8,30(d, 1H), 8,37(d, 1H).

O composto seguinte foi sintetizado por um método similar, ou de acordo com o método do Exemplo 164.

## Exemplo 304

5-[4-(terc-butilaminosulfonil)fenil]-3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,25(s, 9H), 4,72(br s, 1H), 7,47-7,54(m,2H), 7,60-7,71(m,4H), 7,73-7,83(m,2H), 7,93-8,02(m,4H), 8,73(dd,1H), 8,79(d,1H).

O composto seguinte foi sintetizado por um método similar, ou de acordo com o método do Exemplo 167.

## Exemplo 305

3-(2-Cianofenil)-4-metil-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,12(s,3H), 7,28(ddd,1H), 7,38-7,52(m,8H), 7,59(s,1H), 7,66(ddd,1H), 7,75-7,80(m,2H), 8,66-8,70(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 168.

## Exemplo 306

1-Fenil-3-[N-(N'-feniltioureilenil)]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,19-7,24 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 3H), 7,37-7,54 (m, 7H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,55-8,59 (m, 1H), 9,33 (br s, 1H), 10,03 (d, 1H).

## Exemplo 307

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-[N-(N'-fenilureilenil)]-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 6,95 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41-7,61 (m, 8H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,56-8,66 (m, 1H), 9,02-9,10 (m, 1H).

## Exemplo 308

3-{4[N-(N'-butilureilenil)fenil]}-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 0,90 (t, 3H), 1,32 (tt, 2H), 1,42 (tt, 2H), 3,09 (dt, 2H), 6,16 (br t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 4H), 7,69 (d, 2H), 7,82 (ddd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,58-8,61 (m, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 169.

## Exemplo 309

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-piridinocarbonil)amino-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,42-7,54 (m, 7H), 7,63 (ddd, 1H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,92 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H), 9,80 (br s, 1H).

## Exemplo 310

1-Fenil-3-[2-(1-pirrolidino)acetilamino]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,78-1,86(m,4H), 2,66-2,74(m,4H), 3,36(s,2H), 7,20(ddd,1H), 7,44-7,56(m,5H), 7,66(d,1H), 7,75(ddd,1H), 8,07(d,1H), 8,54-8,58(m,1H), 9,12(d,1H), 10,15(br s,1H).

## Exemplo 311

1-Fenil-3-{3-[1-(4-fenilpiperadino)]propionilamino}-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,66(t,2H), 2,69-2,76(m,4H), 2,80(t,2H), 3,30-3,36(m,4H), 6,81-6,86(m,1H), 6,90-6,97(m,2H), 7,18(ddd,1H), 7,22-7,29(m,2H), 7,40-7,53(m,5H), 7,62-7,67(m,1H), 7,73(ddd,1H), 8,03(d,1H), 8,53-8,57(m,1H), 9,11(d,1H), 10,56(br s,1H).

## Exemplo 312

3-(3-pirrolidinopropionil)amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,80-1,88(m,4H), 2,58-2,67(m,6H), 2,86(t,2H), 7,17(ddd,1H), 7,42-7,54(m,5H), 7,65(d,1H), 7,73(ddd,1H), 8,03(d,1H), 8,53-8,57(m,1H), 9,11(d,1H), 10,91(br s,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 170.

## Exemplo 313

5-Benzilamino-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,15(s,2H), 6,70(d,1H), 7,30-7,36(m,1H), 7,36-7,43(m,8H), 7,43-7,49(m,3H), 7,59(ddd,1H), 7,72-7,77(m,2H).

## Exemplo 314

3-Dibenzilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,52(s,4H), 7,12(ddd,1H), 7,16-7,33(m,10H), 7,37-7,54(m,7H), 7,63(ddd,1H), 7,80(d,1H), 8,50-8,54(m,1H).

## Exemplo 315

3-(2-Cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

52 mg de 1-[3-benziloxifenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona e 20 mg de carvão paládio 5% foram adicionados a 3 ml de metanol, seguido de agitação à temperatura ambiente em atmosfera de hidrogénio até ao dia seguinte. Após as matérias resultantes insolúveis serem filtradas, o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema acetato de etilo/hexano), obtendo-se 26 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,76(dd,1H), 6,87-6,92(m,1H), 6,93(dd,1H), 7,22-7,30(m,2H), 7,44(ddd,1H), 7,60-7,67(m,2H), 7,73-7,80(m,3H), 8,25(d,1H), 8,32(d,1H), 8,33(br s,1H), 8,59-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 171.

## Exemplo 316

1-Benziloximetil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 4,76(s,2H), 5,63(s,2H), 7,22(ddd,1H), 7,26-7,42(m,5H), 7,47(ddd,1H), 7,57(d,1H), 7,64-7,80(m,4H), 8,23(d,1H), 8,34(d,1H), 8,60-8,64(m,1H).

## Exemplo 317

3-(2-Cianofenil)-1-ciclopentilmetil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,32-1,42(m,2H), 1,55-1,64(m,2H), 1,65-1,75(m,2H), 1,76-1,86(m,2H), 2,53(ddd,1H),

4,10 (d, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,58 (d, 1H),  
7,64 (ddd, 1H), 7,71-7,79 (m, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,59-  
8,63 (m, 1H).

## Exemplo 318

1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil-3-(2-  
cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,22-1,35 (m, 2H),  
1,45 (s, 9H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,61-  
2,76 (m, 2H), 3,90-4,25 (m, 4H), 7,22 (ddd, 1H), 7,46 (ddd, 1H),  
7,58 (ddd, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,73 (ddd, 2H), 7,78 (dd, 1H),  
8,17 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,59-8,63 (m, 1H).

## Exemplo 319

1-[1-Benziloxicarbonilpiperidin-4-il]metil-3-(2-cianofenil)-  
5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,25-1,38 (m, 2H), 1,68-  
1,81 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 1H), 2,70-2,86 (m, 2H), 3,92-  
4,08 (m, 2H), 4,15-4,32 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,28-  
7,38 (m, 5H), 7,46 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,69-  
7,79 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos  
similares, ou de acordo com o método do Exemplo 174.

## Exemplo 320

3-(Pirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-  
ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 6,33 (t, 2H), 7,22 (ddd, 1H),  
7,36 (t, 2H), 7,45-7,57 (m, 6H), 7,74 (td, 1H), 8,10 (d, 1H),  
8,12 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H).  
ESI-Massa; 314 [M<sup>+</sup>+H]

## Exemplo 321

3-(2-Cianofenilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,06 (ddd, 1H),  
7,21 (ddd, 1H), 7,41-7,65 (m, 9H), 7,71 (td, 1H), 7,76 (d, 1H),  
7,88 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).  
ESI-Massa; 365 [M<sup>+</sup>+H]



## Exemplo 322

3-(2-Piridilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,80-6,86(m, 2H), 7,20(dd, 1H), 7,44-7,58(m, 6H), 7,70(d, 1H), 7,77(td, 1H), 7,87(d, 1H), 7,96(s, 1H), 8,37(d, 1H), 8,59(d, 1H), 9,29(d, 1H).

ESI-Massa; 341 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 323

3-(1-Isoquinolilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,15-7,24(m, 3H), 7,46-7,59(m, 5H), 7,66(t, 1H), 7,77(d, 2H), 7,80(td, 1H), 7,97(d, 1H), 8,10(d, 1H), 8,25(d, 1H), 8,61(d, 1H), 9,11(s, 1H), 9,60(d, 1H).

ESI-Massa; 391 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 324

3-(1-Indazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,52(dt, 1H), 7,06(ddd, 1H), 7,22(ddd, 1H), 7,31(td, 1H), 7,36(ddd, 1H), 7,43-7,57(m, 7H), 7,75(dt, 1H), 8,03(s, 1H), 8,09(d, 1H), 8,50(dd, 1H).

ESI-Massa; 365 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 325

3-(9-Carbazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,29(m, 4H), 7,35-7,63(m, 9H), 7,52-7,57(m, 1H), 8,12(dd, 2H), 8,43(dd, 1H), 8,46(dd, 1H), 8,61(ddd, 1H).

## Exemplo 326

3-(Indol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,68(d, 1H), 7,17(td, 1H), 7,20-7,26(m, 2H), 7,47-7,55(m, 7H), 7,62(d, 1H), 7,66(d, 1H), 7,74(td, 1H), 8,27(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,61(ddd, 1H).

ESI-Massa; 364 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 327

3-(2-Metil-5-fenilpirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

25 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tolueno. À mistura foram adicionados 20 mg de 1-fenil-1,4-pentandiona e 0,2 mg de p-toluenossulfonato (hidrato), seguido de aquecimento sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi vertida numa solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 12 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,26(s, 3H), 6,10(d, 1H), 6,34(d, 1H), 7,21(tt, 1H), 7,17(ddd, 1H), 7,21-7,27(m, 2H), 7,28-7,32(m, 3H), 7,39-7,54(m, 5H), 7,66(td, 1H), 7,83(d, 1H), 8,31(d, 1H), 8,53 (ddd, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 327.

## Exemplo 328

3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,16(s, 6H), 5,92(s, 2H), 7,22(ddd, 1H), 7,56-7,43(m, 6H), 7,75(td, 1H), 8,07(d, 1H), 8,37(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

## Exemplo 329

3-(2-Cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto título (382 mg) foi obtido por hidrogenar cataliticamente 590 mg de 1-[1-(benziloxicarbonil)piperidin-4-il]metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona utilizando um modo convencional e usando carvão paládio 10%.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,22-1,34(m, 2H), 1,62-

1,77(m,2H), 2,08-2,20(m,1H), 2,55-2,63(m,2H), 3,05-3,13(m,2H), 4,00(d,2H), 7,21(ddd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,58(ddd,1H), 7,64(ddd,1H), 7,70-7,79(m,3H), 8,17(d,1H), 8,21(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

O composto seguinte foi sintetizado por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 329.

#### Exemplo 330

3-(2-Cianofenil)-1-[3-(4-piperidiloxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,60-1,73(m,2H), 1,98-2,07(m,2H), 2,69-2,77(m,2H), 3,08-3,17(m,2H), 4,39-4,46(m,1H), 6,98-7,02(m,1H), 7,04-7,09(m,2H), 7,21(ddd,1H), 7,38-7,48(m,2H), 7,58-7,67(m,2H), 7,72-7,81(m,3H), 8,29-8,32(m,2H), 8,58-8,61(m,1H).

#### Exemplo 331

1-(1-Benzoilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

30 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio. Sob arrefecimento com gelo, foram adicionados 0,04 ml de trietilamina e 19 mg de cloreto de benzoílo cloreto, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. A solução reaccional foi diluída com clorofórmio, e lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, e posteriormente evaporada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 25 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,22-1,52(m,2H), 1,65-1,78(m,1H), 1,80-1,98(m,1H), 2,28-2,41(m,1H), 2,70-2,86(m,1H), 2,88-3,06(m,1H), 3,70-3,88(m,1H), 3,90-4,23(m,2H), 4,65-4,87(m,1H), 7,22(dd,1H), 7,36-7,42(m,5H), 7,46(dd,1H), 7,55-7,60(m,1H), 7,62-7,72(m,2H), 7,72-7,79(m,2H), 8,16(d,1H), 8,22(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 331.

## Exemplo 332

1-(1-Acetilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,22-1,38(m,2H), 1,75-1,86(m,2H), 2,08(s,3H), 2,20-2,35(m,1H), 2,50-2,60(m,1H), 2,98-3,08(m,1H), 3,79-3,87(m,1H), 3,95(dd,1H), 4,05-4,15(m,1H), 4,61-4,70(m,1H), 7,23(ddd,1H), 7,47(ddd,1H), 7,58(d,1H), 7,63-7,71(m,2H), 7,72-7,80(m,2H), 8,17(d,1H), 8,21(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

## Exemplo 333

1-[3-(N-acetilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,77-2,02(m,4H), 2,12(s,3H), 3,37-3,45(m,1H), 3,59-3,72(m,2H), 3,75-3,83(m,1H), 4,57-4,62(m,1H), 7,01(ddd,1H), 7,07-7,12(m,2H), 7,22(ddd,1H), 7,43(dd,1H), 7,46(ddd,1H), 7,61(ddd,1H), 7,64(ddd,1H), 7,72-7,80(m,3H), 8,29(d,1H), 8,31(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

## Exemplo 334

1-[3-(N-benzoilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,75-2,13(m,4H), 3,30-3,47(m,1H), 3,58-3,72(m,1H), 3,75-3,87(m,1H), 3,88-4,03(m,1H), 4,56-4,68(m,1H), 6,99-7,03(m,1H), 7,07-7,13(m,2H), 7,20-7,25(m,1H), 7,38-7,49(m,7H), 7,59-7,67(m,2H), 7,72-7,80(m,3H), 8,28(d,1H), 8,31(d,1H), 8,58-8,62(m,1H).

## Exemplo 335

1-[1-Benzenossulfonilpiperidin-4-il]metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

30 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foi dissolvido em 2 ml de clorofórmio. Sob arrefecimento com gelo, foram adicionados 0,04 ml de trietilamina e 23 mg de cloreto de benzenossulfonilo, seguido de agitação à temperatura ambiente

durante 2 horas. A solução reaccional foi diluída com clorofórmio, e lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, e posteriormente evaporada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 30 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,41-1,60(m,2H), 1,77-1,85(m,2H), 1,95-2,06(m,1H), 2,20-2,31(m,2H), 3,80-3,88(m,2H), 3,98(d,2H), 7,22(dd,1H), 7,45(ddd,1H), 7,48-7,68(m,6H), 7,70-7,79(m,4H), 8,15(d,1H), 8,17(d,1H), 8,59-8,63(m,1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 335.

#### Exemplo 336

3-(2-Cianofenil)-1-[1-metilesulfonilpiperidin-4-il]metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,43-1,56(m,2H), 1,83-1,92(m,2H), 2,17-2,30(m,1H), 2,63-2,72(m,2H), 2,77(s,3H), 3,80-3,88(m,2H), 4,03(d,2H), 7,20-7,26(m,1H), 7,44-7,51(m,1H), 7,55-7,61(m,1H), 7,63-7,72(m,2H), 7,73-7,82(m,2H), 8,17(d,1H), 8,21(d,1H), 8,59-8,64(m,1H).

#### Exemplo 337

1-{3-[1-Benzenossulfonilpiperidin-4-il-oxi]fenil}-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,90-2,10(m,4H), 3,10-3,23(m,4H), 4,38-4,45(m,1H), 6,87-6,92(m,1H), 6,98(dd,1H), 7,05(ddd,1H), 7,22(ddd,1H), 7,38(dd,1H), 7,46(ddd,1H), 7,52-7,66(m,5H), 7,72-7,80(m,5H), 8,25-8,28(m,2H), 8,57-8,60(m,1H).

