



( I O ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92318 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D471/04 A	A61K031/47 B
A61K031/505 B	C07D417/12 B
C07D401/12 B	C07D215/48 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.15	(73) <i>Titular(es):</i> FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD. 4-7, DOSHOMACHI 3-C HOME, CHUO-KU, OSAKA JAPÃO JP
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.21 GB 8827189	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i>
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 05/95 1995.05.03	(74) <i>Mandatário(s):</i> VASCO MARQUES LEITE ARCO DA CONCEIÇÃO 3 1/AND. 1100 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO 2(1H)-QUINOLINONA, E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA QUE COMPREENDE OS MESMOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

92.318

1  
Descrição do objecto do Invento  
que

5  
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
japonesa, industrial, com sede em  
4-7 Loshomachi 3-chome, Chuo-Ku,  
Osaka-shi, Osaka 541, Japão, pre-  
tende obter em Portugal, para:  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
COMPOSTOS 2(1H)-QUINOLINONA, E DE  
10  
UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE  
COMPREENDE OS MESMOS"

15  
O presente invento refere-se a um proces-  
so para a preparação de novos compostos 2(1H)-quinolinona e  
dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20  
Mais particularmente, o presente invento  
refere-se a um processo para a preparação de novos compostos  
2(1H)-quinolinona e dos seus sais farmacêuticamente aceitá-  
veis que possuem actividades farmacológicas, de uma composi-  
ção farmacêutica que os compreende e por conseguinte, a um  
método de tratamento terapêutico.

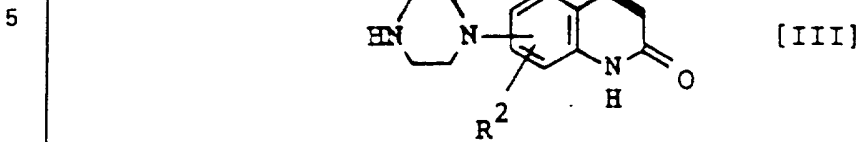
25  
Um objecto do presente invento é o de  
proporcionar os novos e úteis compostos 2(1H)-quinolinona e  
seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que possuem activi-  
dades cardiotónicas e hipotensoras e a capacidade de reduzir  
a frequência cardíaca.

30  
Um objecto adicional do presente invento  
é o de proporcionar uma composição farmacêutica que compre-  
ende, como ingredientes activos, os referidos compostos 2  
(1H)-quinolinona ou os seus sais farmacêuticamente aceitá-  
veis.

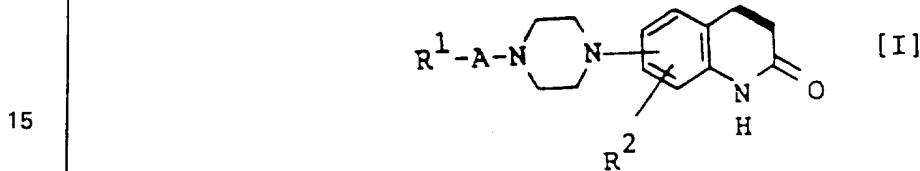
35  
Ainda um objecto do presente invento, a-  
dicional, é o de proporcionar um método para o tratamento  
terapêutico e/ou prevenção de doenças do coração e hiperten-  
são em seres humanos ou animais administrando os referidos  
compostos 2(1H)-quinolinona ou os seus sais farmacêuticamen-  
te aceitáveis, e mais particularmente o de proporcionar um

*Al*  
15. NOV. 1988

1 na qual  $R^1$  e A são cada um como se definiu atrás,  
ou do seu derivado reactivo ou de um sal do mesmo com um com-  
posto da fórmula:



10 na qual  $R^2$  e uma linha inteira forte são cada um como se de-  
finiu atrás,  
ou com o seu sal para se obter um composto da fórmula:



20 na qual  $R^1$ ,  $R^2$ , A e uma linha inteira forte são cada um como  
se definiu atrás,  
ou o seu sal.

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 Descrição do Objecto do Invento  
que

5 FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.,  
japonesa, industrial com sede em  
4-7 Loshomachi 3-chome, Chuo-Ku,  
Osaka-shi, Osaka 541, Japão, pre-  
tende obter em Portugal, para:  
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE  
COMPOSTO 2(1H)-QUINOLINONA, E DE  
UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE  
COMPREENDE OS MESMOS".

10 O presente invento refere-se a um proces-  
so para a preparação de novos compostos 2(1H)-quinolinona e  
dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

15 Mais particularmente, o presente invento  
refere-se a um processo para a preparação de novos compostos  
2(1H)-quinolinona e dos seus sais farmacêuticamente aceitá-  
veis que possuem actividades farmacológicas, de uma composi-  
ção farmacêutica que os compreende e por conseguinte, a um  
método de tratamento terapêutico.

20 Um objecto do presente invento é o de  
proporcionar os novos e íteis compostos 2(1H)-quinolinona e  
seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que possuem activi-  
dades cardiotónicas e hipotensoras e a capacidade de reduzir  
a frequência cardíaca.

25 Um objecto adicional do presente invento  
é o de proporcionar uma composição farmacêutica que compre-  
ende, como ingredientes activos, os referidos compostos 2  
(1H)-quinolinona ou os seus sais farmacêuticamente aceitá-  
veis.

30 Ainda um objecto do presente invento, a-  
dicional, é o de proporcionar um método para o tratamento  
terapêutico e/ou prevenção de doenças do coração e hiperten-  
são em seres humanos ou animais administrando os referidos  
compostos 2(1H)-quinolinona ou os seus sais farmacêuticamen-  
te aceitáveis, e mais particularmente o de proporcionar um

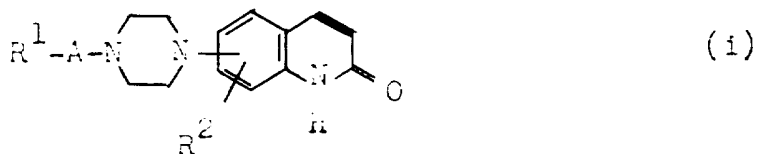
35  
BAD ORIGINAL

15 NOV 1969

1 método para o tratamento e/ou prevenção de insuficiência car-  
díaca, doença valvular mitral, fibrilação auricular, "flut-  
ter" auricular, taquicardia auricular paroxística, hiperten-  
são e semelhantes.

5 Adicionalmente espera-se que o compos-  
to objecto do presente invento seja útil como agente terapêu-  
tico e/ou preventivo de doenças circulatórias periféricas,  
arritmia, angina do peito, miocardiopatia e semelhantes.

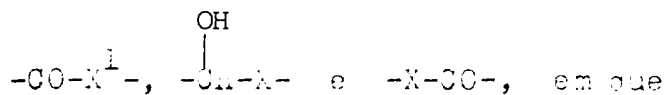
10 Os compostos 2(1a)-quinolinona objecto  
do presente invento são novos e podem ser representados pela  
fórmula geral [I] seguinte:



15 na qual R<sup>1</sup> é imidazopiridilo, tiazolilo, indolilo, di-hidro-  
indolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, quinoli-  
lo, isoquinolilo, quinazolinilo, dihidroisoquino-  
20 lilo, tetra-hidroimidazopiridilo ou tetra-hidro-  
quinolilo, cada um dos quais podendo ser substi-  
tuído por substituinte(s) escolhido(s) do grupo  
que consiste em alquilo inferior, halogéneo, alco-  
xi inferior, alquiltio inferior, aralcoxi (infe-  
25 rior), ciano, nitro, amino, alquilemino inferior,  
acilamino, hidroxilo e oxo,

R<sup>2</sup> é hidrogénio, alquilo inferior ou halogéneo,  
A é uma ligação simples ou um grupo da fórmula es-  
colhido do grupo que consiste em

30



X é uma ligação simples ou alquileno inferior e  
X<sup>1</sup> é alquileno inferior, e

35

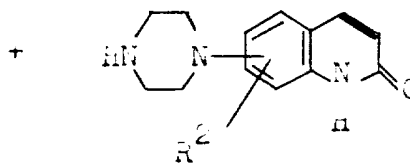
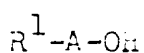
e uma linha inteira forte significa uma ligação simples ou

45 NOV 1989

1 dupla.

O composto [I] considerado ou o seu sal  
pode ser preparado por processos conforme ilustrado nos es-  
quemas de reacção seguintes.

5 Processo 1



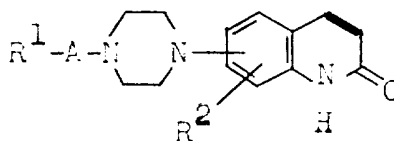
[II]

[III]

ou o seu derivado reactivo  
ou um seu sal

ou o seu sal

15

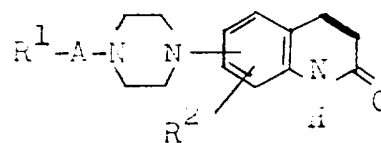
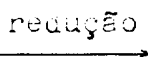
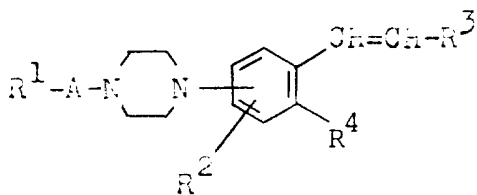


[I]

ou o seu sal

20

Processo 2



[IV]

[I]

ou o seu sal

ou o seu sal

35

BAD ORIGINAL



*al*  
15. NOV. 1989

1 "Acilamino" adequado pode ser alcenoila-  
mino inferior [p.e. formilamino, acetilamino, propionilamino,  
butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino,  
5 etc.], alcóxicarbonilamino inferior [p.e. metóxicarbonilami-  
no, etóxicarbonilamino, propóxicarbonilamino, isopropóxicar-  
bonilamino, butóxicarbonilamino, terc-butóxicarbonilamino,  
etc.], alquilsulfonilamino inferior [p.e. mesilamino, etil-  
sulfonilamino, propilsulfonilamino, etc.], arilsulfonilami-  
no [p.e. fenilsulfonilamino, tosilamino, etc.] ou semelhan-  
10 tes.

"Alquileno inferior" adequado pode ser  
um linear ou ramificado tal como metileno, etileno, trimetile-  
lano, metiletileno, tetrametileno, pentametileno, hexametele-  
15 no ou semelhantes, em que o mais preferido é alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Porção éster adequada no termo "carboxi  
esterificação" pode ser alquiloéster inferior [p.e. metil  
éster, etil éster, propil éster, isopropil éster, butil és-  
ter, isobutil éster, hexil éster, etc.], alcenil éster in-  
ferior [p.e. vinil éster, alil éster, etc.], alquinil és-  
20 ter inferior [p.e. etinil éster, propargil éster, etc.], ci-  
cloalquilo éster inferior [p.e. ciclopropil éster, ciclobu-  
til éster, ciclohexil éster, etc.], cicloalcenil éster in-  
ferior [p.e. ciclobutenil éster, ciclopentenil éster, ciclo-  
hexenil éster, etc.], éster aromático [p.e. fenil éster,  
25 naftil éster, tienil éster, furenil éster, etc.], aralquil  
(inferior) éster [p.e. benzil éster, fenetil éster, nitro-  
benzil éster, tenil éster, furfuril éster, etc.] e semelhan-  
tes.

"Acilo adequado" no termo "aciloxicarbo-  
30 nilo" pode ser um acilo alifático, um acilo aromático [p.e.  
benzoilo, naftoilo, etc.], um acilo heterocíclico [p.e.  
tenoilo, furoilo, etc.] e semelhantes.

O acilo alifático pode ser um cíclico  
ou acíclico saturado ou não saturado, tal como alcenoilo in-  
35 ferior [p.e. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobu-

*Al*  
15 NOV 1999

1 tirilo, valerilo, isovalerilo, pivalcilo, hexanoilo, etc.],  
alcanosulfonilo inferior [ p.e. mesilo, etanosulfonilo, pro-  
panosulfonilo, etc.], alcoxicarbonilo inferior [ p.e. metoxi-  
5 carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbo-  
nilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc. ] ou seme-  
lhantes.

Porção éster adequada no termo "di-fos-  
feno esterificado" pode ser referida à porção éster como e-  
xemplificado para "carboxi esterificado".

10 A este respeito, o grupo éster do di-  
fosfeno esterificado pode ser o mesmo ou diferente.

"Sal fosfônio substituído" adequado po-  
de ser referido ao sal fosfônio convencionalmente usado na  
reação [ p.e. brometo de trifenilfosfônio, cloreto de tri(n-  
15 -butil) fosfônio etc. ] .