#### Exemplo 338

3-(2-Cianofenil)-1-{3-[1-metilsulfonilpiperidin-4-il-oxilfenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,98-2,10(m, 4H), 2,81(s, 3H), 3,30-3,41(m, 4H), 4,56-4,62(m, 1H), 6,98-7,02(m, 1H),

7,08-7,13(m, 2H), 7,23(ddd, 1H), 7,44(dd, 1H), 7,47(ddd, 1H), 7,61(ddd, 1H), 7,65(ddd, 1H), 7,73-7,80(m, 3H), 8,28(d, 1H), 8,32(d, 1H), 8,59-8,62(m, 1H).

Exemplo 339

3-(2-Cianofenil)-1-(1-benzilpiperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

80 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio. À mistura foram adicionados 73 mg de benzaldeído, 97 mg de triacetoxi boro-hidreto de sódio e 41 mg de ácido acético, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. A solução reaccional foi diluída com clorofórmio, e lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio. Posteriormente a mistura foi evaporada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel NH (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 80 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,44(ddd, 2H), 1,68-1,76(m, 2H), 1,92-2,06(m, 3H), 2,37-2,93(m, 2H), 3,48(s, 2H), 4,01(d, 2H), 7,18-7,25(m, 2H), 7,27-7,32(m, 4H), 7,45(ddd, 1H), 7,56(d, 1H), 7,64(ddd, 1H), 7,70-7,78(m, 3H), 8,16(d, 1H), 8,19(d, 1H), 8,58-8,61(m, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 339.

Exemplo 340

3-(2-Cianofenil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,38-1,50(m, 2H), 1,65-1,80(m, 2H), 1,88-2,05(m, 3H), 2,25(s, 3H), 2,82-2,92(m, 2H), 4,01(d, 2H), 7,19-7,24(m, 1H), 7,43-7,49(m, 1H), 7,56-7,60(m, 1H), 7,62-7,68(m, 1H), 7,70-7,80(m, 3H), 8,17(d, 1H), 8,20(d, 1H), 8,59-8,63(m, 1H).

## Exemplo 341

1-[3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil) - 5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,80-1,93(m,2H), 1,97-2,08(m,2H), 2,23-2,37(m,5H), 2,60-2,73(m,2H), 4,33-4,42(m,1H), 6,97-7,02(m,1H), 7,04-7,10(m,2H), 7,19-7,24(m,1H), 7,38-7,49(m,2H), 7,58-7,68(m,2H), 7,72-7,82(m,3H), 8,28-8,33(m,2H), 8,58-8,62(m,1H).

## Exemplo 342

1-[3-(N-benzilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1,78-1,88(m,2H), 1,97-2,06(m,2H), 2,26-2,35(m, 2H), 2,58-2,76(m, 2H), 4,33-4,41(m, 1H), 6,97-7,01(m, 1H), 7,04-7,08(m, 2H), 7,21(ddd, 1H), 7,24-7,28(m, 1H), 7,30-7,34(m, 4H), 7,40(dd, 1H), 7,46(ddd, 1H), 7,60(ddd, 1H), 7,64(ddd, 1H), 7,72-7,80(m, 3H), 8,30(s, 2H), 8,58-8,61(m, 1H).

## Exemplo 343

3-(4-Sulfamoilfenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

80 mg de 3-[4-(ter-butilaminosulfonil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de ácido trifluoroacético, seguido de aquecimento sob refluxo durante 1 hora. Deixou-se a arrefecer até à temperatura ambiente, e posteriormente a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo/tetra-hidrofurano, e lavada com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio, e posteriormente evaporada. Os cristais em bruto resultantes foram lavados com acetato de etilo, obtendo-se 60 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ(ppm) 7,31(ddd, 1H), 7,49-7,61 (m, 5H), 7,82-7,90(m, 3H), 7,97-8,02(m, 2H), 8,03-8,07(m, 1H), 8,48(d,1H), 8,54(d, 1H), 8,59-8,62(m, 1H).

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 181.

## Exemplo 344

3-Ciclo-hexilaminocarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,12-2,10(m,10H), 3,97-4,04(m,1H), 7,23(ddd,1H), 7,43-7,58(m,1H), 7,49-7,59(m,4H), 7,74-7,77(m,1H), 7,79(td,1H), 8,55-8,56(m,1H), 8,57(d,1H), 9,18(d,1H), 9,64(d,1H).

ESI-Massa; 374 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 345

3-(2-Cianofenil)-5-(1-adamantilaminocarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,77-1,56 (m,7H), 1,97-2,15 (m,8H), 5,63(s, 1H), 7,42-7,54(m, 6H), 7,63(td, 1H), 7,74-7,78(m, 2H), 7,88(d, 1H), 8,12(d, 1H).

## Exemplo 346

3-(1-Adamantilaminocarbonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,50-1,72(m,12H), 1,99-2,15(m,3H), 7,21-7,29(m,1H), 7,43-7,49(m,2H), 7,48-7,60(m,4H), 7,75-7,80(m, 1H), 8,47(d, 1H), 8,55(d, 1H), 8,60(ddd, 1H).

## Exemplo 347

3-{1-[4-(2-Cianofenil)piperadino]carbonil}-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,12-3,31(m,4H), 3,59-3,79(m,4H), 6,99-7,06(m,2H), 7,22(dd,1H), 7,27-7,62(m,8H), 7,75(td,1H), 8,29(d,1H), 8,37(d,1H), 8,58(ddd,1H).

ESI-Massa;462 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 348

2-[(2-Fenil-hidrazino)carbonil]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,53(d,1H), 6,89(t,1H), 6,94(d,2H), 7,20-7,30(m,3H), 7,62-7,47(m,5H), 7,71-



7,77(m,1H), 7,80(dd,1H), 8,56-8,57(m,1H), 8,64(d,1H),  
9,16(d,1H), 11,23(d,1H).

ESI-Massa; 383 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 349

3-Fenilaminocarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,06-7,17(m,1H), 7,23-  
7,28(m,1H), 7,31-7,37(m,2H), 7,46-7,62(m,5H), 7,73-7,83(m,  
4H), 8,58(ddd,1H), 8,63(d,1H), 9,29(d,1H), 11,86(brs,1H).

Exemplo 350

(350A) 3-(2-Clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfinil)-1-(3-  
piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(350B) 3-(2-Clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfonil)-1-(3-  
piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

38 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorofeniltio)-1-(3-  
piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml  
de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, foram  
adicionados 15,4 mg de ácido m-cloroperbenzóico, seguido de  
agitação à mesma temperatura durante 1 hora. Além disso,  
foram adicionados 10 mg de ácido m-cloroperbenzóico seguido  
de agitação durante 2 horas sob arrefecimento com gelo.  
Posteriormente, a mistura foi diluída com 30 ml de acetato de  
etilo, e lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio  
1N. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi  
posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente  
foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de  
cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de  
etilo), obtendo-se 9 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-  
clorobenzenossulfinil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-  
ona e 6 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfonil)-1-  
(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona como os compostos em  
título.

(350A)

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7,27-7,33(m,3H),  
7,36(d,1H), 7,40-7,44(m,1H), 7,48-7,57(m,3H), 7,63-

7,67(m,2H), 7,87-7,92(m,1H), 7,97(d,1H), 8,70-8,76(m,2H).  
ESI-Massa; 441 [M<sup>+</sup>H]

(350B)

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,30-7,37(m,2H), 7,44-7,52(m,3H), 7,56(t,1H), 7,58(t,1H), 7,34(d,1H), 7,84-7,88(m,1H), 7,89(t,1H), 7,92(t,1H), 8,24(d,1H), 8,71(dd,1H), 8,75(dd,1H).

ESI-Massa; 457 [M<sup>+</sup>H]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 182.

Exemplo 351

3-(2-Cianofenil)-5-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,45(s, 3H), 7,05(d, 1H), 7,34-7,43(m, 7H), 7,57(td, 2H), 7,62(ddd, 1H), 7,68(ddd, 1H), 8,18(d, 1H), 8,27(d, 1H).

ESI-Massa; 403 [M<sup>+</sup>H]

Exemplo 352

3-(2-Cianofenil)-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,50(brs, 1,5H), 2,63(brs, 1,5H), 7,02(d, 1H), 7,14(t, 1H), 7,30-7,40(m, 7H), 7,52-7,58(m, 2H), 7,65(d, 1H), 8,18-8,23(m, 1H), 8,24(d, 1H).

ESI-Massa; 403 [M<sup>+</sup>H]

Exemplo 353

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,39-7,49(m,6H), 7,52-7,54(m,1H), 7,60-7,66(m,2H), 7,70-7,72(m,1H), 7,72-7,74(m,1H), 8,21(d,1H), 8,37(d,1H).

ESI-Massa; 457 [M<sup>+</sup>H]

## Exemplo 354

3-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,27(ddd, 1H), 7,48-7,63(m, 6H), 7,82(td, 1H), 7,83-7,89(m, 2H), 8,59(d, 1H), 8,60(dt, 1H), 9,38(d, 1H), 12,15(s, 1H).

ESI-Massa; 433 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 355

3-(6-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,28(m, 2H), 7,50-7,63(m, 6H), 7,78-7,88(m, 3H), 8,58(dd, 1H), 8,61(ddd, 1H), 9,40(d, 1H). ESI-Massa; 399 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 356

3-[1-(Piridin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,10-7,13 (m, 2H), 7,22-7,28(m, 2H), 7,31-7,46(m, 8H), 7,69(dt, 1H), 7,77(td, 1H), 7,91(dt, 1H), 8,43(d, 1H), 8,59(ddd, 1H), 8,73-8,75(m, 2H).

ESI-Massa; 442 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 357

3-[1-(1-Benzilpiperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,01-2,20(m, 4H), 2,56-2,66(m, 2H), 3,02-3,07(m, 2H), 3,58(s, 2H), 4,09-4,18(m, 1H), 7,21(ddd, 1H), 7,24-7,30(m, 3H), 7,31-7,36(m, 2H), 7,45-7,50(m, 4H), 7,52-7,60(m, 3H), 7,64(d, 1H), 7,74(td, 1H), 7,77-7,84(m, 2H), 8,48(d, 1H), 8,49(d, 1H), 8,58(ddd, 1H).

ESI-Massa; 538 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 358

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-di-hidro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]-quinolin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,30(qu, 2H), 3,02(t, 2H), 4,47(t, 2H), 7,04(dd, 1H), 7,20(dd, 1H), 7,45-7,57(m, 7H),

7,65(td,1H), 7,79(dd,1H), 7,81(dd,1H), 8,10(d,1H),  
8,22(d,1H).

ESI-Massa; 429 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 359

3-(5,6-Di-hidro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]quinolin-2-il)-5-(2-  
piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2,20(qu,2H), 2,98(t,2H),  
4,35(t,2H), 7,03(d,1H), 7,18-7,23(m,2H), 7,44-7,58(m,5H),  
7,62(d,1H), 7,70(d,1H), 7,75(dt,1H), 8,52(d,1H), 8,57(ddd,  
1H), 8,70(d,1H).

ESI-Massa; 405 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 360

3-(1-Fenilbenzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-  
hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,05-7,21(m,3H), 7,25-  
7,45(m,6H), 7,47-7,65(m,7H), 8,10(d,1H), 8,54-8,59(m,1H),  
8,85-8,95(m,1H), 9,22(d,1H).

ESI-Massa; 441 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 361

3-(2-Clorofenil)-5-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-  
1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 6,92(td,1H), 6,97-  
7,07(m,4H), 7,11-7,14(m,2H), 7,18-7,24(m,3H), 7,25-  
7,29(m,2H), 7,94(d,1H), 8,24(d,1H).

ESI-Massa; 432 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 362

3-(2-Cianofenil)-5-(1H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il)-1-fenil-  
1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 7,04-7,09(m,1H), 7,28-  
7,31(m,1H), 7,44-7,60(m,5H), 7,66-7,70(m,2H), 7,74-  
7,78(m,1H), 7,80(d,1H), 7,93-7,96(m,1H), 8,01(d,1H),  
8,40(d,1H), 8,51(d,1H).

ESI-Massa; 390 [M<sup>+</sup>+H]

## Exemplo 363

3-(6-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 2,50 (s, 3H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,45-7,69 (m, 7H), 7,81 (td, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H), 9,40 (d, 1H), 11,95-12,07 (m, 1H).

ESI-Massa; 379 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 364

3-(5-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,49 (s, 3H), 7,12 (t, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,31-7,72 (m, 7H), 7,80 (td, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H), 9,40 (d, 1H), 11,94-12,07 (m, 1H).

ESI-Massa; 379 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 365

3-(2-Cianofenil)-5-[1-(1-benzilpiperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,92 (dd, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,75 (ddd, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,58 (tt, 1H), 7,26-7,41 (m, 7H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 4H), 7,65 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,73-7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H).

ESI-Massa; 562 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 366

3-(2-Cianofenil)-5-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,83 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,24-7,47 (m, 8H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (dt, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

ESI-Massa; 419 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 367

3-(1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,19-7,28(m, 1H), 7,48-7,63(m, 4H), 7,69-7,90(m, 2H), 8,08(d, 1H), 8,12(d, 1H), 8,16-8,22(m, 1H), 8,34(d, 1H), 8,59(d, 1H), 8,58-8,62(m, 1H), 9,44(d, 1H), 12,20(brs, 1H).

ESI-Massa; 366 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 368

3-(2-Cianofenil)-5-[1-(piridin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,29-7,34 (m, 4H), 7,35-7,51 (m, 8H), 7,59(td, 1H), 7,69(d, 1H), 7,73(dd, 1H), 7,82(d, 1H), 7,84(dt, 1H), 8,91(dd, 2H).

ESI-Massa; 466 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 183.

## Exemplo 369

3-(2-Clorofenil)-5-(5-trifluorometilbenzotiazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,32-7,37(m, 2H), 7,47-7,58(m, 7H), 7,61(ddd, 1H), 7,99(d, 1H), 8,14(d, 1H), 8,21-8,23(m, 1H), 8,39(d, 1H).

ESI-Massa; 483 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 370

3-(5-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,26-7,30(m, 1H), 7,51-7,64(m, 6H), 7,81-7,87(m, 2H), 8,08(d, 1H), 8,39(s, 1H), 8,63(d, 1H), 8,64(t11H), 9,50(d, 1H).

ESI-Massa; 450 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 371

3-(2-Benzotiazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 7,26-7,30(m, 1H), 7,41(t, 1H), 7,50-7,60(m, 6H), 7,84(t, 1H), 7,88-7,94(m, 1H), 7,98(d, 1H), 8,12(d, 1H), 8,60-8,63(m, 2H), 9,48-9,52(m, 1H).  
ESI-Massa; 382 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 372

5-(2-Benzotiazolil)-3-[2-(2-benzotiazolil)fenil]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,09-7,14 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 4H), 7,37(td, 1H), 7,42(td, 1H), 7,46-7,52(m, 4H), 7,80(ddt, 2H), 7,90(ddt, 2H), 7,95(d, 1H), 8,12(d, 1H), 8,30(d, 1H).  
ESI-Massa; 514 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 184.

## Exemplo 373

5-(2-Benzoxazolil)-3-[2-(2-benzoxazolil)fenil]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,42 (m, 7H), 7,44-7,73 (m, 9H), 8,26(d, 1H), 8,34(d, 1H), 8,48(d, 1H).  
ESI-Massa; 482 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 374

3-(2-Benzoxazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,28(m, 1H), 7,29-7,32(m, 2H), 7,42-7,46(m, 2H), 7,48-7,50(m, 3H), 7,54-7,58(m, 1H), 7,70-7,80(m, 3H), 8,55-8,60(m, 2H), 9,03(d, 1H).  
ESI-Massa; 366 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 375

3-(2-Clorofenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,27-7,35(m, 3H), 7,41-7,51(m, 4H), 7,52-7,57(m, 4H), 7,67(d, 1H), 8,25(d, 1H), 8,49(d, 1H). ESI-Massa; 433 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 376

3-(5-Clorobenzoxazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,26(ddd, 1H), 7,33(dd, 1H), 7,47-7,58(m, 6H), 7,72(dt, 1H), 7,79(d, 1H), 7,79(td, 1H), 8,55(d, 1H), 8,62(ddd, 1H), 9,12(d, 1H). ESI-Massa; 340 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com o método do Exemplo 315.

## Exemplo 377

3-[1-(Piperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,01-2,15(m, 2H), 2,42-2,52(m, 2H), 2,66-2,84(m, 2H), 3,20-3,30(m, 2H), 4,21-4,40(m, 1H), 7,19-7,83(m, 12H), 8,49(d, 1H), 8,52(d, 1H), 8,56-8,59(m, 1H). ESI-Massa; 448 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

## Exemplo 378

(378A) 3-(2-Cianofenil)-5-[1-(piperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(378B) 3-(2-Cianofenil)-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

## (378A)

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,90-2,02(m, 2H), 2,65(ddd, 2H), 3,01(t, 2H), 3,28(d, 2H), 4,69(tt, 1H), 7,27-7,29(m, 2H), 7,47-7,55(m, 6H), 7,67(td, 1H), 7,71(d, 1H), 7,67-7,83(m, 4H), 8,05(d, 1H).



ESI-Massa; 472 [M<sup>+</sup>+H]

(378B)

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,90-2,00 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 4,51-4,62 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 6H), 7,65 (td, 1H), 7,70-7,83 (m, 5H), 8,03 (d, 1H).

ESI-Massa; 486 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 379

(379A) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(piperidin-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(379B) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(N-benzilpiperidin-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(379A)

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,90-2,05 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,70 (td, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,97-5,05 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,68-7,78 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 357 [M<sup>+</sup>+H]

(379B)

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,65-1,75 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,55 (s, 2H), 5,15-5,20 (m, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,52-7,5 (m, 2H), 7,61-7,77 (m, 5H), 8,15 (d, 1H), 8,65 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 447 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 380

3-(2-Cianofenil)-5-(N-metilpiperidin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1,24-1,39 (m, 2H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,04-2,14 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 3,00 (d, 1H), 7,37-7,56 (m, 5H), 7,59 (td, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H).

ESI-Massa; 370 [M<sup>+</sup>+H]

O composto seguinte foi sintetizado por um método similar ao método do Exemplo 7.

## Exemplo 381

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-nitrotoluen-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 2,69(s, 3H), 7,23-7,28(m, 1H), 7,48(td, 1H), 7,51-7,56(m, 1H), 7,62(d, 1H), 7,66(t, 1H), 7,74-7,81(m, 4H), 8,21(d, 1H), 8,30(d, 1H), 8,32(d, 1H), 8,61(d, 1H).

## Exemplo 382

(382A) 3-(4-Clorobenzenossulfinil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(382B) 3-(4-Clorobenzenessulfonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

6 mg de 3-(4-clorofeniltio)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de diclorometano. Sob arrefecimento com gelo, foram adicionados 3 mg de ácido m-cloroperbenzóico, seguido de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Após agitar à temperatura ambiente durante 5 horas, a mistura foi diluída com 10 ml de acetato de etilo, e lavada com a solução aquosa 1N de hidróxido de sódio. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/ acetato de etilo), obtendo-se 1,2 mg de 3-(4-clorobenzenossulfinil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona e 1,5 mg de 3-(4-clorobenzenessulfonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona os compostos título.

## (382A)

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,23-7,29(m, 2H), 7,37-7,54(m, 6H), 7,72(dt, 1H), 7,79(td, 1H), 7,87(t, 1H), 7,89(t, 1H), 8,44(d, 1H), 8,57-8,60(m, 1H), 8,69(d, 1H).

ESI-Massa; 407 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

(382B)

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,22-7,30 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 4H), 7,67 (dt, 1H), 7,80 (td, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H), 9,06 (d, 1H).  
ESI-Massa; 423 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Os compostos seguintes foram sintetizados por métodos similares, ou de acordo com, o método do Exemplo 382.

Exemplo 383

(383A) 3-(2-Etilsulfinilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(383B) 3-(2-Etilsulfonilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

(383A)

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,24 (t, 3H), 2,96 (dt, 1H), 3,21 (dt, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,64 (ddd, 1H), 9,04 (d, 1H).  
ESI-Massa; 402 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

(383B)

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1,33 (t, 3H), 3,44 (q, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,49-7,62 (m, 6H), 7,78 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,64 (ddd, 1H), 9,13 (d, 1H).  
ESI-Massa; 418 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo 384

3-(2-Etilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

13 mg de 3-(2-cloropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida, seguido pela adição de 10 mg de carbonato de potássio e 2 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio. Sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de azoto, foi adicionado gota a gota trietilborano (1,0M solução em tetra-hidrofurano), seguido de aquecimento sob agitação a 100°C

durante 1 hora em atmosfera de azoto. Após a mistura reaccional ser arrefecida até à temperatura ambiente, foi adicionada água, e foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 4 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,33(t, 3H), 2,87(q, 2H), 7,20-7,24(m, 2H), 7,44-7,60(m, 5H), 7,64-7,70(m, 1H), 7,75(td, 1H), 8,18(dd, 1H), 8,25(d, 1H), 8,26(d, 1H), 8,61(m, 1H), 8,84(d, 1H).

#### Exemplo 385

#### 3-(2-Clorofenil)-5-(4-clorofeniltio)-1-(3-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

O composto título foi sintetizado por um método similar ao método para o Exemplo 188.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,23-7,50(m, 8H), 7,52(d, 1H), 7,55-7,58(m, 1H), 7,72(d, 1H), 7,86-7,93(m, 1H), 8,66-8,76(m, 2H).

#### Exemplo 386

#### 3-(2-Cianofenil)-5-(1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

O composto supra foi sintetizado por um método similar ao método para o Exemplo 190.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,22-7,28(m, 2H), 7,32-7,50(m, 7H), 7,54-7,76(m, 4H), 8,20-8,21(m, 1H), 8,28-8,34(m, 1H).

ESI-Massa; 389 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 387

#### 3-(2-Adamantil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

O composto supra foi sintetizado por um método similar ao método para o Exemplo 178.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,21-2,06(m, 12H), 2,48(s, 2H), 3,25(s, 1H), 7,18(ddd, 1H), 7,33-7,52(m, 5H),

7,54(d, 1H), 7,72(td, 1H), 8,09(d, 1H), 8,11-8,13(m, 1H), 8,60(ddd, 1H).

Exemplo 388

3-(2-Cianofenil)-5-(4-metil-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

3 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de acetona. À mistura foram adicionados 2 ml de iodeto de metilo, seguido de agitação à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura foi evaporada, e o resíduo foi diluído com 1 ml de água. À mistura foram adicionados 20 mg de hidróxido de sódio, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. A solução reaccional foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (NH sílica) (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 2 mg do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 4,31(s, 3H), 7,07(dd, 1H), 7,43-7,61(m, 7H), 7,64(td, 1H) 7,72(dd, 1H), 7,76(dd, 1H), 8,09(d, 1H), 8,71(d, 1H), 8,73(d, 1H).

ESI-Massa; 404 [M<sup>+</sup>+H]

Exemplo 389

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

31 mg de ácido carboxílico, obtido pela hidrólise de 3-(2-cianofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano, seguido pela adição gota a gota de uma solução de 20 mg de cloreto de oxalilo em diclorometano sob arrefecimento com gelo. Uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada, seguida de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora em atmosfera de azoto. A solução reaccional foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A mistura foi adicionada gota a gota a uma solução de 16 mg de benzamidoxima e 0,05 ml de trietilamina em tolueno, sob arrefecimento com gelo. Após aquecimento até à temperatura ambiente, foi agitada em atmosfera de azoto até ao dia

seguinte. Foi aquecida a 100°C durante 1 hora, arrefecida até à temperatura ambiente, e posteriormente lavada com água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e 28 mg do resíduo foram dissolvidos em 10 ml de tolueno, seguido de aquecimento sob refluxo durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, obtendo-se 24 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,40-7,66(m, 9H), 7,68(dd, 2H), 7,80(dd, 1H), 8,12(dd, 2H), 8,32(dd, 1H), 8,52(dd, 1H).

#### Exemplo 390

#### 3-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona

O composto supra foi sintetizado por um método similar ao método para o Exemplo 389.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,25-7,29(m, 2H), 7,46-7,59(m, 7H), 7,70(d, 1H), 7,81(td, 1H), 8,20-8,23(m, 2H), 8,59(d, 1H), 8,63(ddd, 1H), 9,14(d, 1H).

#### Exemplo 391

#### 3-(2-Cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

22 mg de 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de etanol. À mistura foram adicionados 6,4 mg de cloridrato de hidroxilamina e 10,1 mg de acetato de sódio, seguido de aquecimento a 80°C durante 3 horas. Após arrefecimento a mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, foi vertida numa solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo resultante(25mg) obtido sob a forma de composto oxima foi dissolvido em 10 ml de dimetilformamida, seguido da adição de 0,02 ml de trietilamina. Sob arrefecimento com gelo, foram adicionados 43 mg de 1,1'-carbonildi-imidazole, seguido de agitação a 60°C durante 1 hora. Depois, foi

arrefecida à temperatura ambiente, foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e foi posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 15 mg do composto título sob a forma de cristais brancos.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,46-7,58 (m, 5H), 7,59(d, 1H), 7,65(d, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,78(d, 1H), 8,38(d, 1H), 8,57(d, 1H), 8,59(ddd, 1H). ESI-Massa; 356 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

#### Exemplo 392

#### 3-[2-(5-Oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

13 mg de 3-(2-formilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de metanol. À mistura foram adicionados 11 mg de tosilmethylisocianeto e 8 mg de carbonato de potássio, seguido por aquecimento sob refluxo até ao dia seguinte. Depois da solução reaccional ser arrefecida à temperatura ambiente, foi adicionada água, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. Foi filtrada através de sílica gel NH e sílica gel, e o filtrado foi evaporado. Os precipitados resultantes foram lavados com éter e secos, obtendo-se 9 mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 6,98(s, 1H), 7,20(ddd, 1H), 7,36-7,51(m, 7H), 7,54(dt, 2H), 7,72(ddd, 2H), 7,84(s, 1H), 8,11(d, 1H), 8,30(d, 1H), 8,59(ddd, 1H).

#### Exemplo 393

#### 3-[2-(5-Oxazolil)thiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

O composto título foi sintetizado por um método similar ao método para o Exemplo 392.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 7,14(s, 1H), 7,16-7,76 (m, 10H), 7,82(s, 1H), 8,16(d, 1H), 8,29(d, 1H), 8,58(d, 1H).

## Exemplo 394

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridinocarbonil-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona(394a)  $\alpha$ -(2-Metoxipiridin-5-il)-2-piridinometanol

50 ml de uma solução em tetra-hidrofurano contendo 3,00 g de 2-metoxi-5-bromopiridina foi arrefecida a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguido pela adição gota a gota de 10ml de n-butil lítio (1,6M em solução de hexano). Após a adição gota a gota estar completa, foram imediatamente adicionados 1,70 g de aldeído picolina, seguido de agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, fazendo a mistura voltar lentamente à temperatura ambiente. Foi adicionado à mistura solução aquosa saturada de cloreto de amónio, e foi posteriormente extraída com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo), obtendo-se 1,53g do composto título sob a forma de sólido amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,93 (s, 3H), 5,87 (brs, 1H) 6,72(d, 1H), 7,24(d, 1H), 7,31-7,36(dd, 1H), 7,55-7,59(dd, 1H), 7,74-7,80(dd, 1H), 8,21(d, 1H), 8,62(d, 1H).

(394b) 5-(2-Piridinocarbonil)-2-metoxipiridina

A uma solução de 0,83 g de  $\alpha$ -(2-metoxipiridin-5-il)-2-piridinometanol em 20 ml de acetona foram adicionados 1,70 g de dióxido de manganês activado, seguido de agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 30 minutos. Os precipitados resultantes foram filtrados e lavados com acetona. Posteriormente, o filtrado foi concentrado, obtendo-se 0,80 g do composto em título sob a forma de sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$ (ppm) 4,04(s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,48-7,54(ddd, 1H), 7,89-7,95(ddd, 1H), 8,09(d, 1H), 8,36-8,40(dd, 1H), 8,70-8,74(m, 1H), 9,09(d, 1H).

(394c) 5-(2-Piridinocarbonil)-1,2-di-hidropiridin-2-(1H)-ona

0,79 g de 5-(2-piridinocarbonil)-2-metoxipiridina foram dissolvidos em 5,0 ml de ácido bromídrico 48%, e a mistura



foi agitada a 70°C durante 30 minutos. Foi arrefecida com gelo, diluída com água e neutralizada com carbonato de potássio. Os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração, lavados com água e hexano, e secos, obtendo-se 0,51g do composto título sob a forma de pó branco.  $^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 6,45(d, 1H), 7,65-7,70(ddd, 1H), 7,95-8,00(dd, 1H), 8,05-8,20(m, 2H), 8,68-8,75(m, 2H), 12,17(brs, 1H).