"Imidazopiridilo" adequado pode ser  
imidazo [ 1,2-a ] piridilo, imidazo [ 1,5-a ] piridilo,  
1H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 1a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
2H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 2a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
20 3H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 3a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
4H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 4a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
5H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 5a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
6H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo, 6a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo,  
7H-imidazo [ 4,5-b ] piridilo e 7a-imidazo [ 4,5-c ] piridilo.

25 sais farmacêuticamente aceitáveis ade-  
quados do composto [I] considerado são sais convencionais  
não-tóxicos e incluem um sal de base inorgânica tal como um  
sal de metal alcalino [p.e. sal de sódio, sal de potássio,  
etc.], um sal de metal alcalino-terroso [p.e. sal de cálcio,  
30 sal de magnésio, etc.], sal de alumínio, um sal de adição  
de ácido orgânico [p.e. formato, acetato, trifluoroacetato,  
maleato, tartrato, metanosulfonato, benzenosulfonato, tolu-  
enosulfonato, etc.], um sal de adição de ácido inorgânico  
[p.e. cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato, etc.] um sal  
35 de adição com um ácido de amino ácido [ p.e. sal de ácido

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

**BAD ORIGINAL**

15 NOV 1989

1 aspártico, sal de ácido glutâmico, etc.], e semelhantes.

Relativamente aos compostos 2(1<sub>A</sub>)-quinolinona [ I ] do presente invento, deve ser entendido que podem ser isómeros ópticos devido a átomo(s) de carbono assimétrico(s) e tais isómeros são também incluídos no âmbito do presente invento.

Processos para a preparação dos compostos [ I ] do presente invento são explicados em pormenor a seguir.

10 Processo 1

O composto [ I ] considerado ou o seu sal pode ser preparado fazendo reagir um composto [II] ou o seu derivado reactivo ou um sal do mesmo com um composto [III] ou o seu sal.

15 O presente processo é levado a efeito por duas vias.

Quando A é o composto [II] é -X-CO- :

20 Seis adequados do composto [II] e seu derivado reactivo podem ser um sal de base tal como um sal de metal alcalino [p.e. sal de sódio, sal de potássio, etc.], um sal de metal alcalino-terroso [p.e. sal de cálcio, sal de magnésio, etc.], um sal de amónio, um sal de base orgânico [p.e. sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicilohexilamina, sal de N,N'-dibenziletilenodiamina, etc.], ou semelhante, e um sal de adição de ácido conforme exemplificado para o composto [I].

25 Seis adequados do composto [III] podem ser referidos a sais de adição de ácidos conforme exemplificado para o composto [I].

30 Como derivados reactivos referidos adequados, podem ser mencionados halogenetos de ácidos, anidridos de ácidos, amidas activas e ésteres activos. Exemplos adequados são halogenetos de ácidos tais como cloreto de ácido e brometo de ácido, anidridos de ácido misturados com ácidos vários [ p.e. ácido fosfórico substituído, tal como ácido fos-

BAD ORIGINAL

al  
15 NOV 1989

1 fórico de dialquila, ácido sulfúrico, ácido carboxílico ali-  
fático, ácido carboxílico aromático, etc.], anidridos de á-  
cido simétricos, amidas activas com imídios vários, e éste-  
res activos tais como cianometil éster, metoximetil éster, p-  
5 -nitrofenil éster, 2,4-dinitrofenil éster, pentaclorofenil  
éster, fenilazofenil éster, carboximetiltio éster e N-hidro-  
xisuccinimida éster. O tipo de tra derivados reactivos pode  
ser escolhido dependendo do tipo de grupo acilo a ser intro-  
duzido.

10 A reacção é geralmente realizada num  
solvente convencional, tal como cloroto de metileno, cloro-  
fórmio, benzeno, tolueno, piridina, dietil éter, dioxano, te-  
trahidrofurano, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-  
-dimetilformamida ou qualquer outro solvente orgânico que  
15 não influencia adversamente a reacção.

No caso do composto [II] ser usado na  
forma de ácido livre ou na forma de sal, é preferível reali-  
zar a reacção na presença de um agente de condensação conven-  
cional, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida;  
20 N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;  
N,N-carbonilbis-(2-metilimidazol); etil polifosfato;  
isopropil polifosfato, oxiclорото de fósforo (cloroto de fos-  
forilo); triclорото de fosforo; difenilfosforilazida; cloro-  
to de tionilo; cloroto de oxalilo, haloformato de aquilo in-  
25 ferior [p.e. cloroformato de etilo, cloroformato de isopropi-  
lo, etc.]; trifenil fosfina; 1-(p-clorobenzenosulfoniloxi)-  
-6-cloro-lh-benzotriazol; reagente Vilsmeier assim designado  
preparado pela reacção de N,N-dimetilformamida com cloroto  
de tionilo, fosgénico, cloroformato de triclорометило, oxiclo-  
30 reto de fósforo, cloroto de oxalilo, etc; ou semelhante.

A temperatura da reacção não é criti-  
ca e a reacção pode ser realizada sob arrefecimento, à tempe-  
ratura ambiente, ou sob arrefecimento.

35 Esta reacção é geralmente realizada  
na presença de uma base inorgânica, por exemplo um hidróxido

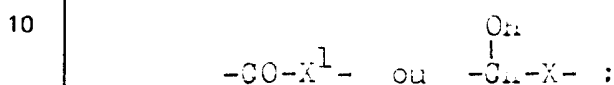
Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou hidróxido  
de potássio, ou um carbonato de metal alcalino ou carbonato  
de hidrogénio tal como carbonato de sódio, carbonato de po-  
tássio, carbonato hidrogenado de sódio ou carbonato hidroge-  
5 nado de potássio, ou na presença de uma base orgânica, por  
exemplo uma amina terciária tal como trietilamina, piridina  
ou N,N-dimetilaminilina.

Quando A no composto [II] é uma liga-  
ção simples,



Como derivados reactivos referidos a-  
dequados, pode ser mencionado um composto resíduo de ácido  
tal como halogeneto [p.e. cloreto, brometo, fluoreto e iode-  
15 to ], sulfonato [p.e. mesilato, tosilato, fenilsulfonato,  
etc.] ou semelhantes.

Como exemplos adequados dos sais do  
composto [II], podem ser mencionados os mesmos tipos de sal  
conforme cauo para o composto [I].

20 Esta reacção é geralmente realizada  
num solvente convencional tal como água, um álcool [p.e. me-  
tanol, etanol, álcool isopropílico, etc. ], dioxano, tetra-  
hidrofurano, N,N-dimetil-formamida cloreto de metileno, clo-  
roformio, tetraclorometano, ou qualquer outro solvente con-  
25 ventional que não influencie adversamente esta reacção, ou  
uma sua mistura.

Esta reacção é realizada à temperatu-  
ra ambiente, sob aquecimento moderado ou intenso, embora a  
temperatura da reacção não seja crítica.

30 Esta reacção também pode ser conduzi-  
da na presença de uma base inorgânica, por exemplo um hidró-  
xido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou hidró-  
xido de potássio, ou um carbonato de metal alcalino ou car-  
bonato de hidrogénio tal como carbonato de sódio, carbonato  
de potássio, carbonato hidrogenado de sódio ou carbonato hi-  
35

15 NOV 1989

1 drogenado de potássio, ou na presença de uma base orgânica, por exemplo uma amina terciária tal como trietilamina, piridina ou N,N-dimetilanilina.

5 Esta reacção também pode ser efectuada na presença de um halogeneto de metal alcalino tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio.

### Processo 2

10 O composto [I] considerado ou o seu sal pode ser preparado submetendo um composto [IV] ou o seu sal a redução.

Sais adequados do composto [IV] podem ser referidos àqueles conforme exemplificado para o composto [II] no Processo 1 quando A no composto [II] é -X-30-.

15 A presente redução é realizada por redução química, redução catalítica, ou semelhantes.

20 Agentes de redução adequados para serem usados em redução química são uma combinação de metal [p.e. estanho, zinco, ferro, etc.] ou composto metálico [p.e. cloreto de crómio, acetato de crómio, etc.] e um ácido orgânico ou inorgânico [p.e. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, etc.] .

25 Catalisadores adequados para serem usados em redução catalítica são os convencionais tais como catalisador de platina [p.e. placa de platina, platina esponjosa, negro de platina, platina coloidal, óxido de platina, fio de platina, etc.] , catalisador de paládio [p.e. paládio esponjoso, negro de paládio, óxido de paládio, paládio sobre carbono, paládio coloidal, sulfato de bário sobre paládio, carbonato de bário sobre paládio, etc.] , catalisador de níquel [p.e. níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Raney, etc.] , catalisador de cobalto [p.e. cobalto reduzido cobalto de Raney, etc.] , catalisador de ferro [p.e. ferro reduzido, ferro de Raney, etc.] catalisador de cobre [p.e. cobre reduzido, cobre de Raney, cobre de Ullman, etc.]

30

35

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

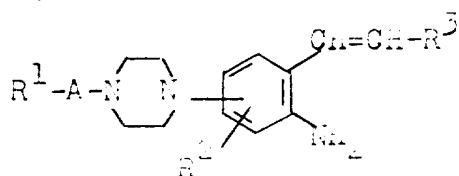
15 NOV 1989

1 ou semelhante.

5 A reação é geralmente realizada num solvente convencional que não influencie adversamente a reação, tal como água, um álcool [p.e. metanol, etanol, propanol, etc.], N,N-dimetilformamida, ou uma sua mistura. Adicionalmente, no caso dos ácidos atrás mencionados a serem usados em redução química estarem na forma líquida, os mesmos também podem ser usados como um solvente. Além disso, um solvente adequado a ser usado em redução catalítica pode ser o solvente atrás mencionado e outro solvente convencional tal como dietil éter, cloreto de metileno, cloxano, tetrahydrofurano, etc, ou uma sua mistura.

10 A temperatura da reação desta redução não é crítica e a reação é geralmente realizada sob arrefecimento até aquecimento.

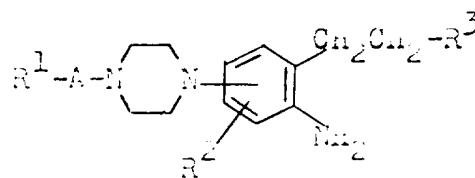
15 Na presente reação, um composto da fórmula:



[V]

ou o seu sal

ou



[VI]

ou o seu sal

25 na qual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e A são cada um como atrás definido, pode ser obtido de acordo com as condições de reação e do tipo de R<sup>3</sup> e naquele caso, o composto [IV] ou [VI] ou seu sal é ainda submetido a reação de formação de lactamo para se obter o composto [I] ou o seu sal.

30 Este caso está também incluído dentro do âmbito da presente reação.

35 Seis adequados dos compostos [V] ou [VI] podem ser referidos aos que foram exemplificados para o composto [IV].

15. NOV. 1989

1 A presente reação de formação de lacta-  
no é de preferência realizada na presença de um ácido.

Ácido adequado pode incluir um ácido or-  
gânico [p.e. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico,  
5 ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, etc.] e um á-  
cido inorgânico [p.e. ácido clorídrico, ácido bromídrico, á-  
cido sulfúrico, etc.] .

A reação é geralmente realizada num sol-  
vente tal como água, um álcool [p.e. metanol, etanol, etc.]  
10 dioxano, uma sua mistura ou qualquer outro solvente que não  
influencie adversamente a reação. Um ácido líquido também  
pode ser usado como o solvente. A temperatura da reação não  
é crítica e a reação é geralmente realizada sob aquecimento  
moderado a intenso.

15 Processo 3

O composto [Ib] considerado ou o seu sal  
pode ser preparado submetendo um composto [Ia] ou o seu sal  
a redução.

Seis adequados dos compostos [Ia] e [Ib]  
20 podem ser referidos aos que foram exemplificados para o com-  
posto [I] .

A redução é de preferência realizada por  
redução química.

Agentes de redução adequados a ser usados  
25 na presente redução são um composto hidreto de metal tal co-  
mo composto hidreto de alumínio [p.e. hidreto tri-t-butoxi-  
alumínio de lítio etc.] , composto borohidreto [p.e. borohi-  
dreto de sódio, etc.] , alcóxido de alumínio [p.e. isopropo-  
xido de alumínio, etc.] ou semelhante.

30 A reação é geralmente realizada num sol-  
vente convencional, tal como água, álcool [p.e. metanol, eta-  
nol, propanol, isopropanol, etc.] , clorofórmio, ou qualquer  
outro solvente orgânico que não influencie adversamente a  
reação, ou uma sua mistura.