(394d) 5-(2-Piridinocarbonil)--3-bromo-1.2-dihidropiridin-2(1H)-ona

A uma solução de 0,23 g de 5-(2-piridinocarbonil)-1,2-di-hidropiridin-2(1H)-ona em 2,0ml de dimetilformamida foram adicionados 0,21 g de N-bromosuccinimida à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 1 hora. A mistura foi diluída com água, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração, lavados com água e secos, obtendo-se 0,26 g do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,67-7,71(ddd, 1H), 7,99-8,03(ddd, 1H), 8,04-8,08(dd, 1H), 8,47(d, 1H), 8,73-8,75(m, 1H), 8,79(brs, 1H), 12,72(brs, 1H).

(394e) 5-(2-Piridinocarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona

Uma suspensão de 0,24 g de 5-(2-piridinocarbonil)-3-bromo-1,2-di-hidropiridin-2(1H)-ona, 0,23 g de ácido fenilborónico, 0,30 g de acetato de cobre e 1ml de trietilamina em 10 ml de tetra-hidrofurano foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. À mistura foram adicionados amónia aquosa concentrada (3 ml), água (30 ml) e acetato de etilo (100 ml), para separar a fase orgânica. Esta foi lavada com água e salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 0,21 g do composto título sob a forma de pó branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$ (ppm) 7,50-7,60(m, 5H), 7,64-7,68(ddd, 1H), 8,02-8,09(m, 1H), 8,57(d, 1H), 8,66-8,70(m, 1H), 9,00(d, 1H).

(394f) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridinocarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

A uma mistura líquida de 200 mg de 5-(2-piridinocarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 130 mg de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 400 mg de carbonato de céσιο e 6 ml de dimetilformamida foram adicionados 60 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio, seguido de agitação a 130°C durante 5 horas em atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e salmoura, e seco em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 45 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,40-7,58 (m, 8H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,75-7,78 (d, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 8,11-8,15 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,65-8,68 (m, 1H), 9,16 (d, 1H).

Exemplo 395

5-(2-Piridinocarbonil)-1-fenil-3-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

Uma mistura líquida de 10 mg de 5-(2-piridinocarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 10 mg de ácido fenilborónico, 40 mg de carbonato de céσιο, 6 mg de tetraquistrifenilfosfina paládio e 1 ml de dimetilformamida foi agitada a 130°C durante 2 horas em atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e salmoura, e seco em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 6 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 7,32-7,58 (m, 8H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,88-7,94 (ddd, 1H), 8,09-8,13 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63-8,66 (m, 1H), 9,01 (d, 1H).

## Exemplo 396

3-(2-cianofenil)-5-( $\alpha$ -hidroxi-2-picolil)-1-fenil-1.2-di-hidropiridin-2-ona

A uma solução de 25 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridinocarbonil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona em 5 ml de metanol foram adicionados 2 mg de boro-hidreto de sódio sob arrefecimento com gelo. Após 30 minutos, a mistura foi diluída com solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. A fase de acetato de etilo foi lavada com água e salmoura, e seca em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo), obtendo-se 15 mg do composto título sob a forma de pó amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 5,72 (brs, 1H), 7,32-7,72 (m, 13H), 7,80-7,92 (m, 1H), 8,57-8,65 (m, 1H).

## Exemplo 397

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridin-2-il-vinil)-1-fenil-1.2-di-hidropiridin-2-ona

Uma mistura líquida de 100 mg de 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-bromo-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 100 mg de 2-vinilpiridina, 6 mg de acetato de paládio, 17 mg de tri-(o-tolil)fosfina e 3 ml de trietilamina foi agitada a 130°C durante 2 horas em atmosfera de azoto. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e salmoura, e seco em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano), obtendo-se 16 mg do composto título sob a forma de pó branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 6,95-7,00 (d, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 1H), 7,44-7,60 (m, 7H), 7,62-7,81 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,57-8,61 (m, 1H).

## Exemplo 398

3-[2-Etoxicarbonilviniltiofen-3-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona

A uma solução de 7,5 mg de dietilfosfonoacetato de etilo em tetra-hidrofurano foram adicionados 1.3mg de hidreto de

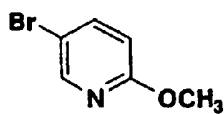
sódio em atmosfera de azoto sob arrefecimento com gelo, seguido de adição gota a gota de uma solução de 10 mg de 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona em tetra-hidrofurano. Após agitação da mistura à temperatura ambiente durante 1 hora em atmosfera de azoto, foi adicionada água. Depois, foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, e posteriormente seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (sistema hexano/acetato de etilo), obtendo-se 4mg do composto título.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 1,28(t, 3H), 4,21(q, 2H), 6,34(d, 1H), 7,19-7,23(m, 2H), 7,34-7,41(m, 2H), 7,43-7,56(m, 5H), 7,74(td, 1H), 7,88(d, 1H), 8,00(d, 1H), 8,30(d, 1H), 8,58-8,60(m, 1H).

ESI-Massa; 429 [ $\text{M}^+\text{H}$ ]

Exemplo 399

5-Bromo-2-metoxipiridina

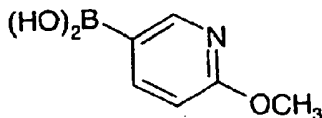


2,5-Dibromopiridina (200g) e solução metanólica a 28% de metóxido de sódio (1535g) foram aquecidos sob refluxo durante 30 minutos, seguido por arrefecimento até à temperatura ambiente. A mistura foi repartida entre água (1,6L) e éter ter-butílmético (1,6L). A fase orgânica resultante foi lavada 3 vezes com salmoura (1L), e foi posteriormente seca em  $\text{MgSO}_4$  anidro até ao dia seguinte. A fase orgânica seca foi evaporada a  $65^\circ\text{C}$ , obtendo-se 160 g (96%) do composto título sob a forma de óleo castanho.

$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$ (ppm) 3,91 (3H, s), 6,66 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 8,20 (1H, d).

MS:  $\text{MH}^+$  188, 190

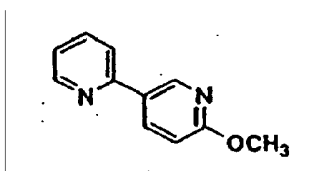
## Exemplo 400

Ácido 6-metoxi-3-piridilborónico

5-Bromo-2-metoxipiridina (152 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidrido (1520 mL) sob agitação em atmosfera de azoto, seguido de arrefecimento a  $-75,1^{\circ}\text{C}$  como temperatura de trabalho. Sob arrefecimento e agitação, foram adicionados gota a gota 380 mL de uma solução 2,46 mol/L de butil-lítio, seguido de adição gota a gota de 192 mL de trimetoxiborano. O banho de arrefecimento foi retirado 30 minutos após a adição gota a gota estar completa, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. No dia seguinte, foram adicionados 1,5L de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 mole/L, seguido de agitação durante 1,5 horas. Depois, foi neutralizada com 460 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5 mol/L. Foi posteriormente extraída com 1 L de acetato de etilo, e a fase aquosa resultante foi extraída novamente com 1 L de acetato de etilo. A fase orgânica combinada foi lavada duas vezes com 1 L de solução salina a 10%, seca em sulfato de magnésio anidro, e posteriormente evaporada, obtendo-se 105g (88%) do composto título sob a forma de sólido branco ligeiramente amarelado.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 3,83(3H,s), 6,74(1H,d), 7,98(1H, dd), 8,10 (2H, s), 8,50 (1H, s).

## Exemplo 401

2-Metoxi-5-(piridin-2-il)-piridina

Ácido 6-metoxi-3-piridilborónico (105 g), 2-bromopiridina (90 g), acetato de paládio (3,21 g), trifenilfosfina (15 g), carbonato de potássio (237 g), 1,2-

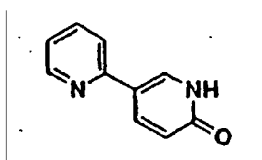
dimetoxietano (900 mL) e água (900 mL) foram aquecidos sob refluxo durante 5 horas e 40 minutos sob agitação. Após arrefecimento da solução reaccional, foi adicionado acetato de etilo (1L) para extracção. A fase orgânica foi lavada com 1L de solução aquosa a 10% de cloreto de amónio, 1 L de amónia aquosa a 10% e 1 L de solução salina a 10%, e posteriormente evaporada, obtendo-se 126g (87%) de composto título.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 4,00(3H,s), 6,85(1H,d), 7,21-7,26(1H,m), 7,67(1H,d), 7,75(1H,dt), 8,25(1H,dd), 8,66-8,70(1H,m), 8,74(1H,d).

MS:  $\text{MH}^+$  187

#### Exemplo 402

#### 5-(Piridin-2-il)-2(1H)-piridona



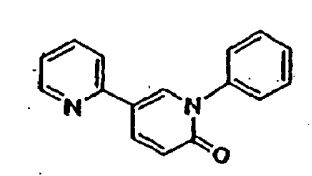
Uma mistura de 2-metoxi-(5-piridin-2-il)-piridina(550g) e uma solução aquosa de ácido clorídrico a 4mol/L (2,4L) foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento a solução reaccional, e lavada com éter ter-butílmético (2,2 L). À fase aquosa foi adicionada solução aquosa 8 mol/L de hidróxido de sódio (1,1 L) sob arrefecimento com água gelada, e depois a mistura foi lavada duas vezes com éter ter-butílmético (2,2L). Posteriormente, foi ajustada a pH 8 com ácido clorídrico concentrado (310 ml) e solução aquosa a 8 mol/L de hidróxido de sódio (100 ml), seguido de repartição entre 1-butanol (4,5 L) e salmoura (1,8 L). A fase aquosa foi extraída novamente com 1-butanol (4,5 L), e a fase orgânica combinada foi evaporada a 45-50°C. Ao resíduo resultante foi adicionado éter tertbutílmético (2,2 L), obtendo-se cristais. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida e secos com ar a 60°C. Posteriormente, foi adicionada água (1,6 L) para dissolver sob aquecimento. Depois a mistura foi arrefecida com água e recristalizada. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida e secos com ar a 60°C, obtendo-se 188 g (66%) do composto título sob a forma de

cristais brancos acinzentados.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 6,42 (1H, d), 7,19-7,26 (1H, m), 7,74-7,81 (2H, m), 8,11 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,52-8,55 (1H, m). MS:  $\text{MH}^+$  173

Exemplo 403

1-Fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona

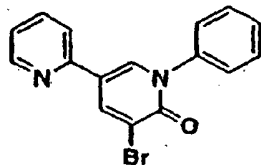


Enquanto se agitava 5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona (185 g),  $\text{PhB(OH)}_2$  (ácido fenilborónico) (261 g),  $\text{Cu(OAc)}_2$  (acetato de cobre) (19,4 g), piridina (173 ml) e DMF (dimetilformamida) (1480 ml) à temperatura ambiente, foi injectado ar a 2,0 L/minuto, para iniciar as reacções. Dado que permanecia 26% do reagente por reagir 7 horas após o início da reacção, o fluxo de ar foi parado para suspender as reacções. No dia seguinte, foi injectado ar à solução para reiniciar as reacções, e o reagente foi consumido para 0,57% do peso inicial em 5,5 horas. A solução reaccional foi vertida em amónia aquosa a 10% (7,5 L), arrefecida com gelo obtendo-se MA045. Os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida, e lavados com água (3 L). Os cristais resultantes foram suspensos em amónia aquosa a 10% (3,6 L) sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente os cristais foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida, e lavados com água (2 L). Os cristais resultantes foram secos com ar até ao dia seguinte, obtendo-se 187 g (68%) de composto título sob a forma de cristais castanhos.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 6,77 (1H, d), 7,19, (1H, dd), 7,42-7,48 (3H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 7,72 (1H, dt), 8,04 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,57-8,59 (1H, m).

MS:  $\text{MH}^+$  249

## Exemplo 404

3-Bromo-1-fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona

1-Fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona (186 g), N-bromosuccinimida (141,7g) e N,N-dimetilformamida (900 ml) foram agitados à temperatura ambiente. Após 2,5 hr, foram adicionados 6,45 g de NBS (N-bromosuccinimida). Após o desaparecimento total do reagente ter sido confirmado, a solução reaccional foi vertida em água (4,5 L) sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação numa sala fria (aproximadamente 4°C) até ao dia seguinte. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida, seguida de dissolução em IPA (3,25 L) e H<sub>2</sub>O (água) (650ml) sob aquecimento. Após confirmar dissolução completa, a solução foi deixada arrefecer gradualmente, e posteriormente foi arrefecida com gelo. Depois, a mistura foi agitada numa sala fria até ao dia seguinte. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração sob pressão reduzida e secos com ar a 60°C, obtendo-se 191g (81%) do composto título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 7,19-7,24 (1H, m), 7,42-5,56 (6H, m), 7,74 (1H, dt), 8,19 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,58-8,61 (1H, m).