35 A temperatura da reação não é crítica, e

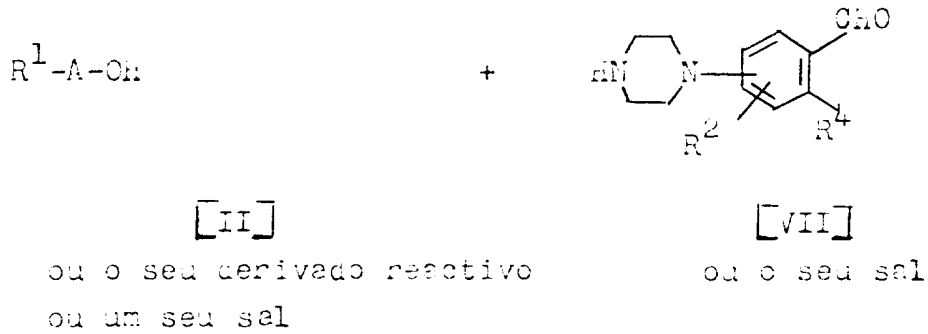
BAD ORIGINAL

*al*  
15. NOV. 1989

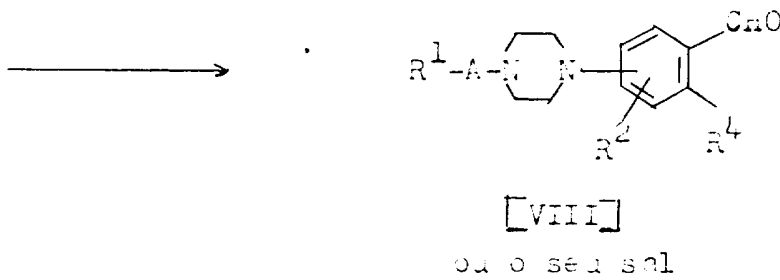
1 a reação pode ser realizada sob arrefecimento até aquecimen-  
to elevado.

O composto [IV] de partida é novo e pode  
ser preparado pelos processos seguintes.

5 Processo A



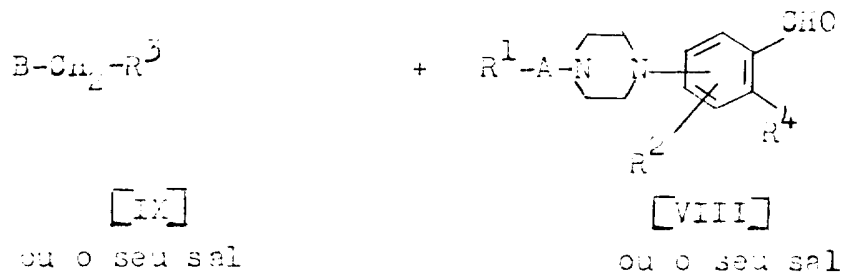
15



20

Processo B

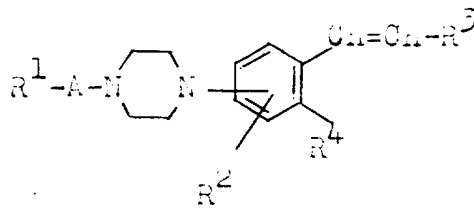
25



35

**BAD ORIGINAL**

15. NOV. 1989



[IV]

ou o seu sal

10 na qual B é carboxi, carboxi esterificado, fosfona di-esteri-  
ficado ou sal de fosfónio substituído, e  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e A são cada como atrás definido.

Os processos para a preparação do com-  
posto [IV] de partida, atrás mencionados são explicados em  
pormenor a seguir.

#### Processo A

15 O composto [VIII] ou o seu sal pode  
ser preparado fazendo reagir um composto [II] ou o seu deri-  
vado reactivo ou um sal do mesmo com um composto [VII] ou o  
seu sal.

Sais adequados do composto [II] e o  
seu derivado reactivo e derivados reactivos referidos adequa-  
dos são explicados no Processo 1.

25 Sais adequados do composto [VII] podem  
ser referidos aos sais de adição de ácidos conforme exempli-  
ficado para o composto [I].

Sais adequados do composto [VIII] po-  
dem ser os mesmos que os exemplificados para o composto [I].

30 Esta reacção pode ser realizada subs-  
tancialmente da mesma maneira que o Processo 1, e por isso  
o modo da reacção e condição de reacção [p.e. solvente, tem-  
peratura de reacção, etc.] desta reacção são para ser refe-  
ridos aos que foram explicados no Processo 1.

#### Processo B

35 O composto [IV] ou o seu sal pode ser

15. NOV 1989

1 preparado por reacção de um composto [IX] ou de um seu sal com um composto [VIII] ou o seu sal.

5 Sais adequados do composto [IX] podem ser referidos a um sal de base conforme exemplificado para o composto [II] no Processo 1 quando A no composto [II] é -X-CO-.

10 Sais adequados dos compostos [IV] e [VIII] podem ser referidos àqueles que foram exemplificados para o composto [I].

15 Esta reacção é geralmente realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica tal como um metal alcalino [p.e. sódio, potássio, etc.] um metal alcalino-terroso [p.e. magnésio, cálcio, etc.], o hidróxido ou carbonato do mesmo, hidreto de metal alcalino [p.e. hidreto de sódio, etc.], amida de metal alcalino [p.e. amida de sódio, etc.], hidreto de metal alcalino-terroso [p.e. hidreto de cálcio, etc.], alcóxido de metal alcalino [p.e. metóxido de sódio, etóxido de sódio, terc-butóxido de potássio, etc.], alcóxido de metal alcalino-terroso [p.e. metóxido de magnésio, etóxido de magnésio, etc.], metal alcalino de alquila inferior [p.e. n-butil lítio, etc.], trielquilamina [p.e. trimetilamina, trietilamina, etc.], piridina, piperidina, picolina, 1,5-diazabicyclo [4,4,0] non-5-eno, 1,4-diazabicyclo [2,2,0] octano, 1,3-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno, ou semelhante.

25 A reacção é geralmente realizada num solvente tal como água, um álcool [p.e. metanol, etanol, etc.] clorofórmio, clorato de metileno, nitrometano, benzeno, tetrahydrofurano, dietil éter, N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfoxido ou qualquer outro solvente orgânico que não influencie adversamente a reacção.

30 A temperatura da reacção não é crítica, e a reacção pode ser realizada sob aquecimento até aquecimento.

35 Os compostos obtidos pelos processos a-

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

END ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 cima são isolados e purificados por um método convencional tal como pulverização, recristalização, cromatografia em coluna, reprecipitação ou semelhante.

5 Os novos compostos 2(1a)-quinolína [I] e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuem actividades cardiotónicas e hipotensoras e a capacidade para reduzir a frequência cardíaca, e são úteis para um tratamento terapêutico e/ou na prevenção de doenças cardíacas [p.e. insuficiência cardíaca, doença valvular mitral, fibrilação auricular, "flutter" auricular, taquicardia auricular paroxística, etc.], hipertensão e semelhantes.

15 Adicionalmente, o composto [I] objecto do presente invento é aguçado ser útil como agente terapêutico e/ou preventivo das doenças circulares periféricas, aritmia, angina de peito, miocardiopatia e semelhantes.

20 Com finalidade terapêutica, o composto [I] e um seu sal farmacêuticamente aceitável do presente invento podem ser usados na forma de preparação farmacêutica contendo um dos referidos compostos, como um ingrediente activo, em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável tal como excipiente líquido ou sólido, orgânico ou inorgânico, adequado para administração oral, parentérica ou externa. As preparações farmacêuticas podem ser cápsulas, pastilhas, drageias, grânulos, supositórios, soluções, suspensões, emulsões ou semelhantes. Caso se deseje, podem ser incluídos nestas preparações, substâncias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes molhantes ou emulsionantes, tampões ou outros aditivos vulgarmente usados.

30 Enquanto a dosagem do composto [I] pode variar, dependendo da idade e condição do paciente, uma dose única média de cerca de 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg e 1000 mg do composto [I] pode ser eficaz no tratamento das doenças anteriormente indicadas. Em geral, quantidades entre 0,1 mg/corpo e cerca de 1.000 mg/corpo podem ser administradas por dia.

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1959, 8

1 De forma a ilustrar a utilidade do composto [I] considerado, os dados de ensaio farmacológico de alguns compostos representativos do composto [I] são mostrados a seguir.

5 Compostos de Ensaio

- a) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lh)-quinolinona  
b) 6-[4-(5-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lh)-quinolinona  
10 c) 6-[4-{ 2-(2-Metil-4-tiazolil)acetil } -1-piperazinil] -2(1h)-quinolinona  
d) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxoquinolina-6-carbonil)-1-piperazinil] -2(lh)-quinolinona

Ensaio 1

15 Método de Ensaio

Caês cruzados de ambos os sexos foram anestesiados com pentobarbital de sódio, 35 mg/kg, i.p.. Permitiu-se que os animais respirassem espontaneamente. A artéria carótida esquerda foi isolada e um cateter (USCI, #3F) cheio com salmoura heparinizada foi inserido e introduzido no interior do ventrículo esquerdo. O cateter foi ligado a um transdutor de pressão (Nihonkohden, MPU-0,5A) para medir a pressão ventricular esquerda, a partir da qual dp/dt max derivou por cálculo analógico. A medida tanto da pressão sanguínea sistêmica como da artéria femoral esquerda foi registrada.

O impulso de pressão sanguínea foi usado para separar um medidor de frequência cardíaca. Um outro cateter foi posicionado na veia cava através da veia femoral direita para injetar as drogas. A pressão sistêmica do sangue, pressão ventricular esquerda, dp/dt max e frequência cardíaca foram registrados simultaneamente num poligrafo (Nihonkohden, RJG-4003).

35 O composto de ensaio foi dissolvido em água destilada (0,2 ml/kg) ou sulfóxido de dimetilo (0,04 ml/

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

END ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 kg) e injectado na veia femoral. Os parâmetros após a dosagem foram comparados com os do período que ocorreu antes da dosagem.

5 Os resultados do ensaio foram representados em termos de percentagem de dp/dt max conversão (dp/dt M.C.) calculados pela seguinte fórmula

$$\text{dp/dt M.C. (\%) = } \left( \frac{\text{dp/dt max após a dosagem}}{\text{dp/dt max antes da dosagem}} - 1 \right) \times 100$$

10 Resultados do Ensaio

Composto	Dose (mg/kg)	dp/dt %	M.C.
(a)	1.0	32	
(b)	0.32	54	
(c)	1.0	69	

15 Ensaio 2

Método de Ensaio

20 Cobaias fêmeas da estirpe Hartly, pesando 530-600 g, foram mortas por meio de sangria e o coração foi retirado. Um tira auricular foi retirada e suspensa num banho do órgão contendo 50 ml de solução de Tyrode mantida a 30°C e tornada gasosa com uma mistura de gás de O<sub>2</sub> a 95%-CO<sub>2</sub> a 5%. A aurícula foi ligada a um calibre de esforço sob uma tensão inicial de 0,4-0,6 g. Depois de se ter obtido motilidade constante, a droga foi adicionada à solução do banho e o efeito sobre a força contráctil e a frequência cardíaca foi observada durante 30 minutos. O efeito foi expresso em valores percentuais antes e depois de dosagem.

25 Resultados do Ensaio

Composto	Concentração (µ/ml)	Força %	Frequência cardíaca %
(a)	$3,2 \times 10^{-5}$	30,2	-7,3
(c)	$3,2 \times 10^{-5}$	37,7	-9,6

Mod. 71-10000 ex.-89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1969

1 As preparações e Exemplos a seguir são da-  
dos com a finalidade de ilustrar o presente invento mais por-  
monoricamente.

Preparação 1

5 A uma solução de 3-cloro-3,4-dihidro-2(1  
H) quinolinona (5,03 g) em anidrido acético (50 ml) foi adi-  
cionada gota a gota uma solução de ácido acético ( $d=1,40$ ,  
2,97 g) em ácido acético (20 ml) durante o período de 10 mi-  
10 nutos com agitação sob refrigeração por gelo. A mistura foi  
agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e depois du-  
rante 6 horas a 50°C, e deixada permanecer durante 60 horas  
à temperatura ambiente. Os precipitados resultantes foram  
recolhidos, lavados com anidrido acético e acetato de etilo  
15 sucessivamente, e secos para se obter 3-cloro-6-nitro-3,4-  
-dihidro-2(1H)-quinolinona (3,33 g).

p.f. : 203-203°C

IV (Nujol) : 3100, 1695, 1635, 1515  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ , **8**) : 2,5-2,8 (2H, m), 3,0-3,3 (2H, m),  
3,13 (2H, s), 10,17 (1H, s)

20 Preparação 2

Os compostos seguintes foram obtidos de  
modo semelhante ao de Preparação 1.