MS: MH<sup>+</sup> 327, 329

De entre os Exemplos anteriores os compostos particularmente preferidos incluem 3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-

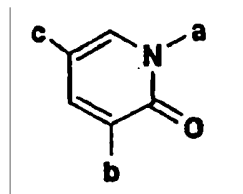


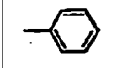

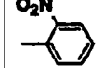
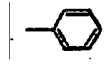

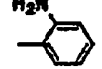
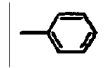

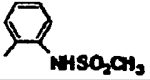


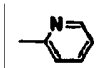

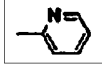
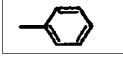

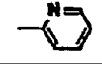
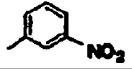

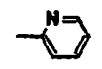
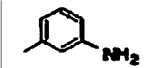

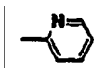


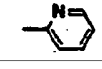
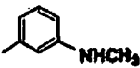

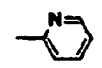
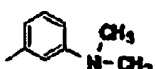

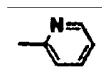
5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonil-fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridine-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetoximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridine-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-fenil-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-Difenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-Aril)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-on, 3-(2-metoxicarbonil fenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-

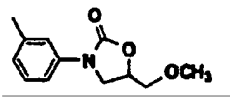


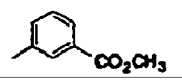


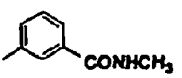


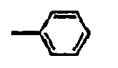


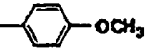


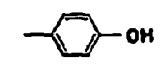


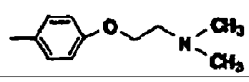


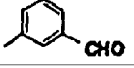


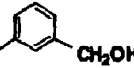


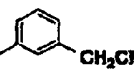





piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(4-metoksi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aril)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-


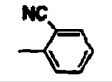
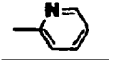
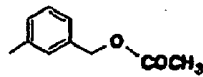
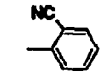
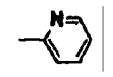
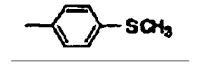
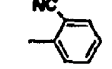
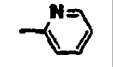
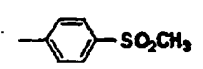
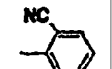
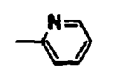
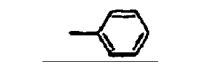
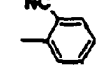
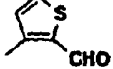
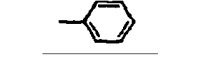
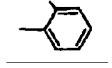
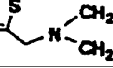
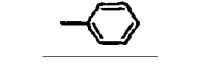
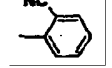
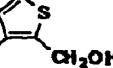
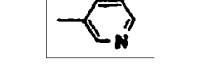
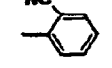
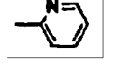
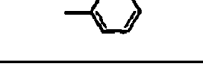
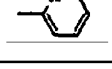
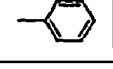
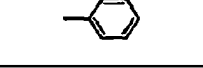
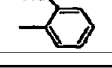
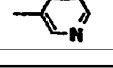
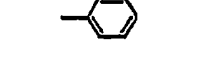
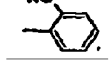
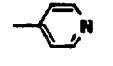
clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-thiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-aminotoluen-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-dimetilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-piperidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-pirrolidinoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-diisoproilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-4-piperidinobutil-1-oxifenil]-5-

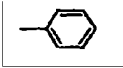
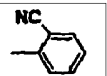
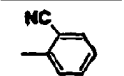




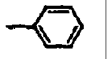
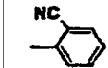

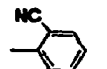

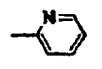
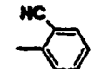
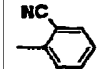
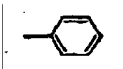

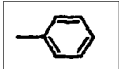
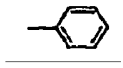

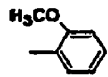
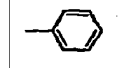
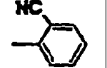
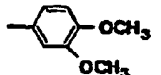




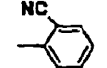
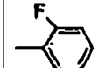


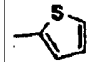
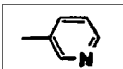
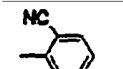
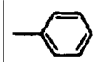
(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-thiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoxopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-bromopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morforinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidiloxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-{3-[1-meanilsufonilpiperidin-4-il-oxi]fenil}-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-nitrotoluen-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; e 3-[2-etoxicarbonilviniltiofen-3-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona.



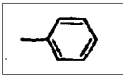


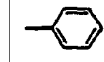


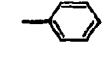

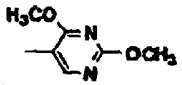
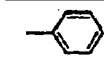

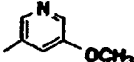
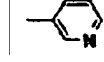

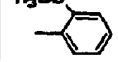
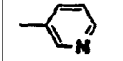

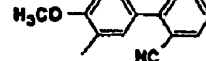
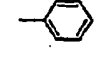


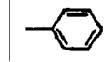


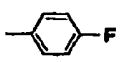


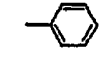


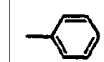
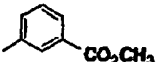

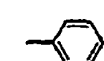
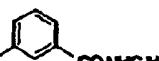

Exemplo	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			

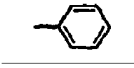

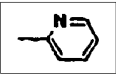
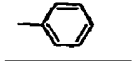
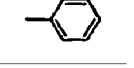
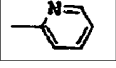
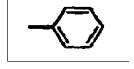

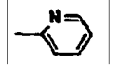
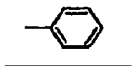
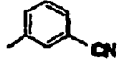
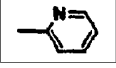
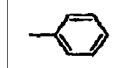
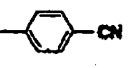
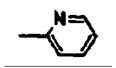
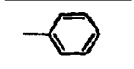
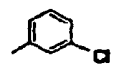
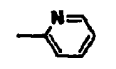
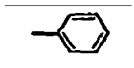
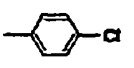
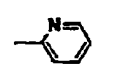
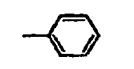

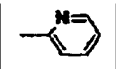
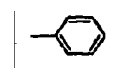
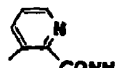
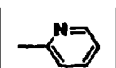
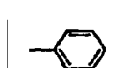
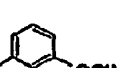
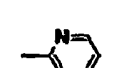
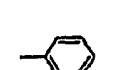
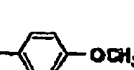
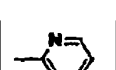


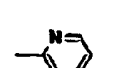
Exemplo	a	b	c
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

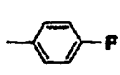
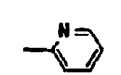
Exemplo	a	b	c
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
32			
33			
34			
35			

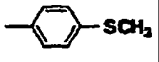


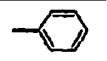
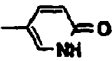
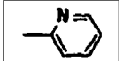
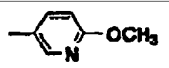

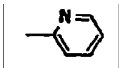


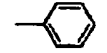
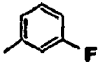



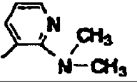




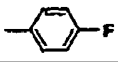


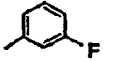

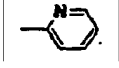
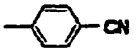


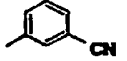


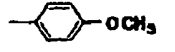
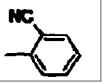
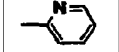
Exemplo	a	b	c
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			

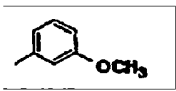
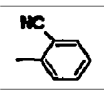
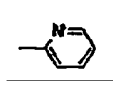


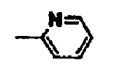
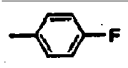

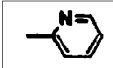
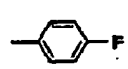

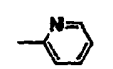
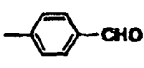
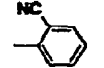
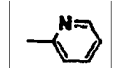
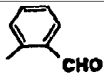
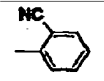
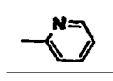
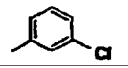
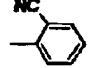
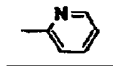
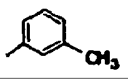
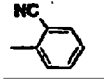

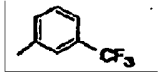
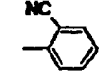
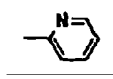

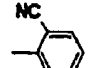
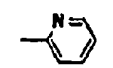
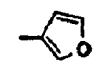
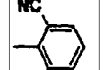
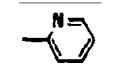
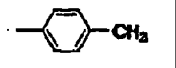
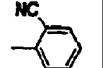
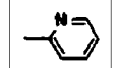


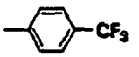

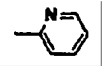
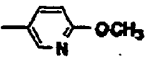

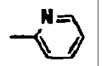


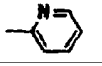


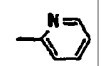
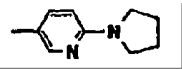

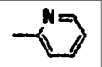
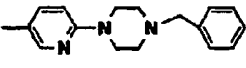

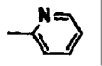
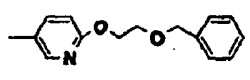

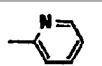
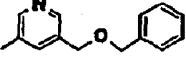

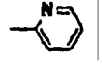
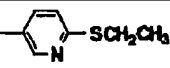

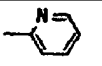


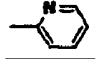
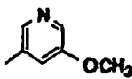

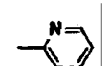
Exemplo	a	b	c
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

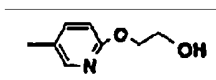

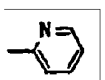
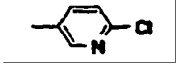

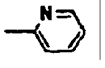
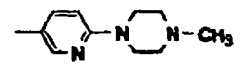

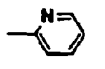
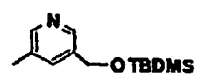

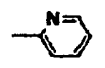
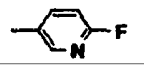

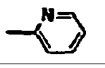
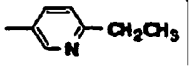

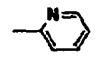


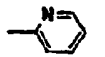
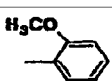

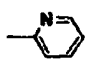
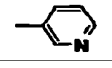

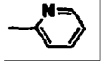
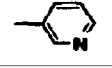

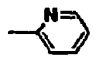
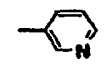
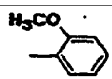
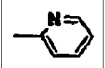
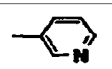
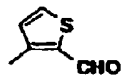
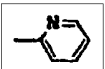
Exemplo	a	b	c
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			


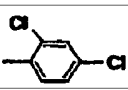








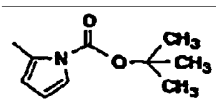


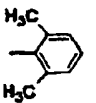


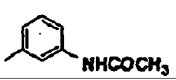











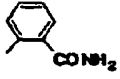




Exemplo	a	b	c
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			

Exemplo	a	b	c
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			

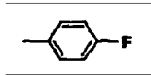


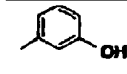


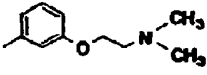


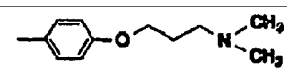


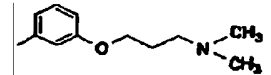



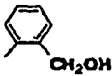

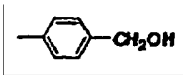


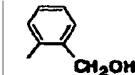


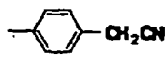


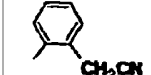


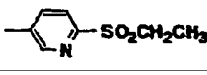


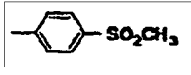


Exemplo	a	b	c
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			


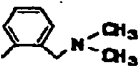
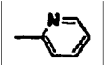
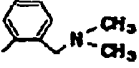

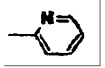
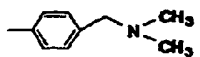

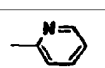


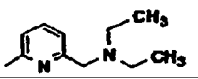


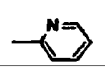





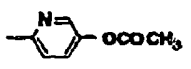


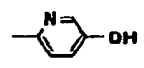


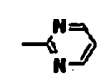

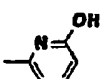
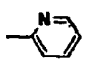
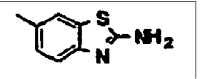

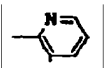


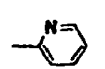
Exemplo	a	b	c
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			

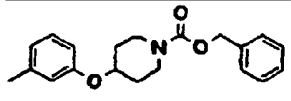

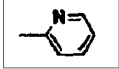

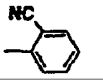


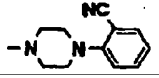




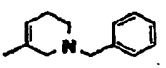
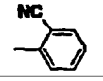
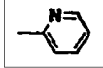


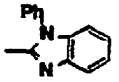

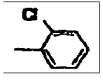
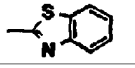

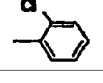
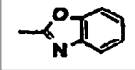


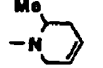

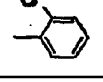


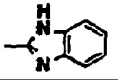


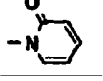
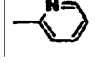
Exemplo	a	b	c
119			
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			

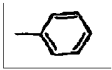
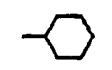
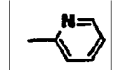
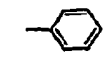
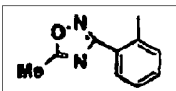
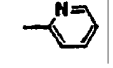
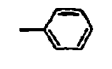

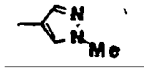
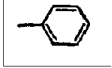

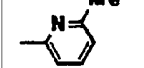
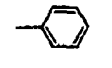

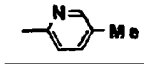
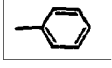

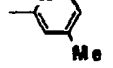
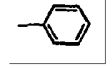


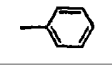

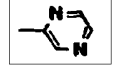
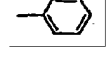

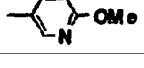
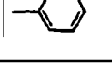


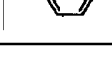

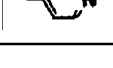
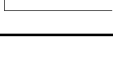


Exemplo	a	b	c
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			

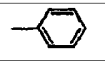

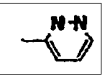
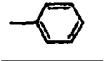

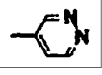
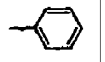

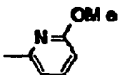
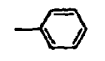


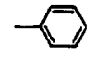


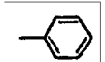




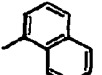


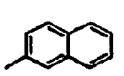
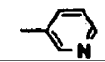

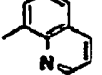
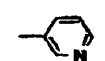

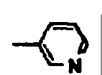
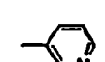

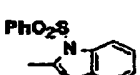
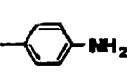






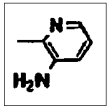


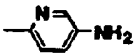
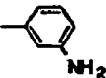

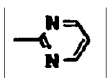


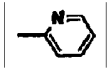

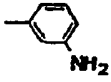
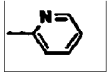

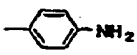
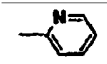
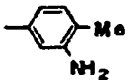

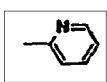


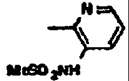

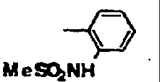
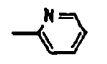

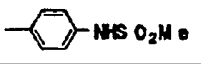
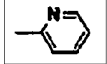

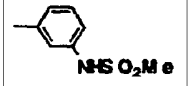
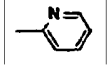
Exemplo	a	b	c
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			

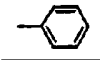
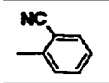
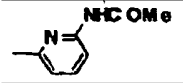
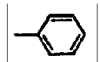
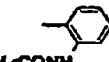
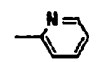
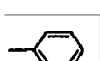
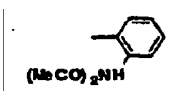
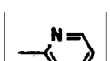
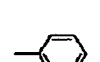
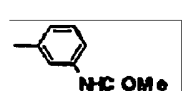
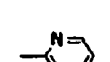