(1) 3-Metil-6-nitro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 247-256°C

25 I.V. (Nujol) : 1700, 1660, 1620, 1540  $\text{cm}^{-1}$

R.N.M. ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ , **6**) : 2,80 (3H, s), 7,20 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,40 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,43 (1H, s),  
8,67 (1H, s)

(2) 3-Metil-6-nitro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

30 P.f. : 233-241°C

IV (Nujol) : 3240, 1675, 1590, 1515  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ , **6**) : 2,50 (3H, s), 2,50 (2H, t,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 2,97 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7,90 (2H, s),  
9,90 (1H, s)

35

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1969

1 Preparação 3

5 A uma suspensão de 3-metil-6-nitro-3,4-dihidro-(2(1H)-quinolinona (25 g), carvão activado ( 6 g) e cloreto de ferro (4,5 g) em etanol (700 ml) foi adicionado  
10 gota a gota monohidrato de hidrazina (30 g) por um período de 20 minutos a 77°C, e a mistura foi agitada durante 1 hora. Em seguida, foram adicionados à mistura da reacção carvão a-  
15 ctivado (3 g) e cloreto de ferro (1,5 g) e foi adicionado go-  
ta a gota monohidrato de hidrazina (10 g). Após refluxo du-  
rante 1,5 horas, a mistura da reacção foi filtrada e o mate-  
rial insolúvel foi lavado com etanol e uma mistura de etanol  
e clorofórmio sucessivamente. O solvente foi evaporado sob  
pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em clorofórmio.  
A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de  
magnésio e concentrada sob pressão reduzida para se obter 6-  
amino-3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (19,5 g).

p.f. : 162-167°C

I.V. (Nujol) : 3500-3100, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$

20 R.N.M. ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ) : 2,40 (3H, s), 2,70-3,30 (4H, m),  
7,23 (4H, s)

Preparação 4

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 3.

(1) 6-Amino-3-cloro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 171-173°C (dec.)

IV (Nujol) : 3400, 3300, 1635, 1620, 1575  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2,2-2,5 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m),  
6,17 (2H, amplo s), 6,44 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ),  
6,50 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8,98 (1H, s)

30 (2) 6-Amino-3-metil-2(1H)-quinolinona

p.f. : 110-115°C

IV (Nujol) : 3500-3100, 1660, 1620, 1605, 1570  $\text{cm}^{-1}$

35 RNM ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\delta$ ) : 2,30 (3H, s), 7,50 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 7,30 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,43  
(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

15-NOV-1988

1 Preparação 5

Uma mistura de 6-amino-3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (19,4 g), bromidrato de bis-(2-bromoetil)amina (41 g) e metanol (140 ml) foi agitada durante 13 horas a 64°C.

Após arrefecimento, foi adicionado à mesma, carbonato de sódio (5,63 g) e a mistura foi agitada durante 9 horas a 70°C. Depois de arrefecido, o precipitado resultante foi recolhido por filtração e o resíduo foi lavado com metanol para se obter bromidrato de 3,4-dihidro-3-metil-6-(1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona (21,6 g).

p.f. : > 250°C

IV (Nujol) : 1630, 1595  $\text{cm}^{-1}$

15 Preparação 6

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 5.

(1) Bromidrato de 3-cloro-6-(1-piperazinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : > 250°C

I.V. (Nujol) : 1655, 1640, 1605, 1575  $\text{cm}^{-1}$

(2) Bromidrato de 3-metil-6-(1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona

p.f. : > 250°C

I.V. (Nujol) : 3200, 1660, 1615, 1600  $\text{cm}^{-1}$

25 Preparação 7

Uma mistura de 4-amino-4-etilpiridina (5,3 g), 3-bromo-2-oxopropionato de etilo (6,34 g) e etanol (30 ml) foi levada a refluxo durante 6 horas. Depois a mistura de reação foi concentrada, água (30 ml) e acetato de etilo (30 ml) foram adicionados ao resíduo. A mistura foi tornada básica com uma solução aquosa de carbonato de potássio, e a camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o

*al*  
15. NOV. 1989

1 resíduo foi submetido a uma cromatografia em coluna sobre  
gel de sílica (150 g) e eluído com solução de acetato de etilo a 15% em clorofórmio. As frações contendo o composto objecto do invento foram combinadas e concentradas para dar  
5 7-etilimidazo[1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo (1,26 g).  
p.f. : 102-103°C

I.V. (Nujol) : 3120, 1715, 1650  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,26 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 1,137 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,72 (2H, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,33 (2H, s,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 6,97 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 7,45 (1H, amplo s), 3,4-3,7 (2H, m)

### Preparação 3

15 Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao da Preparação 7.

(1) 7-Carbamoilimidazo[1,2-a] piridina-2-carboxilato de metilo

p.f. : 250-251°C (dec.)

IV (Nujol) : 3440, 3500, 3200, 1750, 1630, 1610  $\text{cm}^{-1}$

20 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3,34 (3H, s), 7,40 (1H, dd,  $J=1,2\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 3,4 (2H, amplo s), 3,5-3,7 (3H, m)

Mass (m/e) : 219 ( $M^+$ )

25 (2) 3-(4-Metilbenziloxi)imidazo[1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo

p.f. : 153-153°C

IV (Nujol) : 1710, 1640, 1290  $\text{cm}^{-1}$

30 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,31 (3H, t,  $J=7,2$ ), 4,33 (3H, s), 4,35 (2H, q,  $J=7,2$ ), 5,30 (2H, s), 6,9-7,1 (2H, m), 7,3-7,7 (4H, m), 3,1-3,4 (1H, m), 3,53 (1H, s)

(3) 3-Etilimidazo[1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo

35 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,1-1,5 (3H, m), 2,92 (2H, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,30 (2H, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 6,83 (1H, t,

15 NOV 1968

1  $J=7\text{Hz}$ ), 7,08 (1h, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,40 (1h, d,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 8,50 (1h, s)

5 (4) 7-Metoxilimidazo [1,2-a] piridina-2 carboxilato de etilo  
p.f. : 139-140°C

IV (Nujol) : 1720, 1645, 1550  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,53 (3h, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,33 (3h,  
s), 4,27 (2h, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,77 (1h, ad,  $J=2\text{Hz}$ ,  
7Hz), 7,00 (1h, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8,40 (1h, s), 8,46  
(1h, d,  $J=7\text{Hz}$ )

(5) 7-Isopropilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo

15 p.f. : 67-68°C

IV (Nujol) : 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1,23 (6h, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,40 (3h, t,  
 $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,6-3,1 (1h, m), 4,34 (2h, q,  
 $J=7,5\text{Hz}$ ), 6,67 (1h, ad,  $J=1,5\text{Hz}$ , 7Hz), 7,40 (1h,  
d,  $J=1,5\text{Hz}$ ), 8,0 (1h, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,05 (1h, s)

(6) 7,8-Dimetilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo

25 p.f. : 106-107°C

IV (Nujol) : 1725, 1635, 1520  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1,45 (3h, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,30 (3h,  
s), 2,55 (3h, s), 4,32 (2h, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
6,62 (1h, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,33 (1h, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8,06 (1h, s)

30 (7) 8-Aminoimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de Etilo  
p.f. : 30-32°C

IV (Nujol) : 3410, 3340, 1720, 1615, 1560  $\text{cm}^{-1}$

35 RMN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,53 (3h, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 4,30 (2h,  
q,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 5,6 (2h, amplo s), 6,31 (1h, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
6,5-6,8 (1h, m), 7,79 (1h, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,40 (1h, s)

15. NOV. 1989

1 (3) 5-Etilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo  
p.f. : 94-96°C  
IV (Nujol) : 1725, 1645, 1550 cm<sup>-1</sup>

5 (9) 5,8-Dimetilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo  
p.f. : 124-126°C  
IV (Nítido) : 1720, 1690, 1660 cm<sup>-1</sup>  
10 RNM (CDCl<sub>3</sub> δ ) : 1,43 (3H, t, J=7,5Hz), 2,56 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,48 (2H, c, J=7,5Hz), 6,57 (1H, d, J=7Hz), 6,97 (1H, d, J=7Hz), 8,05 (1H, s)

Preparação 9

15 A uma mistura de 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (3,72 g) e piridina (25 ml) foi adicionado cloreto de mesilo (1,6 ml) durante um período de 5 minutos sob arrefecimento com agitação, e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e durante 3 horas a 40°C. Depois a mistura da reação foi concentrada, acetato de etilo (50 ml) e tetrahydrofurano (20 ml) foram adicionados ao resíduo e a mistura foi ajustada para pH 3 com ácido clorídrico diluído. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada.  
20 O resíduo foi pulverizado com dietil éter para dar 2-mesilamino-4-metiltiazol-5-carboxilato de metilo (3,5 g).

25 p.f. : 216-218°C  
IV (Nujol) : 3150, 3100, 1705, 1610, 1515, 1500 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub> δ ) : 2,46 (3H, s), 4,98 (3H, s), 3,80 (3H, s)

30

Preparação 10

35 A uma suspensão de 7-carbamoilimidazo [1,2-a] - piridina-2-carboxilato de metilo (1,5 g), cloreto de metileno (30 ml) e piridina (2,7 g) foi adicionada gota a gota anidrido trifluoroacético (3,6 g) durante um período de 5

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

15 NOV 1989

1 minutos sob arrefecimento com agitação, e a mistura foi agitada durante 30 minutos à mesma temperatura. A mistura da reação foi vazada em água gelada (30 ml) e extraída com solução de metanol a 5% em clorofórmio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi submetido a uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica (50 g) e eluído com solução de metanol a 20% em clorofórmio. As frações contendo o composto considerado foram combinadas e concentradas para render 7-cianoimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de metilo (0,4 g).

10 p.f. : 273-275°C (dec.)  
IV (Nujol) : 2220, 1720, 1530 cm<sup>-1</sup>  
RNM (LMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 5,84 (3H, s), 7,26 (1H, cd, J=2Hz, 7Hz), 3,37 (1H, s), 3,70 (1H, s),  
15 3,72 (1H, d, J=7Hz)

#### Preparação 11

A uma solução de 7-etilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo (1,1 g) em etanol (6 ml) e água (6 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (306 mg) à temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 hora. A mistura da reação foi ajustada para pH 5,0 com ácido clorídrico concentrado. Depois de evaporado o etanol, o cristal residual foi recolhido, lavado com água fria e seco para render ácido 7-etilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxílico (0,77 g).

25 p.f. : 201-204°C (dec.)  
IV (Nujol) : 1690, 1590, 1510, 1330 cm<sup>-1</sup>  
RNM (LMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1,23 (3H, t, J=7Hz), 2,73 (2H, s, J=7Hz), 6,95 (1H, cd, J=2Hz, 7Hz), 7,43 (1H, d, J=2Hz), 3,44 (1H, s), 3,53 (1H, d, J=7Hz)

#### Preparação 12

Os compostos seguintes foram obtidos de modo semelhante ao de Preparação 11.

35 (1) Ácido 3-(2-metilbenziloxi)imidazo [1,2-a] piridina-2-carboxílico

BAD ORIGINAL

*Alig*  
15. NOV. 1989

1

p.f. : 236-237°C  
IV (Nujol) : 1690, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2,40 (3H, s), 5,30 (2H, s),  
6,9-7,1 (2H, m), 7,2-7,7 (4H, m), 8,2-8,4 (1H,  
5 m), 8,48 (1H, s)

10

(2) Ácido 8-etilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico  
IV (Nujol) : 1710, 1690, 1640, 1610  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 1,41 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
3,06 (2H, q,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 7,57 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
7,97 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,56 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),  
8,72 (1H, s)

15

(3) Ácido 7-metoximidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico  
p.f. : 225-227°C (dec.)  
IV (Nujol) : 1680, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 4,08 (3H, s), 7,1-7,3 (2H,  
m), 8,52 (1H, s), 8,58 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

20

(4) Ácido 7-isopropilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico  
IV (Nujol) : 3500, 1660, 1610, 1590, 1525  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 1,38 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,0-3,4  
(1H, m), 7,53 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7,77 (1H, s),  
8,63 (1H, s), 8,66 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

25

(5) Ácido 7,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico  
p.f. : 240-241°C  
IV (Nujol) : 1700, 1630, 1520  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 2,48 (3H, s), 2,54 (3H, s),  
30 7,40 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,48 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),  
8,55 (1H, s)

35

(6) Ácido 5,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico  
p.f. : 260-265°C (dec.)  
IV (Nujol) : 1720, 1645, 1610, 1535  $\text{cm}^{-1}$

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1972

1 RNM ( $D_2O + DCl$ ,  $\delta$ ) : 2,63 (3H, s), 2,81 (3H, s),  
7,35 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J=7,5$  Hz),  
8,67 (1H, s)

5 (7) Ácido 5-etilimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxílico  
p.f. : 224-227°C (dec.)

IV (Nujol) : 1720, 1635, 1595, 1530  $cm^{-1}$

10 RNM ( $D_2O + DCl$ ,  $\delta$ ) : 1,48 (3H, t,  $J=3$  Hz),  
3,21 (2H, q,  $J=3$  Hz), 7,4-3,3 (3H, m),  
3,77 (1H, s)

(8) Ácido 7-cianoimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxílico  
p.f. : > 450°C

15 IV (Nujol) : 2240, 1690, 1520  $cm^{-1}$

RNM ( $D_2O + DCl$ ,  $\delta$ ) : 7,74 (1H, d,  $J=7,5$  Hz),  
3,53 (1H, s), 3,32 (1H, s), 3,90 (1H, d,  
 $J=7,5$  Hz)

(9) Ácido 2-mesilamino-4-metiltiazol-5-carboxílico

20 p.f. : 169-171°C

IV (Nujol) : 3170, 1670, 1550, 1635, 1650  
1605  $cm^{-1}$

RNM ( $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,43 (3H, s), 2,97 (3H, s)  
25 MASS (m/e) : 256 ( $M^+$ )

### Preparação 13

Uma mistura de 6-aminonicotinato de metilo (510 mg), cloroacetato (620 mg) e etanol (10 ml) foi levada a refluxo durante 10 horas. Depois o solvente foi removido, etanol (5 ml) e água (5 ml) foi adicionado ao resíduo. À solução contendo 2-metilimidazo [1,2-a] piridina-6-carboxilato de metilo foi adicionado hidróxido de sódio (536 mg) e a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Etanol foi evaporado e o cristal resultante foi recolhido. Uma suspensão do cristal obtido em água (3 ml) foi

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1967

1 ajustada a pH 3,5 com ácido clorídrico, e o cristal residual foi recolhido e seco para dar ácido 2-metilimidazo[1,2-a] piridina-6-carboxílico

p.f. : 147-151°C (dec.)

5 RNF (LMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2,47 (3n, s), 7,7-8,2 (3n, m),  
9,47 (1n, s)

#### Preparação 14

10 Uma mistura de 3-aminoimidazo [1,2-a] piridina-2-carboxilato de etilo (1,3 g), anidrido acético (1,6 ml) e tetrahydrofurano (50 ml) foi levada a refluxo durante 3 horas. A mistura da reação foi concentrada e água 20 ml foi adicionada à mesma. A mistura foi neutralizada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e o material insolúvel foi recolhido e lavado com água. Ao resíduo obtido foram adicionados água (10 ml) e etanol (10 ml), e depois hidróxido de sódio (634 mg) foi adicionado ao mesmo à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 50 minutos à temperatura ambiente e neutralizada com ácido clorídrico concentrado sob arrefecimento. O cristal residual foi recolhido lavado com água e seco para dar ácido 3-acetamidoimidazol[1,2-

15  
20

-a] piridina-2-carboxílico (735 mg).

p.f. : 240-242°C (dec.)

IV (Nujol) : 3330, 1720, 1695, 1560, 1505 cm<sup>-1</sup>

25 RNF (LMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2,20 (3n, s), 6,90 (1n, t,  
J=7,5Hz), 7,94 (1n, d, J=7,5Hz), 8,24 (1n, d,  
J=7,5Hz), 8,48 (1n, s), 9,91 (1n, amplo s)

#### Preparação 15

30 (1) A dissulfeto de carbono (77 ml) arrefecido com gelo foram adicionados cloreto de alumínio anidro (61,2 g) e cloreto de cloroacetilo (36,5 g), e em seguida, foi adicionado ao mesmo 2,3-dihidro-3,5-dimetilindol-2-ona (24,6 g). A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e durante 4 horas de 35 a 40°C. O solvente foi removido

35

u  
15 NOV 1973

1 por decantação e ao resíduo foi adicionado água arrefecida  
com gelo. O cristal resultante foi recolhido, lavado com água  
e seco para dar 5-cloro-acetil-2,3-dihidro-3,3-dimetilindol-  
-2-ona (37,39 g).

5 p.f. : 230-233°C

IV (Nujol) : 1725, 1670, 1610  $\text{cm}^{-1}$

(2) A 5-cloroacetil-2,3-dihidro-3,3-dime-  
tilindol-2-ona (35 g) foi adicionada piridina (140 ml) e a  
mistura foi agitada durante 1,5 horas a 35°C. Depois a mis-  
10 tura foi arrefecida à temperatura ambiente, o cristal foi re-  
colhido por filtração e lavado com piridina e dietil éter su-  
cessivamente para render cloreto de 1-[2-(2,3-dihidro-3,3-di-  
metil-2-oxindol-5-il)-2-oxoetil] piridínio (44,6 g).

p.f. : > 250°C

15 IV (Nujol) : 1712, 1665, 1615, 1590  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1,33 (6H, s), 7,20 (1H, d, J=9Hz),  
3,00 (2H, s), 3,00-3,90 (6H, m)

(3) A uma solução de hidróxido de sódio  
(14 g) em água (430 ml) foi adicionado cloreto de 1-[2-(2,3-  
-dihidro-3,3-dimetil-2-oxindol-5-il)-2-oxoetil] piridínio  
20 44,3 g) e a mistura foi agitada durante 1,5 horas de 30 até  
35°C. Depois de arrefecida, a mistura de reação foi acidifi-  
cada com ácido clorídrico concentrado. O cristal residual foi  
recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar  
25 do 2,3-dihidro-3,3-dimetil-2-oxindol-5-carboxílico (21 g).

p.f. : > 250°C

IV (Nujol) : 3300-3200, 1690, 1620  $\text{cm}^{-1}$

30 RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1,30 (6H, s), 6,93 (1H, d,  
J=9Hz), 7,30 (2H, m), 10,63 (1H, s),  
12,53 (1H, s)

### Preparação 16

Uma mistura de ácido 7-metilimidazo  
[1,2-a] piridina-2-carboxílico (10,56 g), 1-hidroxibenzotria-  
35 zol (3,1 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)

15 NOV 1989

1 carbodiimida (11,46 g) e N,N-dimetilformamida (500 ml) foi a-  
agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Cloridrato de  
1-(3-formil-4-nitrofenil)piperazina (16,2 g) e trietilamina  
5 (9,1 g) foram adicionados à mesma e a mistura foi agitada du-  
rante 1 hora. Os precipitados resultantes foram recolhidos,  
lavados com acetato de etilo (100 ml x 2) e água (100 ml x 2),  
e secos para dar 1-(3-formil-4-nitrofenil)-4-(7-metilimidazo  
[1,2-a] piridina-2-carbonil)piperazina (23,0 g).

p.f. : 215-21600 (dec.)

10 IV (Nujol) : 1635, 1605, 1590, 1570, 1550, 1370  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2,36 (3H, s), 3,4 (4H, amplo s),  
3,4-3,9 (4H, m), 6,34 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ , 6,94Hz),  
7,03 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7,2 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
7,4 (1H, s), 8,09 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8,51 (1H, s),  
15 8,43 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 10,34 (1H, s)

#### Preparação 17

Uma mistura de 1-(3-formil-4-nitrofe-  
nil)-4-(7-metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)piperazina  
20 (22,8 g), fosfonacetato de trietilo (15,5 g), hidreto de só-  
dio (dispersão em óleo mineral a 60%) (2,92 g) e N,N-dimetil-  
formamida (250 ml) foi agitada durante 5 horas à temperatura  
ambiente. Foi adicionado à mesma acetato de etilo (250 ml) e  
os precipitados resultantes foram recolhidos e levados com a-  
25 cetato de etilo (100 ml) para se obter acrilato de 3-[3-[4-  
-(7-metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-  
-6-nitrofenil] etilo (13,70 g).

p.f. : 256-25800 (dec.)

30 IV (Nujol) : 1710, 1705, 1670, 1605, 1590, 1570  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1,23 (3H, t,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 2,57 (3H,  
s), 3,6-4,0 (6H, m), 4,22 (2H, s,  $J=7,1\text{Hz}$ ),  
4,4 (2H, amplo s), 6,61 (1H, d,  $J=15,7\text{Hz}$ ), 6,34  
(1H, dd,  $J=1,5\text{Hz}$ , 6,9Hz), 7,0-7,3 (2H, m), 7,33  
(1H, s), 8,0-8,2 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H,  
35 d,  $J=6,9\text{Hz}$ )

BAD ORIGINAL

15 NOV. 1989

1 Exemplo 1

Uma mistura de ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (704 mg), 1-hidroxibenzotriazol (648 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (917 mg) e N,N-dimetilformamida (25 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente.

6-(1-Piperazinil)-3,4-dihidro-2(1h)-quinolinona (924 mg) foi adicionado à mesma, e a mistura foi agitada durante 10 horas à mesma temperatura. Depois de removido o solvente, foram adicionados ao resíduo solução de metanol a 5% em clorofórmio (30 ml) e água (20 ml), e a mistura foi ajustada a pH 9 com uma solução aquosa saturada de carbonato de potássio. A camada orgânica separada foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi submetido a uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica (30 g) e eluído com solução de metanol a 10% em clorofórmio. As frações contendo o composto desejado foram recolhidas e concentradas. O cristal residual foi recristalizado a partir de acetato de etilo-metanol para se obter 6-[4-]5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1h)-quinolinona (0,3 g).

p.f. : 238-24,020 (Dec.)

IV (Nujol) : 3440, 1650, 1610, 1540  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,3 (2h, m), 2,90 (3h, s),

2,9-3,2 (2h, m), 3,8-4,1 (4h, m), 4,3-4,7 (4h,

m), 7,10 (1h, d, 5-9Hz), 7,3-7,7 (2h, m), 7,60

(1h, s), 7,7-8,1 (2h, m), 8,62 (1h, s)

Mass (m/e) : 339 ( $\text{M}^+$ )

30 Exemplo 2

Uma mistura de ácido 2-(2-metil-4-tiazolil)-acético (648 mg), 1-hidroxibenzotriazol (648 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (917 mg) e N,N-dimetilformamida (25 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. 6-(1-Piperazinil)-2(1h)-quinolino-

15. NOV. 1989

1 na (687 mg) e trietilamina (1 ml) foram adicionados à mesma,  
e a mistura foi agitada durante 3 horas à mesma temperatura.  
Em seguida a mistura da reação foi concentrada no vácuo, os  
resíduos foram adicionados acetato de etilo (10 ml) e água  
5 (10 ml) e a mistura foi agitada. O óleo resultante foi sepa-  
rado por decantação e dissolvido em tetrahydrofurano. A so-  
lução foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magné-  
sio e concentrada. O resíduo foi submetido a uma cromatogra-  
fia em coluna sobre gel de sílica (30 g) e eluído com solução  
10 de metanol a 3% em clorofórmio. As frações contendo o com-  
posto desejado foram recolhidas e concentradas para dar um  
resíduo, que foi recristalizado a partir acetato de etilo-  
-dielil-éter para dar 6-[4-{2-(2-metil-4-tiazolil)acetil}-  
-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona (0,74 g).

15 p.f. : 201-202°C  
IV (Nujol) : 1665, 1640, 1620, 1510, 1500 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>5</sub>, δ) : 2,60 (3H, s), 2,9-3,2 (4H, m),  
3,4-3,8 (4H, m), 3,30 (2H, s), 6,42 (1H, d,  
J=11Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 7,76 (1H, d, J=11Hz)  
20 Mass (m/e) : 363, 369 (M<sup>+</sup>)

Exemplo 3

Os compostos seguintes foram obtidos  
de modo semelhante ao do Exemplo 1 ou 2.