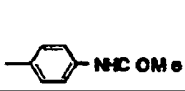
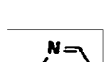

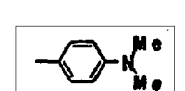


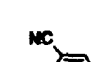
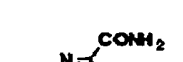


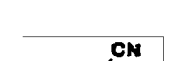



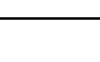
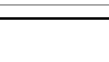
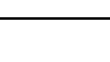
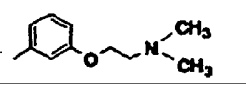
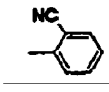
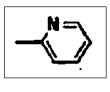
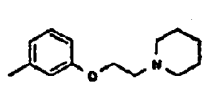
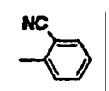
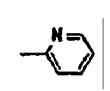
Exemplo	a	b	c
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			
171			

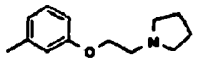

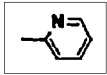
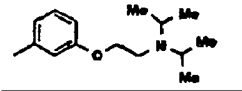
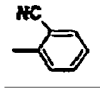
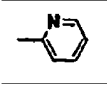
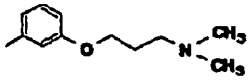

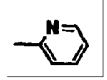
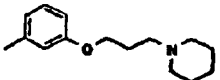

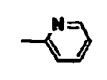
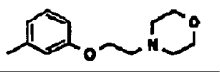
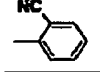
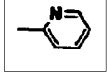
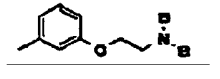
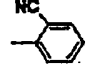
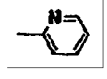

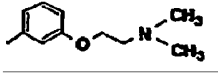
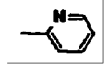
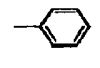
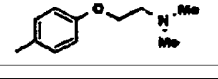
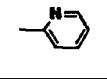
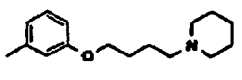
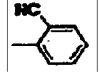

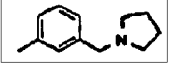

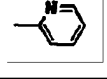
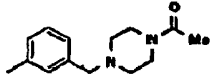
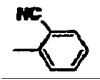
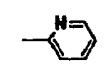
Exemplo	a	b	c
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			

Exemplo	a	b	c
192			
193			
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			

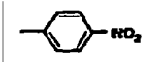
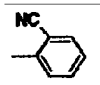
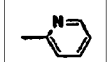







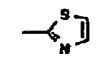






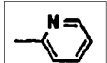







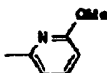
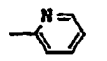
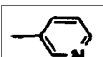
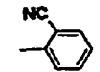


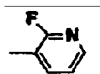
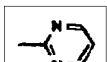

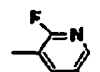

Exemplo	a	b	c
204			
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			




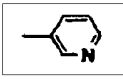


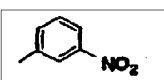














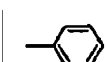














Exemplo	a	b	c
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			
226			
227			
228			

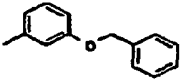
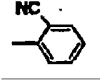
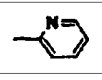
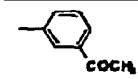
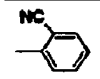
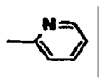
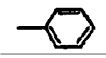
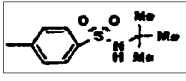
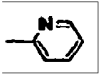
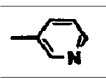
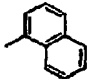
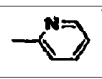
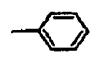
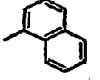
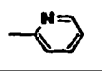
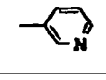
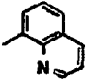
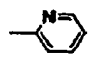
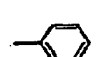
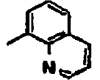
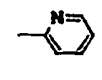
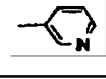
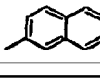
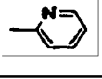
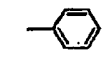
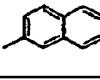
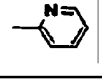
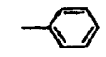
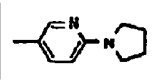
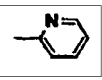
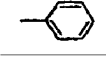
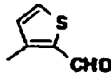
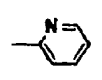
Exemplo	a	b	c
229			
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			


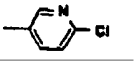
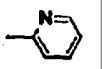

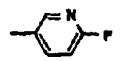
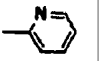

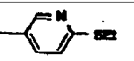
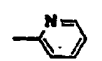
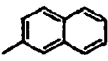
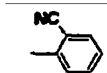
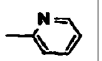
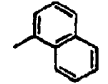
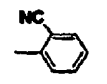
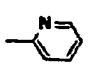
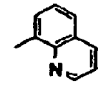
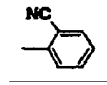
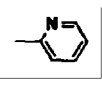

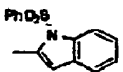
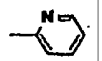

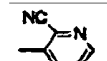
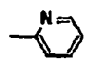

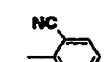
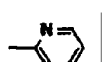

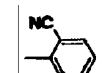
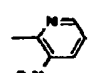

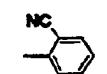
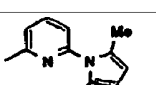

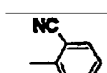
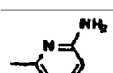
Exemplo	a	b	c
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			



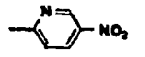





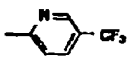


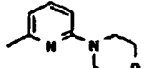


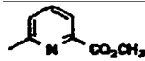


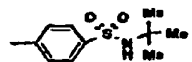

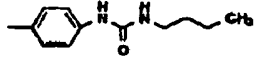



















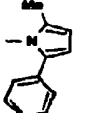


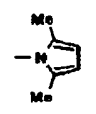
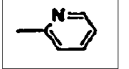
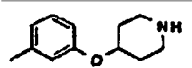

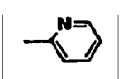
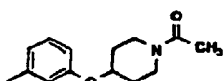


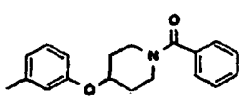
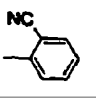

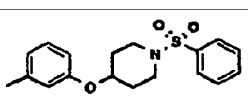
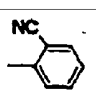
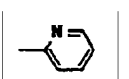
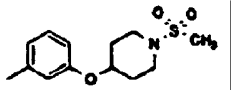


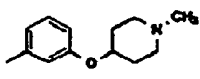


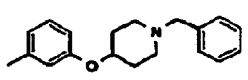



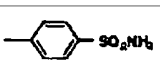
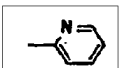
Exemplo	a	b	c
252			
253			
254			
255			
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			

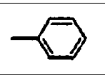

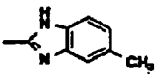
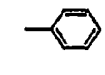

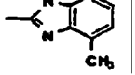
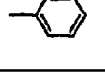

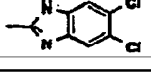
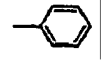
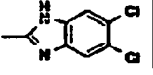

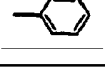
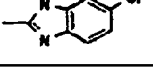

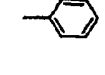
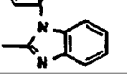

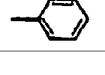
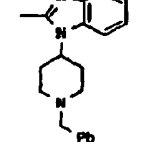

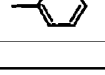

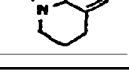
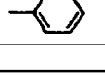
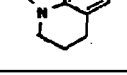

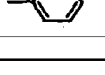
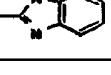

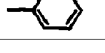

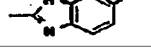
Exemplo	a	b	c
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			
273			
274			
275			

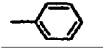

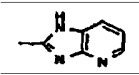
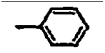
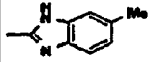
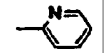
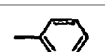
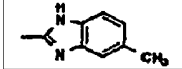

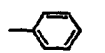

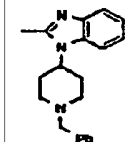
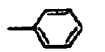

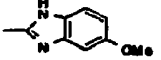
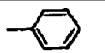

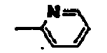
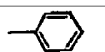
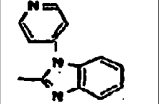
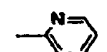
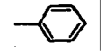

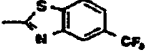
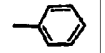
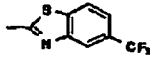
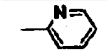
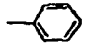
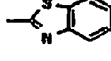
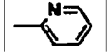
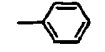
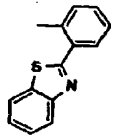
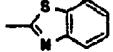
Exemplo	a	b	c
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			
286			

Exemplo	a	b	c
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			

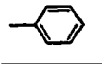
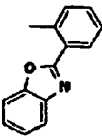
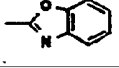
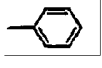
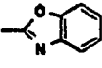
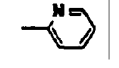
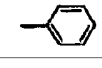
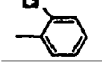
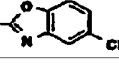
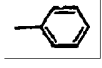
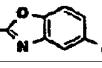
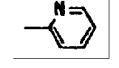
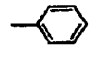
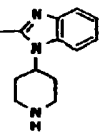
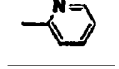
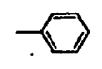
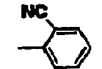
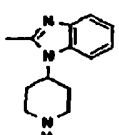
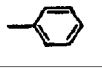
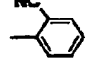
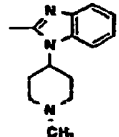
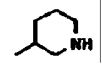
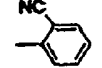
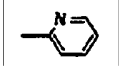
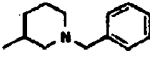
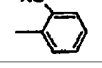
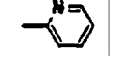
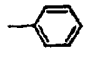
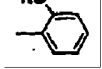
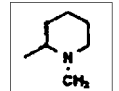
Exemplo	a	b	c
299			
300			
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			

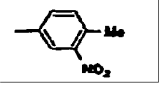
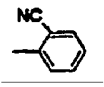


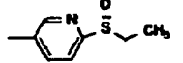


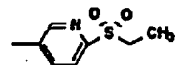


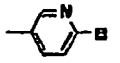


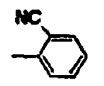
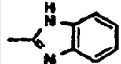




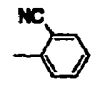
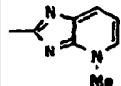

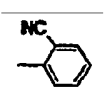
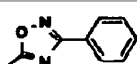

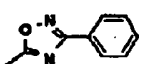



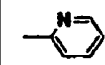

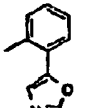

Exemplo	a	b	c
326			
327			
328			
330			
333			
334			
337			
338			
341			
342			
343			

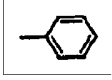
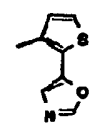
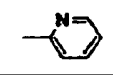
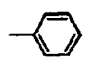
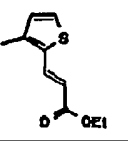
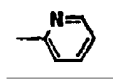
Exemplo	a	b	c
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			
358			
359			
360			
361			

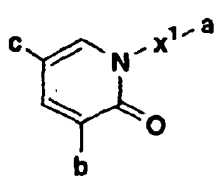
Exemplo	a	b	c
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			
372			

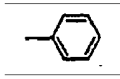

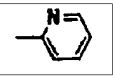
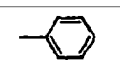

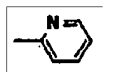
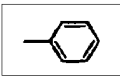

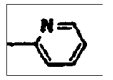

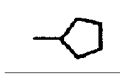

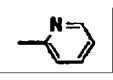
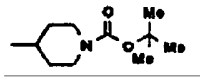

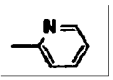
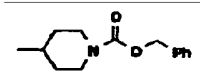

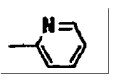


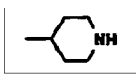


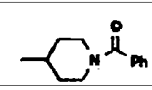
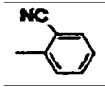

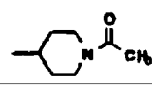
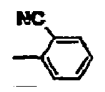

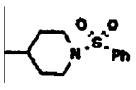


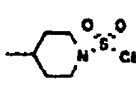


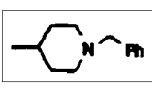
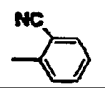

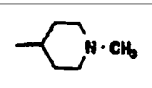
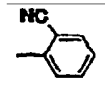

Exemplo	a	b	c
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			

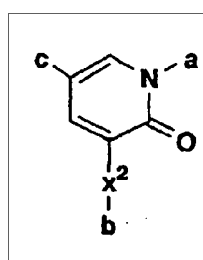
Exemplo	a	b	c
381			
383-A)			
383-B)			
384			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			







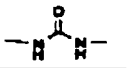
Exemplo	a	b	c
393			
398			

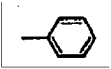
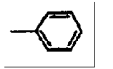
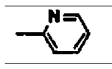

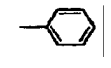
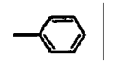
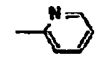

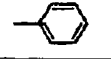
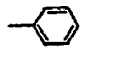
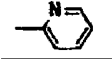

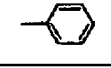
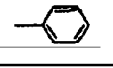
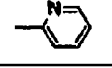

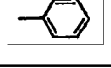
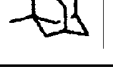
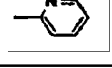

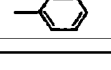
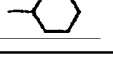
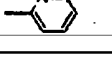
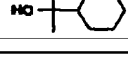
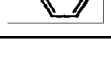
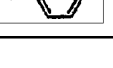


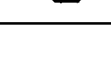
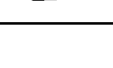
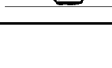
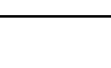
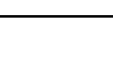
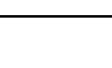

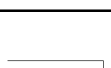
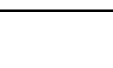
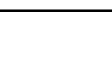


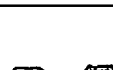
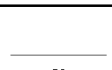











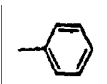
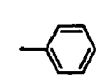
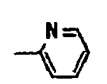
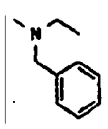
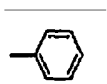
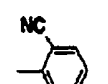
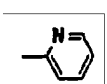

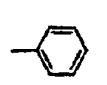
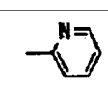
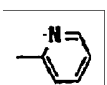

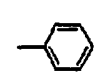
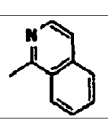
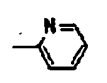