25 (1) 6-[4-(5-Metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-pipera-  
zini]-3-cloro-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 230-232°C  
IV (Nujol) : 1653, 1635, 1530, 1540 cm<sup>-1</sup>  
30 RNM (D<sub>2</sub>O + DCI, δ) : 2,5-2,9 (2H, m), 2,37 (3H, s),  
3,0-3,3 (2H, m), 3,8-4,2 (4H, m) 4,2-4,5 (4H,  
m) 7,40 (1H, d, J=7,5Hz), 7,63 (1H, d, J=2Hz),  
7,80 (1H, d, J=2Hz), 7,8-8,2 (2H, m), 3,53 (1H,  
s)  
35 MASS (m/e) : 425, 425 (M<sup>+</sup>)

BAD ORIGINAL

Mod. 71-10000 ex. 89/07

15. NOV. 1969

1 (2) 6-[4-(1-Metilindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -5,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
 p.f. : 142-144°C  
 IV (Nujol) : 1650, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
 5 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2n, m), 2,7-3,0 (2n, m),  
 3,0-3,3 (4n, m), 3,73 (3n, s), 3,6-3,9 (4n, s),  
 6,7-7,0 (4n, m), 7,0-7,4 (2n, m), 7,4-7,7 (2n, m),  
 9,93 (1n, s)  
 MASS (m/e) : 333 ( $M^+$ )

10 (3) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-cloro-3,4-dinidro-2(1n)-quinolinona  
 p.f. : 199-200°C  
 IV (Nujol) : 1675, 1650, 1600, 1575  $\text{cm}^{-1}$   
 15 RNM ( $D_2O$  + DCL,  $\delta$ ) : 2,6-2,9 (2n, m), 2,69 (3n, s),  
 3,0-3,2 (4n, m), 3,7-4,0 (4n, m), 4,2-4,5  
 (4n, m), 7,50 (1n, d, J=2.2), 7,4-7,6 (2n, m),  
 7,80 (1n, s), 8,63 (1n, s), 8,65 (1n, d, J=3.2)  
 MASS (m/e) : 423 ( $M^+$ )

20 (4) 6-[4-(3-Indolecarbonil)-1-piperazinil] -5,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
 p.f. : 268-269°C (Dec.)  
 IV (Nujol) : 3410, 3210, 1650, 1600, 1550, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
 25 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,5 (2n, m), 2,7-3,0 (4n, m),  
 3,0-3,3 (4n, m), 3,7-4,0 (4n, m), 3,7-3,9 (3n,  
 s), 7,1-7,3 (3n, m), 9,33 (1n, s), 11,65 (1n,  
 amplo s)  
 MASS (m/e) : 374 ( $M^+$ )

30 (5) 6-[4-(4-Indolecarbonil)-1-piperazinil] -5,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
 p.f. : 253-255°C  
 IV (Nujol) : 3450, 1605, 1595, 1540, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
 35 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,5 (2n, m), 2,7-3,0 (2n, m),

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

*Al*  
15. NOV. 1974

1 5,0-3,3 (4n, m), 5,8-4,1 (4n, m), 6,7-7,0 (3n, m), 7,0-7,3 (5n, m), 9,9- (2n, s), 11,61 (1n, amplo s)

5 (6) 6-[4-(5-Metilindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 165-16720

IV (Nujol) : 3230, 3040, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$

10 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2,34 (3n, s), 2,2-2,5 (2n, m), 2,6-2,9 (2n, m), 2,9-3,3 (4n, m), 3,7-4,0 (4n, m), 5,5-6,9 (4n, m), 6,97 (1n, dd, J=2Hz, 9Hz), 7,30 (1n, d, J=9Hz), 7,36 (1n, s), 9,35 (1n, s), 11,35 (1n, s)

MASS (m/e) : 338 (M<sup>+</sup>)

15

(7) 6-[4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2-(1n)-quinolinona

p.f. : 155-15620

IV (Nujol) : 3130, 1675, 1605, 1500  $\text{cm}^{-1}$

20 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2,5-3,0 (4n, m), 2,70 (3n, s), 3,0-3,3 (4n, m), 3,6-4,0 (4n, m), 5,73 (3n, s), 7,94 (1n, s), 9,35 (1n, s)

MASS (m/e) : 356 (M<sup>+</sup>)

25 (8) 6-[4-(2-Amino-4-etiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 204-20620

IV (Nujol) : 3530, 3270, 3100, 1650, 1605, 1590  $\text{cm}^{-1}$

30 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1,14 (3n, t, J=7Hz), 2,43 (2n, s, J=7Hz), 2,5-3,0 (4n, m), 2,9-3,3 (4n, m), 3,5-3,8 (4n, m), 6,79 (3n, s), 7,26 (2n, s), 9,35 (1n, s)

MASS (m/e) : 335 (M<sup>+</sup>)

35 (9) 6-[4-(2-Benzimidazolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 p.f. : 291-29420 (dec.)  
IV (Nujol) : 3240, 1670, 1610, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m),  
3,0-3,3 (4H, m), 3,7-4,0 (2H, amplo s), 4,5-4,8  
5 (2H, amplo s), 6,7-6,9 (3H, m), 7,2-7,9 (4H, m),  
9,31 (1H, s), 13,14 (1H, amplo s)  
MASS (m/e) : 375 ( $\text{M}^+$ )

10 (10) 6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metiltiazol-5-carbo-  
nil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)quinolinona  
p.f. : 162-16320  
IV (Nujol) : 3200, 1705, 1655, 1600, 1550  
1505  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,50 (9H, s), 2,28 (3H, s),  
2,4-2,7 (2H, m), 2,8-3,2 (6H, m),  
3,5-3,8 (4H, m), 6,8 (3H amplo s), 9,33 (1H, s)

20 (11) 6-[4-(2-Metilamino-4-etiltiazol-5-carbonil)-1-piperazi-  
nil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 213-22020 (dec.)  
IV (Nujol) : 3330, 3200, 3120, 1665, 1600, 1505  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,14 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2,40 (2H, q,  
25  $J=7.2$ ), 2,4-2,6 (2H, m), 2,7-2,9 (2H, m), 2,82  
(3H, d,  $J=5.2$ ), 3,0 (4H, amplo s), 3,6 (4H, amplo s),  
6,7-6,9 (3H, m), 8,22 (1H, c,  $J=5.2$ ), 9,24 (1H,  
s)  
MASS (m/e) : 399 ( $\text{M}^+$ )

30 (12) 6-[4-(3-Bromotiazol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-  
-2(1H)-quinolinona  
p.f. : <25020  
IV (Nujol) : 1630, 1610, 1595, 1525  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,57 (3H, s), 3,17 (4H, m),  
3,37 (4H, m), 6,40 (1H, d,  $J=9.2$ ), 6,76 (1H, s),  
35 6,96 (1H, amplo s), 7,10 (1H, amplo s), 7,30 (2H, m),

15. NOV. 1969

1 7,73 (1n, d, J=9Hz), 7,77 (1n, d, J=2Hz),  
10,70 (1n, s), 11,30 (1n, s)

5 (13) 6-[4-(5-Bromoindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-  
-3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 255-260°C

IV (Nujol) : 1665, 1615, 1595 cm<sup>-1</sup>

10 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,16 (3n, s), 2,33 (2n, m),  
2,76 (2n, m), 3,10 (4n, m), 3,30 (4n, m), 6,60  
(2n, s), 6,76 (1n, s), 7,30 (2n, m), 7,73 (1n,  
s), 9,13 (1n, s), 11,73 (1n, s)

15 (14) 6-[4-(5-Chloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-  
-3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 257-259°C

IV (Nujol) : 1665, 1620, 1530 cm<sup>-1</sup>

20 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,13 (3n, s), 2,33 (2n, m),  
2,73 (2n, m), 3,10 (4n, m), 3,30 (4n, m),  
6,60 (2n, s), 6,76 (1n amplo s), 7,13 (1n, dd,  
J=2,7Hz), 7,40 (1n, d, J=7.2), 7,60 (1n, d,  
J=2Hz), 9,13 (1n, s), 11,73 (1n, s)

25 (15) 6-[4-(5-cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-  
-2(1n)-quinolinona

p.f. : 250°C

IV (Nujol) : 1660, 1600, 1530 cm<sup>-1</sup>

30 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,36 (3n, s), 3,13 (4n, m),  
3,33 (4n, m), 6,40 (1n, a, J=9Hz), 6,76 (1n, s),  
6,96 (1n, amplo s), 7,10 (2n, m), 7,40 (1n, d,  
J=9Hz), 7,60 (1n, amplo s), 7,70 (1n, a, J=9.2),  
10,70 (1n, s), 11,73 (1n, s)

35 (16) 5-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinona-5-carbonil)-  
-1-piperazinil] -3-metil-2-(1n)-quinolinona

p.f. : 250°C

BAD ORIGINAL



*Alf*  
15. NOV. 1988

1                   d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7,26 (1H, s), 9,16 (1H, s), 10,20  
                  (1H, s)

5 (20) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxoquinolina-6-carbonil-1-  
-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 160-170°C

IV (Nujol) : 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2,0-3,4 (12H, m), 5,5-4,1 (4H, m),  
6,7-7,5 (6H, m), 9,38 (1H, s), 9,30 (1H, s)

10 MASS (m/e) : 404 ( $\text{M}^+$ )

(21) 6-[4-(7-Etilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pipe-  
razinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 200-201°C

15 IV (Nujol) : 1670, 1605, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DC}$ ,  $\delta$ ) : 1,42 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
2,5-2,3 (2H, m), 2,98 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3-3,3 (2H,  
m), 3,3-4,2 (4H, m), 4,2-4,7 (4H, m),  
7,05 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,52 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $6\text{Hz}$ ),  
20 7,61 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,82 (1H, s), 8,65 (1H, s),  
8,67 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

MASS (m/e) : 403 ( $\text{M}^+$ )

(22) 6-[4-(7,8-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-  
-1-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 234-235°C

IV (Nujol) : 3210, 1670, 1625, 1550, 1510  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2,61 (6H, s), 3,4-3,7 (2H, m),  
2,9-3,2 (2H, m) 3,7-4,1 (4H, m), 4,2-4,5 (4H,  
30 m), 7,08 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,38 (1H, d,  
 $J=7,5\text{Hz}$ ), 7,50 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $10\text{Hz}$ ), 7,62 (1H,  
s), 8,35 (1H, d,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 8,61 (1H, s)

MASS (m/e) : 403 ( $\text{M}^+$ )

35 (23) 6-[4-(7-Isopropilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-

15 NOV 1958

1

-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 200-20193

IV (Nujol) : 3130, 3130, 1655, 1600, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$

5

RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1,33 (3n, d,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,5-2,7  
(2n, m), 2,9-3,4 (3n, m), 3,3-4,1 (4n, m),  
4,2-4,5 (4n, m), 7,12 (1n, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,5-7,7  
(3n, m), 7,33 (1n, s), 3,63 (1n, s), 3,63 (1n,  
d,  $J=7\text{Hz}$ )

MASS (m/e) : 417 ( $\text{M}^+$ )

10

(24) 6-[4-(3-Etilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 213-22023

IV (Nujol) : 3230, 1670, 1620, 1540, 1500  $\text{cm}^{-1}$

15

RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1,45 (3n, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 2,50-2,77  
(2n, m) 2,9-3,2 (2n, m), 3,03 (2n, q,  $J=3\text{Hz}$ ),  
3,3-4,2 (4n, m), 4,2-4,6 (4n, m),  
7,10 (1n, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,55 (1n, t,  $J=9\text{Hz}$ ),  
7,63 (1n, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7,67 (1n, s), 7,35  
(1n, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3,87 (1n, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3,7- (1n,  
s).

MASS (m/e) : 403 ( $\text{M}^+$ )

20

(25) 6-[4-(3-Acetimidimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

p.f. : 303-30693 (dec.)

IV (Nujol) : 3130, 1670, 1630, 1655, 1615, 1545,  
1510  $\text{cm}^{-1}$

30

RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,19 (2n, s), 2,2-2,5 (2n, m),  
2,6-2,9 (2n, d), 2,9-3,2 (4n, m), 3,7-4,3 (4n,  
m), 6,6-7,3 (4n, m), 7,31 (1n, d,  $J=7,5\text{Hz}$ ),  
3,22 (1n, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,23 (1n, s), 9,75 (1n, s),  
9,33 (1n, s)

MASS (m/e) : 431 ( $\text{M}^+$ )

35

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15 NOV 1969

1 (26) 6-[4-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 257-259°C

IV (Nujol) : 1670, 1640, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

5 RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{CCl}_4$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,8 (2H, m), 2,65 (3H, s),  
2,9-3,2 (2H, m), 3,7-4,0 (4H, m), 4,0-4,4 (4H, m),  
7,06 (1H, a,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,47 (1H, ad,  $J=2\text{Hz}$ ,  
9Hz), 7,50 (1H, a,  $J=2\text{Hz}$ ), 7,9-8,2 (3H, m),  
9,0 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ )

10 MASS (m/e) : 339 ( $\text{M}^+$ )

(27) 6-[4-(2-Metilaminotiazol-4-carbonil)-1-piperazinil]-2-(1H)-quinolinona

p.f. : 133-134°C (dec.)

15 IV (Nujol) : 3340, 1650, 1620, 1560  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,83 (3H, a,  $J=9\text{Hz}$ ), 3,1 (4H, amplo s),  
3,8 (4H, amplo s), 6,37 (1H, a,  $J=10\text{Hz}$ ),  
7,0-7,3 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,6-7,9 (2H, m),  
11,50 (1H, amplo s)

20 MASS (m/e) : 369 ( $\text{M}^+$ )

(28) 6-[4-{2-metilamino-5(4-piridil)tiazol-4-carbonil}-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 290-294°C (dec.)

25 IV (Nujol) : 3200, 1670, 1640, 1610, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,2-2,5 (4H, m), 2,33 (3H, a,  $J=5\text{Hz}$ ),  
2,6-3,0 (4H, m), 3,1 (2H, amplo s),  
3,3 (2H, amplo s), 3,3 (2H, amplo s), 6,13 (3H, s),  
7,23, 8,50, (4H, ABc,  $J=5,1\text{Hz}$ ), 8,13 (1H, q,  $J=5\text{Hz}$ ),  
9,33 (1H, s)

30 MASS (m/e) : 443 ( $\text{M}^+$ )

(29) 6-[4-(2,5-Dimetiltiazol-4-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35 p.f. : 179-180°C

15. NOV. 1989

1 IV (Nujol) : 3250, 1665, 1625, 1435  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,40 (3H, s), 2,3-2,6 (2H, m),  
2,53 (3H, s), 2,7 (4H, ampio s), 2,7-3,0 (2H, m),  
3,4-4,0 (4H, m), 6,7-7,1 (3H, m), 8,67 (1H, s)  
5 MASS (m/e) : 370 ( $\text{M}^+$ )

(30) 6-[4-(5-Indolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-  
-quinolinona

p.f. : 2639C (Dec.)  
10 IV (Nujol) : 3150, 1650, 1600, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,5 (2H, m), 2,7-2,9 (2H, m),  
2,9-3,3 (4H, m), 3,4-3,8 (4H, m), 6,47 (1H, d,  
 $J=2\text{Hz}$ ), 6,6-6,9 (3H, m), 7,12 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  
9Hz), 7,36 (1H, s), 7,42 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
15 7,62 (1H, s), 9,30 (1H, s), 11,23 (1H, ampio s)  
MASS (m/e) : 374 ( $\text{M}^+$ )

(31) 6-[4-(3-Metilimidato[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -2(1H)-quinolinona

p.f. : 273-2799C (Dec.)  
20 IV (Nujol) : 1675, 1640, 1530, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 2,63 (3H, s), 4,0-4,3 (4H,  
ampio s), 4,3-4,6 (4H, ampio s), 6,65 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ),  
7,4-7,6 (2H, m), 7,8-8,1 (4H, m), 8,63 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 8,70 (1H, s)  
25 MASS (m/e) : 387 ( $\text{M}^+$ )

(32) 6-[4-(6-Cloroimidato[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 300-3039C (Dec.)  
30 IV (Nujol) : 3130, 1630, 1615, 1535, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,8 (1H, m), 2,9-3,2 (2H, m),  
3,9-4,2 (4H, m), 4,2-4,6 (4H, m), 7,22 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 7,63 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7,63 (1H, d,  
 $J=2\text{Hz}$ ), 8,03 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8,17 (1H, d,  
35

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV 1989

1 J=10Hz), 8,30 (1H, s), 9,03 (1H, d, J=1Hz)

(33) 6-[4-(3,7-Dimetilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

5 p.f. : 206-20890  
IV (Nujol) : 3180, 1655, 1620, 1595, 1505 cm<sup>-1</sup>  
RNM (D<sub>2</sub>O + DCl, δ) : 2,5-2,3 (4H, m), 2,65 (3H, s),  
2,77 (3H, s), 2,9-3,2 (4H, m), 3,3-4,2 (4H, m),  
10 4,2-4,6 (4H, m), 7,12 (1H, d, J=9Hz), 7,52 (1H,  
d, J=7,5Hz), 7,59 (1H, d, J=9Hz), 7,63 (1H, s),  
7,30 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=7,5Hz)  
MASS (m/e) : 405 (M<sup>+</sup>)

(34) 6-[4-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

15 p.f. : 233-24190 (dec.)  
IV (Nujol) : 3380, 3230, 1665, 1630, 1590, 1545,  
1505 cm<sup>-1</sup>  
RNM (D<sub>2</sub>O + DCl, δ) : 2,4-2,7 (4H, m), 3,03 (1H, t,  
20 J=7,5Hz), 3,7-4,2 (4H, m), 4,2-4,6 (4H, m), 7,03  
(1H, d, J=3Hz), 7,5-7,8 (3H, m), 8,15 (1H, d,  
J=1Hz), 8,76 (1H, s), 8,83 (1H, d, J=3Hz)  
MASS (m/e) : 409 (M<sup>+</sup>)

(35) 6-[4-(7-Cianoimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 305-30790 (dec.)  
IV (Nujol) : 3180, 3030, 2225, 1670, 1505, 1505 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,2-2,6 (4H, m), 2,6-3,0 (4H, m),  
30 3,1 (4H, amplo s), 3,5-4,3 (4H, m), 5,7 (3H, amplo s),  
7,0-7,3 (1H, m), 8,2-8,3 (3H, m), 9,7 (1H, amplo s)  
MASS (m/e) : 400 (M<sup>+</sup>)

(36) 6-[4-(6-Metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

*W. J. G.*  
15. NOV. 1960

1 p.f. : 239-29020 (Dec.)  
IV (Nujol) : 3140, 1665, 1595, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$ ,  $\delta$ ) : 2,55 (5H, s), 2,5-2,7 (2H, m),  
2,9-3,2 (2H, m), 3,3-4,21 (4H, m), 4,3-4,6 (4H,  
5 m), 7,10 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,64 (1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ,  
9Hz), 7,67 (1H, s), 7,3-3,1 (2H, m), 3,62 (1H,  
s), 3,69 (1H, s)  
MASS (m/e) : 389 ( $\text{M}^+$ )

10 (37) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazininil] -2(1H)-quinolinona  
p.f. : 299-30120 (dec.)  
IV (Nujol) : 3450, 3340, 1655, 1620, 1590, 1550,  
1510  $\text{cm}^{-1}$   
15 RNM ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,55 (5H, s), 3,2 (4H, amplo s),  
4,1 (4H, amplo s), 6,45 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6,75 (1H,  
d,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 7-7,5 (4H, m), 7,75 (1H, d,  
 $J=10\text{Hz}$ ), 8,24 (1H, s), 8,41 (1H, d,  $J=7,5\text{Hz}$ )  
MASS (m/e) : 387 ( $\text{M}^+$ )

20 (38) 6-[4-(8-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazininil] -5,4-dinidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 272-27420  
IV (Nujol) : 3190, 3080, 1670, 1620, 1545  $\text{cm}^{-1}$   
25 RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCl}$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,7 (2H, m), 2,75 (3H, s),  
2,9-3,- (2H, m), 3,9-4,2 (4H, m), 4,2-4,6  
(4H, m), 7,12 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,4-7,6 (2H, m),  
7,67 (1H, s), 7,3-3,0 (1H, m), 3,70 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 3,72 (1H, s)  
30 MASS (m/e) : 389 ( $\text{M}^+$ )

35 (39) 6-[4-(5,7-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-  
-piperazininil] -5,4-dinidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 243-24420  
IV (Nujol) : 3430, 1675, 1645, 1615, 1555  $\text{cm}^{-1}$

15 NOV 1989

1 RNM ( $D_2O$ , + DG,  $\delta$ ) : 2,4-2,8 (2H, m), 2,63 (3H, s),  
2,7-3,0 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,9-3,2 (4H, m),  
3,3-4,5 (4H, m), 6,9-7,2 (3H, m), 7,31 (1H, s),  
7,52 (1H, s), 8,42 (1H, s)

5 MASS (m/e) : 403 ( $M^+$ )

(40) 6-[4-(3-Metil-6-Nitroimidazo[1,5-a] piridina-1-carbonil)-  
-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 256-258°C

10 IV (Nujol) : 3400, 1685, 1670, 1640, 1590, 1540  
1505  $cm^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,25-2,50 (2H, m), 2,6-2,9  
(2H, m), 2,74 (3H, s), 3,0-3,4 (4H, m),  
3,9-4,3 (4H, m), 6,6-6,9 (3H, m), 7,60 (1H,  
15 da,  $J=2Hz, 10Hz$ ), 8,30 (1H, c,  $J=10Hz$ ),  
9,30 (1H, s), 9,30 (1H, s)

(41) 6-[4-(5-Cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] 3,4-dihidro-  
3-cloro-2(1H)-quinolinona

20 p.f. : 249-250°C

IV (Nujol) : 3180, 1680, 1660, 1625, 1575, 1535  $cm^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m),  
3,1 (4H, amplo s), 3,3 (4H, amplo s), 6,7-6,9 (3H, s),  
7,13 (1H, da,  $J=2Hz, 9Hz$ ), 7,40 (1H, d,  $J=9Hz$ ), 7,63  
25 (1H, d,  $J=2Hz$ ), 9,13 (1H, s)

MASS (m/e) : 442, 444, 443 ( $M^+$ )

(42) 6-[4-(5-Bromoindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-  
2(1H)-quinolinona

30 p.f. : 273-274°C

IV (Nujol) : 3230, 3150, 1660, 1605, 1515  $cm^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,4-2,6 (2H, m), 2,7-3,0 (3H, m),  
3,8-4,1 (4H, m), 6,87 (1H, d,  $J=2Hz$ ), 6,9-7,2  
(2H, m), 7,2-7,5 (2H, m), 7,77 (1H, s),  
35 8,76 (1H, s), 11,30 (1H, s)

95 NOV 1959

1 MASS (m/e) : 452, 454, 453 (M<sup>+</sup>)

(43) 6-[4-(5-Bromoindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -2(1n)-  
-quinolinona

5 p.f. : > 280°C

IV (Nujol) : 1645, 1615, 1525, 1495 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub> δ) : 3,0-3,4 (4n, m), 3,7-4,1 (4n, m),  
6,77 (1n, d, J=10Hz), 6,31 (1n, d, J=2Hz),  
7,1-7,5 (5n, m), 7,77 (1n, d, J=10Hz), 7,34 (1n,  
10 s), 11,51 (1n, s), 11,78 (1n, s)

MASS (m/e) : 450, 452, 451 (M<sup>+</sup>)

(44) 6-[4-(3-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -3-cloro-3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

15 p.f. : 240-242°C

IV (Nujol) : 3200, 1635, 1620, 1530, 1540, 1490 cm<sup>-1</sup>

RNM (D<sub>2</sub>O + DC, δ) : 2,6-2,8 (4n, m), 2,71 (3n, s),  
3,0-3,3 (4n, m), 3,9-4,1 (4n, m), 4,3-4,6 (4n,  
m), 7,46 (1n, d, J=7Hz), 7,60 (1n, d, J=4Hz),  
20 7,75 (1n, d, J=4Hz), 7,8-8,0 (1n, m),  
8,63 (1n, d, J=7Hz), 8,70 (1n, s)

MASS (m/e) : 423 (M<sup>+</sup>)

(45) 6-[4-(3-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -3,4-dihidro-3-metil-2(1n)-quinolinona

25 p.f. : 255-257°C

IV (Nujol) : 3130, 3120, 1660, 1610, 1545 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,17 (3n, s), 2,2-2,6 (4n, m),  
2,62 (3n, s), 2,6-3,0 (4n, m), 2,9-3,2 (4n, m),  
30 3,3-4,4 (4n, m), 6,63 (4n, s), 6,31 (1n, d,  
J=7Hz), 7,26 (1n, dd, J=7Hz, 9Hz), 7,51 (1n, d,  
J=9Hz), 8,17 (1n, s), 9,17 (1n, s)

MASS (m/e) : 403 (M<sup>+</sup>)

35 (46) 6-[4-(1,2,3,4-Tetraidro-2-oxoquinolina-6-carbonil)-1-

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15 NOV 1960

1 -piperazinil] -2(1H)-quinolinona

p.f. : > 235°C

IV (Nujol) : 3170, 1660, 1615, 1500  $\text{cm}^{-1}$

5 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2H, m), 2,7-3,1 (2H, m),  
3,0-3,3 (4H, m), 3,5-3,8 (4H, m), 6,40 (1H, d,  
J=10Hz), 6,33 (1H, d, J=9.2), 7,0-7,4 (5H, m),  
7,76 (1H, d, J=10Hz), 10,22 (1H, s), 11,56 (1H,  
s)

10 MASS (m/e) : 402 ( $M^+$ )

(47) 6-[4-(2,3-Dihidro-5,5-dimetil-2-oxoindol-5-carbonil)-1-  
-1-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. 230°C

15 IV (Nujol) : 3200, 1725, 1675, 1665, 1605  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1,26 (6H, s), 2,7-3,1 (6H, m),  
3,6-3,9 (6H, m), 6,8-7,5 (6H, m), 8,63 (1H, s),  
10,47 (1H, s)

MASS (m/e) : 413 ( $M^+$ )

20 (48) 6-[4-2,3-Dihidro-2-oxoindol-5-carbonil)-1-piperazinil]  
-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 199-200°C (dec.)