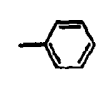
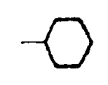
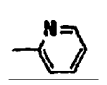

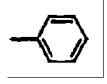

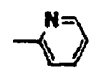

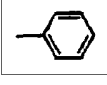
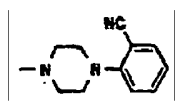
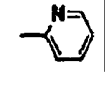

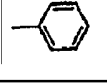
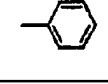
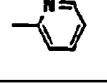
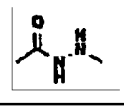
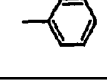
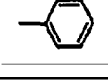
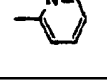

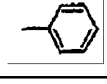
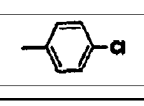
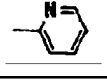

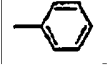
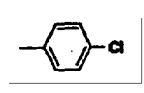
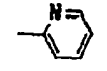

Exemplo	a	b	c	x <sup>1</sup>
31				-CH <sub>2</sub> -
158				-CH <sub>2</sub> OL <sub>2</sub> -
316				
317				-CH <sub>2</sub> -
318				-CH <sub>2</sub> -
319				-CH <sub>2</sub> -

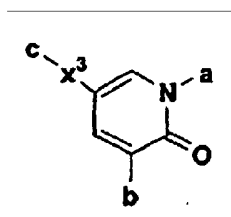
Exemplo	a	b	c	x <sup>1</sup>
329				-CH <sub>2</sub> -
331				-CH <sub>2</sub> -
332				-CH <sub>2</sub> -
335				-CH <sub>2</sub> -
336				-CH <sub>2</sub> -
339				-CH <sub>2</sub> -
340				-CH <sub>2</sub> -



















Exemplos	a	b	c	x <sub>2</sub>
161				-CSC-
168				

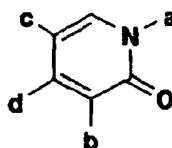
Exemplos	a	b	c	x2
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				-S-
223				
306				
310				
311				
312				

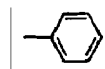


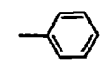


Exemplos	a	b	c	x2
314				
321				
322				
323				
344				
346				
347				
348				
349				
382-A				
382-B				



Exemplo	a	b	c	x <sup>3</sup>
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				-S-

Exemplo	a	b	c	x3
394				
395				
396				
397				



Exemplo	a	b	c	d
167				CH <sub>3</sub> -
305				CH <sub>3</sub> -

### Exemplo de Teste 1

A acção supressora dos compostos do presente invento no influxo de cálcio nas células nervosas induzido pelo AMPA foi investigada utilizando o sistema de cultura primária de células nervosas do córtex cerebral de embrião de ratas.

#### Condições de Cultura:

O córtex cerebral foi cortado do cérebro das ratas com gestação de 18 dias e tratado com tripsina e Dnase para dispersar as células. As células foram flutuadas por MEM



contendo 10% de soro, disseminadas num frasco de cultura e os astrocitos foram proliferados. Os astrocitos foram re-dispersos pela tripsina e disseminados numa placa de 96 poços. Após incubação durante uma semana, foi confirmado que os astrócitos cobriam todo o fundo e posteriormente as células nervosas do córtex cerebral que foram dispersas pelo método supra foram depois, disseminadas. Após incubação durante 24 horas, o meio mudou, a incubação foi realizada durante uma semana e, após isso, o meio mudou para o que continha 1  $\mu\text{M}$  de MK-801. Foram utilizadas as células nervosas que foram incubadas não menos do que 8 a 10 dias.

#### Acção Supressora do Influxo de Cálcio nas Células Nervosas Induzidas pelo AMPA

O influxo de cálcio nas células foi medido utilizando Fura2-AM que era um corante sensível a cálcio. Foi tratado num meio contendo Fura2-AM durante 1 hora, incorporado nas células, alterado para uma solução Tyrode contendo 1  $\mu\text{M}$  de MK-801 e a estimulação foi realizada utilizando 1  $\mu\text{M}$  de AMPA. A alteração na quantidade de cálcio disseminada para as células foi medida como a alteração na intensidade fluorescente no comprimento de onda de excitação de 340/380 nm. O efeito do composto teste foi avaliado utilizando a reacção que resultou no AMPA adicionado numa solução Tyrode não contendo composto para controlo. Os resultados são apresentados nas Tabelas 1 a 3.

GYKI 52446 (Le Paillet, et al., Brain Res., 571, 115, 1992) foi utilizado como o composto de controlo. O  $\text{IC}_{50}$  de GYKI 52466 era de 9,02  $\mu\text{M}$ .

#### Exemplo de Teste 2

##### Acção anti-convulsante induzida pelo AMPA

Um composto teste foi suspenso numa solução de metil celulose a 0,5% ou em óleo de sésamo e foi oralmente administrado (25 mg/kg) a ratinhos macho da espécie ddy. Após 30 minutos ou 1 hora da administração oral, o AMPA foi continuamente injectado (2 nmole/5  $\mu\text{l}$ /minuto/ratinho) no ventrículo lateral para induzir as convulsões. O efeito foi avaliado através de uma acção estendida no tempo até a convulsão ocorrer por uma injeção contínua de AMPA

## Resultados

O composto representado pela fórmula (I) supra de acordo com o presente invento apresentou uma excelente acção anti-convulsante. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 4, 7, 9, 12, 16, 32, 41, 47, 57, 61, 76, 78, 91, 126, 128, 137, 139, 164, 199, 261, 262, 264, 270 e 298 apresentaram uma significativa acção anti-convulsante.

### Exemplo de Teste 3

#### Modelo de oclusão das artérias do mesencéfalo

A utilidade do composto que diz respeito ao presente invento no auxílio do estado de acidente cerebral vascular agudo foi confirmada pelo teste adiante. Nomeadamente, o fluxo sanguíneo cerebral das artérias do mesencéfalo foi bloqueado pela inserção de uma sutura em fio de nylon com a especificação 4-0 cuja extremidade foi estralçada com chama, por 17 mm do ramo da artéria carótida interna, através da artéria carótida interna a partir da artéria carótida externa de uma ratazana macho tipo Sprange Dawley, e foi preparado infarte cerebral (Zea Longa et al., Storke 20:84-91, 1989). A dimensão do infarte cerebral foi avaliada preparando a porção de intersecção do cérebro possuindo a espessura de 2 mm e medindo a área de uma porção que não tinha sido manchada por coloração TTC. O efeito da substância testada foi realizado neste modelo comparando a dimensão do ninho do infarte entre um grupo tratado com um solvente e um grupo tratado com a substância testada.

Como resultado, o composto que diz respeito ao presente invento revelou um excelente efeito como agente terapêutico para o estado de acidente cerebral vascular agudo.

### Exemplo de Teste 4

#### Efeito antimetanfetamina

(S)-(+)-N,a-dimetilfenetilamina (doravante referida como "metanfetamina") foi administrada por injeção intraperitoneal numa ratazana ou rato ao qual o composto

testado era administrado, e a quantidade de movimento activo foi medida utilizando um aparelho de medição de movimento activo (SCANET SV-10; fabricado por TOYO Sangyo Co., Ltd). A actividade à medida que o agente terapêutico da esquizofrenia era avaliado utilizando o controlo de efeito hiperdinâmico do movimento activo provocado pela metanfetamina como um índice (K.E. Vanover, *Psychopharmacology* 136: 123-131, 1998). O efeito da substância testada foi confirmado pelo efeito de controlo de uma quantidade de acentuação de movimento activo em comparação com o grupo ao qual foi administrado um solvente.

Como resultado, o composto que diz respeito ao presente invento revelou um excelente efeito metanfetamina.

#### Exemplo Teste 5

##### Modelo de rigidez do deslocamento intercaruncular do músculo provocativo

Um modelo animal no qual a miotonia de anteroposterior dos membros foi provocada por gelar electricamente entre o cumulus superior e o cumulus inferior de uma ratazana. O efeito de miorelaxação foi avaliado com base no efeito de controlo do aumento da descarga muscular que é gerada quando os membros posteriores neste modelo se movem para trás e para a frente. O efeito da substância testada foi confirmado pela quantidade de mudanças de descarga muscular antes de administração da substância testada e quantidade de descarga muscular após administrá-la.

O composto que diz respeito ao presente invento revelou um excelente efeito de miorelaxação.

#### Exemplo Teste 6

##### Teste luz escuridão

É colocado um rato numa caixa escura que é composta por uma caixa com luz e outra escura que estão ligadas através de um túnel, e os itens abaixo foram registados relativos ao comportamento do rato durante 5 minutos após isso.

1. Tempo para permanecer na caixas de luz e escura.

2. Vezes que o rato foi e voltou entre a caixa com luz e caixa escura.
3. Vezes que o rato se deslocou até à entrada da caixa com luz.

O efeito anti-ansiedade do composto testado foi detectado como o alongamento do tempo permanecendo nas caixas com luz e escura, o aumento de tempo no qual o rato ia e voltava entre a caixa com luz e caixa escura, e o aumento no número de vezes que o rato se deslocava até à entrada da caixa com luz, para o grupo administrado com um solvente (Hascoet M., Bourin M., Pharm. Biochem. Behav. 60: 645-653, 1998).

De acordo com o presente teste, foi confirmado que o composto que diz respeito ao presente invento possui um excelente efeito anti-ansiedade.

#### Exemplo Teste 7

##### Modelo de destruição de nigroestriação 6-hidroxi-dopamina-indutiva

10 mg/kg de L-di-hidroxi-fenilalanina (L-DOPA) (duas vezes por dia) foram administradas todos os dias no abdómen de uma ratazana que um lado de neurócito nigra foi destruído injectando 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) na nigra, deste modo o foi provocado o aumento de movimento rotacional para o lado oposto da encefalopatia (C. Marin et al, Synapse 36(4):267-274, 2000). Após o solvente ou o composto testado ser administrado à ratazana, foi estudada a influência no movimento rotacional provocado. O composto testado atrasava o tempo até o movimento rotacional primitivo apresentar o valor máximo após administração com L-DOPA, e aumentava o tempo em que apresentava rotação que é metade ou mais do número rotacional máximo.

#### Exemplo Teste 8

##### Método de torção por ácido acético

O estado de angústia debaixo do qual a metade inferior do corpo das ratazanas era torcido, o seu abdómen era danificado e as suas pernas traseiras foram estendidas foi

provocado injectando solução salina de ácido acético a 0,6% no abdómen das ratazanas. Após o composto testado e do solvente serem administrados, a solução salina de ácido acético era injectado no abdómen, e o efeito analgésico era avaliado comparando as vezes destas acção anormais dentro de um tempo de observação (5 a 15 minutos após a administração de ácido acético) que ocorre após a administração (Basic Pharmacology Experiment, editado por Kazuhiko Kubota, pp. 45-47, Nankoh-do).

Como resultado, pode ser confirmado que o composto que diz respeito ao presente invento controla significativamente o número de vezes das acções anormais e possui um excelente efeito analgésico.

#### Exemplo Teste 9

##### Modelo de vômito induzido por cisplatina

Um cateter para venóclise foi enterrado num furão, e o animal foi recuperado pós-operativamente. Posteriormente, a reacção de vômito foi provocada injectando 10 mg/kg de cis-diaminadictloroplatina (cisplatina) (A. Fink-Jensen et al., Neuroscience Letters 137: 173-177, 1992). A cisplatina (10 mg/kg) foi injectada no furão que foi preliminarmente tratado com o composto teste ou o solvente, depois o furão foi colocado numa jaula de observação, e foram medidos o tempo (tempo latente) e o número de vezes até a contracção rítmica do abdómen (definida como vômito) ocorrer durante o período de observação de 240 minutos.

Como resultado, o composto que diz respeito ao presente invento reduziu significativamente o número de vômitos.

#### Exemplo Teste 10

##### Modelo experimental de encefalomielite auto-imune

Ratazanas fêmea Lewis (205 ± 10 g) obtidas de Charles River, Kent UK, foram alojadas aos pares sob ambiente em condições controladas (6:00a.m.-6:00p.m. ciclo luz/escuridão; 22-24°C; 45-55% humidade) e deixadas com livre acesso a alimentos e água. Os grupos experimentais consistiam em 9-12 animais. A ratazanas eram imunizadas em cada pata traseira

com 20-50  $\mu$ l de inoculo contendo 50  $\mu$ g de proteina b3sica de mielina de porquinho-da-3ndia (MBP; concentra3o final 2 mg/ml), emulsionada em adjuvante completo de Freund (CFA; Sigma, UK) contendo Mycobacterium tuberculosis H37Ra (concentra3o final 5,5 mg/l; Difco Laboratories, UK). Os animais foram pesados e monitorados diariamente e as doen3as cl3nicas classificavam-se como (0) sem sintomas cl3nicos; (1) cauda fl3cida e perda de peso; (2) hipotonia dos membros posteriores com mais perda de peso; (3) paralisia completa dos membros posteriores; (4) paraplegia e (5) morte. Al3m disso, foram atribu3das classifica3es interm3dias a animais que apresentavam uma perda de tonicidade na metade distal da cauda (classifica3o = 0,5), paralisia de um membro posterior (classifica3o = 2,5) ou paralisia completa dos membros posteriores com debilidade nos membros anteriores (classifica3o = 3,5). Durante o per3odo de administra3o do composto (10-16 dias ap3s imuniza3o; dpi) os animais foram classificados 15h ap3s inje3o do ve3culo ou composto para evitar quaisquer efeitos agudos do tratamento na classifica3o da doen3a. Os compostos foram dissolvidos/suspendidos em metilcelulose a 0,5% utilizando um homogeneizador port3til Polytron (PT1200; 2 min). As ratazanas foram administradas p.o. com ve3culo metilcelulose (2,5 ml/kg) ou composto a 5, 10 e 20 mg/kg. Resultados: o composto do invento 3 melhorado em rela3o 3 encefalomielite auto-imine experimental. Os compostos dos Exemplos 7, 32, 76, 139, 164, 261, 262 e 264 proporcionam, por exemplo, um efeito superior em rela3o ao grupo administrado com ve3culo.

Tabela 1

Exemplo	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Exemplo	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Exemplo	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0,8	42	0,2	92	0,05
2	1,8	43	0,5	93	1,9
3	0,3	44	0,3	94	1,5
4	0,1	45	0,2	95	0,3
5	0,6	46	0,4	96	0,06
6	9,3	47	0,6	97	0,4
7	0,1	48	0,04	98	0,6
8	0,1	49	0,2	99	0,1
9	0,03	52	1,1	100	0,4
10	0,05	55	0,8	101	0,2

Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)
11	0,06	56	3,2	102	0,02
12	0,1	57	0,2	103	0,03
13	0,2	58	0,1	104	0,2
14	0,1	60	1,7	105	0,03
15	0,05	61	0,2	106	0,07
16	0,1	62	3,1	107	0,07
17	0,7	63	1,1	108	0,03
18	0,02	64	2,8	109	0,01
19	0,08	65	0,6	110	2,0
20	0,04	66	2,4	111	0,4
21	0,03	67	6,5	112	0,6
22	0,06	69	0,9	113	1,2
23	0,2	70	3,1	114	0,6
24	0,2	71	0,05	115	0,06
25	0,03	72	0,7	116	0,2
26	0,02	73	1,2	117	0,4
27	0,05	74	0,2	118	0,1
28	0,2	76	0,1	119	1,7
29	0,1	77	0,02	120	0,2
30	0,04	78	1,4	121	0,6
31	0,1	79	2,6	123	0,2
32	0,1	80	0,3	124	0,7
33	0,7	81	2,7	126	0,3
34	3,7	82	0,8	127	0,4
35	3,1	84	0,9	128	0,07
36	1,1	86	1,9	129	2,6
37	0,7	87	1,2	130	0,9
38	6,3	88	0,3	131	3,7
39	0,3	90	0,7	132	3,1
41	0,08	91	0,05	133	0,3

Tabela 2

Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)
135	0,04	199	0,7	251	0,9
137	0,05	200	2,0	252	0,3
139	0,3	201	0,2	253	4,7
140	6,6	202	0,7	255	0,5
141	0,7	204	1,6	256	1,2
142	2,2	206	0,5	257	3,7

Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (µM)
143	0,1	209	7,0	259	2,0
144	0,01	210	5,2	260	2,7
146	0,2	211	3,6	261	0,08
147	1,6	215	0,1	262	0,3
148	0,8	216	2,4	263	1,0
149	0,1	217	1,3	264	0,05
150	0,3	218	0,1	265	0,7
151	0,3	219	3,7	266	0,1 -
152	4,0	220	0,6	267	1,0
154	5,0	221	7,1	268	4,2
157	0,5	222	0,2	269	1,9
159	1,6	226	9,5	270	0,14
163	8,2	227	1,8	272	3,3
164	0,08	228	2,7	275	6,1
165	0,4	229	4,2	276	1,9
166	0,3	230	4,0	277	0,6
171	2,3	232	4,3	278	2,8
173	4,2	234	0,9	279	3,7
174	3,3	235	4,4	280	1,3
176	5,4	236	0,6	282	9,0
178	2,0	237	1,5	284	2,8
180	0,5	238	0,6	285	7,2
182	6,0	239	0,3	286	0,3
184	2,3	240	0,1	287	5,6
185	1,7	241	0,4	288	1,2
187	6,1	242	0,5	290	0,2
188	8,5	243	1,2	291	0,14
190	0,6	244	1,8	292	3,3
192	1,1	245	1,2	293	3,3
193	0,4	246	1,1	294	0,6
195	0,2	247	3,6	297	4,2
196	0,3	248	3,4	298	0,3
197	2,9	249	0,3	299	4,4
198	0,3	250	0,9	300	0,3



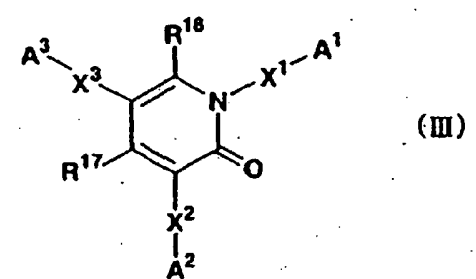
Tabela 3

Exemplo	IC <sub>50</sub> (μM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (μM)	Exemplo	IC <sub>50</sub> (μM)
302	0.3	334	0.6	367	0.6
303	0.9	337	0.7	371	0.6
307	2.0	338	0.4	379-B	6.4
308	1.6	341	0.2	381	0.4
309	4.1	342	1.3	382-B	2.3
313	5.9	342	3.2	385	1.1
314	4.6	344	4.7	386	3.5
315	0.08	346	3.7	387	7.0
316	2.1	351	3.3	388	2.9
317	0.6	352	1.6	390	1.0
318	3.1	354	1.5	391	0.1
319	2.0	355	0.2	392	0.1
320	2.3	356	2.1	393	0.3
321	4.0	358	1.4	394	1.4
326	0.9	359	2.3	395	0.9
327	8.0	360	3.1	398	0.2
330	0.4	362	3.7		
333	0.3	365	2.7		

Lisboa, 2009-04-13

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um seu sal ou hidrato, que é representado pela fórmula:



em que cada  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$  indica uma ligação simples;  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um indica um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , grupo cicloalcenilo  $C_{3-8}$ , grupo heterocíclico não aromático com 5 a 14 membros, grupo hidrocarbocíclico aromático  $C_{6-14}$  ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros, opcionalmente substituídos; e  $R^{17}$  e  $R^{18}$  são iguais ou diferentes entre si e cada um indica átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

em que cada  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do seguinte grupo substituinte b,

consistindo o grupo substituinte b em (1) grupo hidroxil, (2) um átomo de halogéneo, (3) grupo nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , ou um grupo alcinilo  $C_{2-6}$  que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxil, grupo nitrilo, um átomo de halogéneo, um grupo alquilamino  $C_{1-6}$ , um grupo di-(alquil  $C_{1-6}$ )amino, um grupo alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo di(alcenilamino  $C_{2-6}$ ), um grupo alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo di(alcinilamino  $C_{2-6}$ ), um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -N-alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N-alcenil  $C_{2-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo aralquiloxi, um grupo TBDMS oxi, um grupo alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , um grupo alquilcarboniloxi  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilcarboniloxi  $C_{2-6}$ , um grupo alcinilcarboniloxi  $C_{2-6}$ , um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilo, um grupo N-alcenil  $C_{2-6}$ -carbamoilo e um grupo N-alcinil  $C_{1-6}$ -carbamoilo, (6) um grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , um grupo alceniloxi  $C_{2-6}$  ou um grupo alciniloxi  $C_{2-6}$  que pode estar

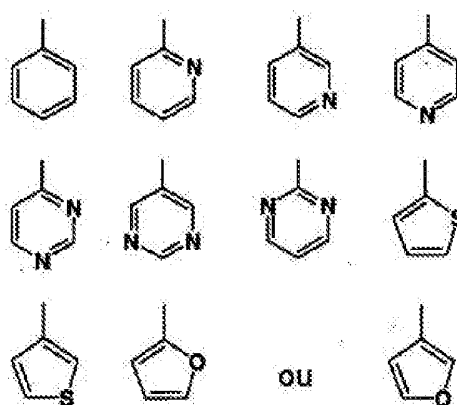
opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo alquilamino  $C_{1-6}$ , um grupo aralquiloxi e grupo hidroxil, (7) um grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , um grupo alceniltio  $C_{2-6}$  ou um grupo alciniltio  $C_{2-6}$  que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em um grupo hidroxil, grupo nitrilo, um átomo de halogéneo, um grupo alquilamino  $C_{1-6}$ , um grupo aralquiloxi, um grupo TBDMS oxi, um grupo alquilsulfonilamino  $C_{1-6}$ , um grupo alquilcarboniloxi  $C_{1-6}$  e um grupo alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , (8) um grupo carbonilo substituído com um grupo seleccionado a partir do grupo que consiste num grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo amino, um grupo alquilamino  $C_{1-6}$ , um grupo di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, um grupo alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo di(alcenil  $C_{2-6}$ )amino, um grupo alcinilamino  $C_{2-6}$ , um grupo di(alcinil  $C_{2-6}$ )amino, um grupo N-alquil  $C_{1-6}$ -N-alcenilamino  $C_{2-6}$ , um grupo N-alquil $C_{1-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$  e um grupo N-alcenil  $C_{2-6}$ -N-alcinilamino  $C_{2-6}$ , (9) grupo amino que pode estar opcionalmente substituído com um ou dois grupos seleccionados a partir do grupo que consiste num grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilo  $C_{2-6}$ , um grupo alcinilo  $C_{2-6}$ , um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilsulfonilo  $C_{2-6}$ , um grupo alcinilsulfonilo  $C_{2-6}$ , um grupo alquilcarbonilo  $C_{1-6}$ , um grupo alcenilcarbonilo  $C_{2-6}$  e um grupo alcinilcarbonilo  $C_{2-6}$ , (10) um grupo alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , (11) um grupo alcenilsulfonilo  $C_{2-6}$ , (12) um grupo alcinilsulfonilo  $C_{2-6}$ , (13) um grupo alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , (14) um grupo alcenilsulfinilo  $C_{2-6}$ , (15) um grupo alcinilsulfinilo  $C_{2-6}$ , (16) um grupo formilo, (17) um grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  ou um grupo cicloalcenilo  $C_{3-8}$  que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo que consiste em grupo hidroxil, um átomo de halogéneo, um grupo nitrilo, um grupo alquilo  $C_{1-6}$ , um grupo alquiloxi  $C_{1-6}$ , um grupo alquiloxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  e um grupo aralquilo.

**2.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que pelo menos um de  $A^1$ ,  $A^2$ , e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um é cicloalquilo  $C_{3-8}$  ou heteroanel não aromático com 5 a 14 membros, opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados a partir do substituinte b tal como definido na reivindicação 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que pelo menos um de  $A^1$ ,  $A^2$ , e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada é anel hidrocarboneto aromático  $C_{6-14}$  ou um heteroanel aromático com 5 a 14 membros, opcionalmente substituídos com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b tal como definido na reivindicação 1.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um representa grupo fenilo, grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo furilo, grupo naftilo, grupo quinolilo, grupo iso-quinolilo, grupo indolilo, grupo benzimidazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo imidazopiridilo, grupo carbazolilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclo-hexilo, grupo ciclo-hexenilo, grupo dioxinilo, grupo adamantilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo ou grupo morfolilo, em que cada  $A^1$ ,  $A^2$ , e  $A^3$  pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b tal como definido na reivindicação 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um é um grupo representado pela fórmula:



os quais podem estar substituídos com um ou mais grupos seleccionados a partir do grupo substituinte b tal como definido na reivindicação 1.

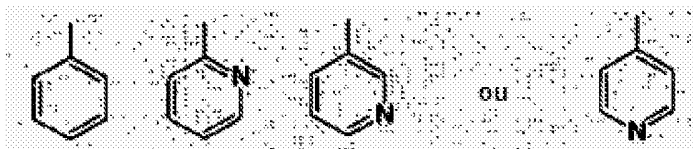
**6.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um está opcionalmente substituído com grupo hidroxilo, um átomo de halogéneo, grupo amino ou grupo nitrilo.

**7.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que os substituintes de  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um é grupo hidroxilo, um átomo de halogéneo, grupo amino ou grupo nitrilo.

**8.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $R^{17}$  e  $R^{18}$  são iguais ou diferentes entre si e cada um representa átomo de hidrogénio, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo ou grupo iso-propilo.

**9.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $R^{17}$  e  $R^{18}$  representam átomo de hidrogénio.

**10.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que  $A^1$ ,  $A^2$  e  $A^3$  são iguais ou diferentes entre si e cada um representa um grupo representado pela fórmula seguinte:



**11.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, em que o ponto de ligação do substituinte em  $A^1$ ,  $A^2$  e/ou  $A^3$  é a posição  $\alpha$  do átomo de carbono que liga ao grupo  $X^1$ ,  $X^2$  e  $X^3$ , respectivamente.

**12.** Composto de acordo com a reivindicação 1, um seu sal ou hidrato, o qual é qualquer um dos compostos seleccionados a partir de: 3-(2-cianofenil)-5-(2-metil-sulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitro-fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-

aminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonil-fenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetoximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-fenil-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-di-hidro-piridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-3-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furfuril)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-

furfuril)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, 3-(2-metoxicarbonil fenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-1-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(4-metoksi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furfuril)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropizidin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-

fluoropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofeh-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,3,6-tetra-hidropiridin-5-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-aminotoluen-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(dimetilaminoetoxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(piperidinoetoxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(pirrolidinoetoxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-



cianofenil)-1-[3-(diisopropilaminoetoxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutoxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-piridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitro-fenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 5-(2-bromopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morforinopiridin-b-il)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidiloxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin-4-il-oxi)-fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-{3-[1-(metanossufonil)piperidin-4-il-oxi]fenil}-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-nitrotoluen-4-il)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)-tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona; e 3-[(2-etoxicarbonilviniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona.

**13.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**14.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**15.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-di-hidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**16.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**17.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-di-hidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**18.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**19.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, ou um seu sal ou hidrato.

**20.** Composto de acordo com a reivindicação 1, o qual é 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-dihidropiridin-2-ona, ou um sal ou hidrato do mesmo.

**21.** Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

**22.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, que é um inibidor de um receptor de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propiónico (daqui em diante referido como "AMPA") e/ou receptor de cainato.

**23.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, que é um agente terapêutico ou preventivo para as doenças nas quais participa um receptor de AMPA ou um receptor de cainato.

**24.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21, que é um agente terapêutico ou preventivo para uma ou mais de doença de Parkinson, epilepsia, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

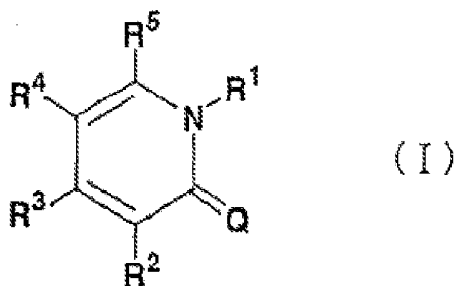
**25.** Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, um seu sal ou hidrato, no fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma ou mais de doença de Parkinson, epilepsia, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

**26.** Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, um seu sal ou hidrato, para utilização na prevenção ou tratamento de uma ou mais de doença de Parkinson, epilepsia, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

Lisboa, 2009-04-13

RESUMO**"Compostos de 1,2-di-hidropiridina, processos para a sua preparação e sua utilização"**

O presente invento proporciona um novo composto possuindo uma excelente acção inibidora do receptor AMPA e/ou acção inibidora de cainato. Um composto representado pela fórmula seguinte, um sal do mesmo ou hidratos do mesmo.



Na fórmula, Q indica NH, O ou S; e R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são iguais ou diferentes entre si e cada um indica um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ou um grupo representado pela fórmula -X-A (em que X indica uma ligação simples, um grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído etc.; e A indica um hidrocarboneto aromático C<sub>6-14</sub> opcionalmente substituído ou grupo heterocíclico aromático com 5 a 14 membros etc.)