IV (Nujol) : 3140, 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$

25 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,6-3,9 (14H, m), 6,7-8,3 (6H,  
m), 11,03 (1H, s)

(49) 6-[4-(5-Cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-di-  
hidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 163-169°C

30 IV (Nujol) : 3310, 3250, 3200, 1650, 1615, 1530,  
1510  $\text{cm}^{-1}$

35 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2H, m), 2,7-3,0 (2H, m),  
3,1 (4H, amplo s), 3,9 (4H, amplo s), 6,7-7,0 (4H, m),  
7,18 (1H, ad, J=2Hz, 9Hz), 7,43 (1H, d, J=9Hz),  
7,63 (1H, d, J=2Hz), 9,90 (1H, s), 11,31 (1H, s)

15. NOV. 1989

1 MASS (m/e) : 403, 410 (M<sup>+</sup>)

(50) 6-[4-(5-Hidroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-di-  
hidro-2(1H)-quinolinona

5 p.f. : 237-239°C (dec.)

IV (Nujol) : 3150, 1655, 1595, 1500 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,27-2,59 (2H, m), 2,71-2,97  
(2H, m), 3,1 (4H, amplo s), 3,9 (4H, amplo s),  
6,6-6,8 (5H, m), 6,87 (1H, dd, J=2Hz, 3Hz),  
10 7,27 (1H, d, J=3Hz), 9,90 (1H, s), 11,62 (1H, s)

MASS (m/e) : 390 (M<sup>+</sup>)

(51) 6-[4-(5-Metoxiindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-di-  
hidro-2(1H)-quinolinona

15 p.f. : 243-251°C

IV (Nujol) : 3280, 1645, 1595, 1530, 1500 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,30-2,5 (2H, m), 2,7-2,9 (2H,  
m), 3,0-3,3 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,7-4,0 (4H,  
m), 6,7-7,0 (5H, m), 7,12 (1H, d, J=2Hz), 7,40  
20 (1H, d, J=2Hz), 9,9 (1H, amplo s)

MASS (m/e) : 404 (M<sup>+</sup>)

(52) 6-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-  
-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 199-202°C (dec.)

IV (Nujol) : 3320, 3200, 3100, 3060, 1660, 1620,  
1590 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,33 (3H, s), 2,3-2,6 (2H, m),  
2,60 (3H, s), 2,6-2,9 (4H, m), 2,9-3,2 (4H, m),  
3,5-3,8 (4H, m), 6,7-6,9 (3H, m), 9,93 (1H, s)

30 MASS (m/e) : 370 (M<sup>+</sup>)

(53) 6-[4-(2-Mesilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-pipera-  
zinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35 p.f. : 255-257°C

15. NOV 1989

1 IV (Nujol) : 3170, 3110, 1670, 1620, 1555, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (LMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,13 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m),  
2,7-2,9 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,10 (4H amplo s),  
3,68 (4H, amplo s), 6,7-6,9 (3H, m), 9,90 (1H, s)  
5 MASS (m/e) : 449 ( $M^+$ )

(54) 6-[4-(2-Metilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazini-  
nil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 211-21390

10 IV (Nujol) : 3340, 3170, 3050, 1665, 1630, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (LMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,15 (3H, s), 2,3-2,5 (2H, m),  
2,7-3,0 (2H, m), 2,82 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3,1 (4H,  
amplo s), 3,6 (4H, amplo s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,3 (1H,  
q,  $J=5\text{Hz}$ ), 9,92 (1H, s)  
15 MASS (m/e) : 385 ( $M^+$ )

(55) 6-[4-(2-Metiltioimidazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -  
-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 176-17790

20 IV (Nujol) : 3140, 1675, 1600, 1560, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $D_2O$ ,  $DCI$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,8 (2H, m), 2,87 (3H, s),  
2,9-3,2 (2H, m), 3,6-4,0 (4H, m), 4,1-4,4 (4H,  
m), 7,03 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 7,4-7,6 (2H, m),  
8,00 (1H, s)  
25 MASS (m/e) : 371 ( $M^+$ )

(56) 6-[4- { 3-(2-Metilbenziloxi)imidazo[1,2-a] piridina-2-  
-carbonil } -1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quino-  
lina

30 p.f. : 204-20690  
IV (Nujol) : 3340, 1670, 1600, 1545  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (LMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,37 (3H, s), 2,4-2,6 (2H, m),  
2,6-3,0 (3H, m), 3,7-4,5 (4H, m), 5,29 (2H,  
s), 6,7-7,5 (3H, m), 8,1-8,31 (1H, m),  
35 8,70 (1H, s)

15. NOV. 1969

MASS (m/e) : 495 (M<sup>+</sup>)

(57) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridin-2-ilacetil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 218-219°C

IV (Nujol) : 3130, 1630, 1640, 1595 cm<sup>-1</sup>

RNM (D<sub>2</sub>O + DC, δ) : 2,57 (3H, s), 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,7-4,5 (3H, m), 4,40 (4H, s), 7,06 (1H, a, J=9Hz), 7,27 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 7,63 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 8,00 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=7Hz)

MASS (m/e) : 495 (M<sup>+</sup>)

(58) 6-[4-(5,8-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 133-139°C (Dec.)

IV (Nujol) : 1675, 1605, 1530 cm<sup>-1</sup>

RNM (D<sub>2</sub>O, DC, δ) : 2,5-3,1 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,85 (3H, s), 3,0-3,4 (4H, m), 3,9-4,4 (4H, m), 6,9-7,3 (3H, m), 7,32 (1H, a, J=2Hz), 7,30 (1H, d, J=3Hz), 8,45 (1H, s)

MASS (m/e) : 493 (M<sup>+</sup>)

(59) 6-[4-(2-Imidazo[1,2-a] piridinacarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 127-128°C

IV (Nujol) : 3350, 3300, 1605, 1595, 1510 cm<sup>-1</sup>

RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,3-2,6 (4H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 3,0-3,3 (4H, m), 3,7-4,5 (4H, m), 6,1-7,1 (4H, m), 7,2-7,4 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=9Hz), 8,36 (1H, s), 8,55 (1H, a, J=7Hz), 9,35 (1H, s)

MASS (m/e) : 375 (M<sup>+</sup>)

(60) 6-[4-(4-Metilimidazo[1,2-a] piridina-3-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

BAD ORIGINAL

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

15. NOV. 1988

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

p.f. : 197-199°C  
IV (Nujol) : 3130, 1635, 1670, 1665, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2,3-2,6 (2H, m), 2,33 (3H, s),  
2,7-3,0 (2H, m), 2,9-3,2 (4H, m), 3,5-3,8  
(4H, m), 6,7-7,1 (4H, m), 7,2-7,6 (2H, m),  
8,46 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 9,35 (1H, s)  
MASS (m/e) : 389 ( $\text{M}^+$ )

(61) 6-[4-(5-Etilimidezo[1,2-a] piridina-1-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 167-168°C  
IV (Nujol) : 3200, 1670, 1635, 1615  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 1,43 (3H, t,  $J=7,5\text{Hz}$ ), 2,5-2,7  
(2H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,0-3,4 (6H, m),  
3,9-4,3 (4H, m), 7,0-7,3 (3H, m), 7,40 (1H, d,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 7,83 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
8,06 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 8,51 (1H, s)  
MASS (m/e) : 403 ( $\text{M}^+$ )

(62) 6-[4-(2-Metilaminotiazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 202-204°C  
IV (Nujol) : 3270, 3100, 1660, 1640, 1615, 1590  
1500  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2,2-2,5 (2H, m), 2,82 (3H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 2,6-2,9 (2H, m), 3,0 (4H, amplo s),  
3,7 (4H, amplo s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,02 (1H, s),  
7,58 (1H, s,  $J=5\text{Hz}$ ), 9,32 (1H, s)  
MASS (m/e) : 371 ( $\text{M}^+$ )

(63) 6-[4-(3-Imidazolcarbonil)-1-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 285°C (dec.)  
IV (Nujol) : 3200, 1660, 1595, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM ( $\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$ ,  $\delta$ ) : 2,5-2,8 (2H, m), 2,9-3,2 (2H,

15. NOV 1969

1 m), 3,8-4,2 (4n, m), 4,2-4,5 (4n, m), 7,1 (1n,  
d, J=3Hz), 7,57 (1n, dd, J=2Hz, 3Hz), 7,60 (1n,  
s), 8,13 (1n, s), 9,00 (1n, s)  
MASS (m/e) : 325 (M<sup>+</sup>)

5

(64) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazininil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
p.f. : 224-22600 (Dec.)  
IV (Nujol) : 1690, 1620, 1505, 1270, 1240 cm<sup>-1</sup>  
10 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,39 (5n, s), 2,4-2,6 (4n, m),  
2,7-3,0 (4n, m), 3,0-4,5 (3n, m), 6,32 (3n, s),  
6,38 (1n, dd, J=2Hz, 3Hz), 7,41 (1n, s) 3,31  
(1n, s), 3,52 (1n, d, J=3Hz), 9,92 (1n, s)  
MASS (m/e) : 339 (M<sup>+</sup>)

15

(65) 6-[4-(7-Metoxiimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazininil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
p.f. : 127-12900  
IV (Nujol) : 1660, 1595, 1550, 1505 cm<sup>-1</sup>  
20 RNM (D<sub>2</sub>O + DC, δ) : 2,5-2,8 (2n, m), 2,9-3,2 (4n,  
m), 3,3-4,1 (4n, m), 4,06 (3n, s), 4,2-4,5 (4n,  
m), 7,0-7,4 (3n, m), 7,5-7,7 (1n, m), 7,62 (1n,  
s), 8,43 (1n, s), 8,56 (1n, d, J=9Hz)  
MASS (m/e) : 405 (M<sup>+</sup>)

25

(66) 6-[4- { 2(2-Metil-4-tiazolil)acetil } -1-piperazininil] -  
-3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
p.f. : 163-16900  
IV (Nujol) : 3220, 1665, 1640, 1600, 1535 cm<sup>-1</sup>  
30 RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,3-3,0 (3n, m), 2,50 (3n, s),  
3,7 (4n, amplo s), 3,31 (2n, s), 6,3-7,0 (3n, m),  
7,17 (1n, s), 8,67 (1n, s)  
MASS (m/e) : 370 (M<sup>+</sup>)

35

(67) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-1-metil-2-oxoquinolinona-6-

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 -carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 130-140°C  
IV (Nujol) : 1640, 1610 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,2-3,2 (12H, m), 3,22 (3H, s)  
5 3,3-3,4 (4H, m), 6,7-7,5 (6H, m), 9,92 (1H,  
amplo s)  
MASS (m/e) : 418 (M<sup>+</sup>)

10 (68) 3,4-Dihidro-6-[4-(1H-imidazo[4,5-c] piridina-2-carbonil)-  
-1-piperazinil] -2(1H)-quinolinona  
p.f. : >250°C  
IV (Nujol) : 1670, 1650, 1615, 1560, 1505 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,45 (2H, t, J=6,3Hz), 2,85 (2H,  
t, J=6,3Hz), 3,19 (4H, amplo s), 3,89 (2H, amplo s),  
15 4,54 (2H, amplo s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,63 (1H, d,  
J=5,5Hz), 8,42 (1H, d, J=5,5 Hz), 9,09 (1H, s),  
9,93 (1H, s), 13,62 (1H, amplo s)  
MASS (m/e) : 375 (M<sup>+</sup>)

20 (69) 3,4-Dihidro-6-[4-(5-metoxibenzimidazol-2-carbonil)-1-  
-1-piperazinil] -2(1H)-quinolinona  
p.f. : 217-218°C  
IV (Nujol) : 3220, 1660, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,41 (2H, t, J=6,3Hz), 2,84 (2H,  
t, J=6,3Hz), 3,16 (4H, amplo s), 3,81 (3H, s), 3,84  
25 (2H, amplo s), 4,57 (2H, amplo s), 6,8-7,8 (6H, m),  
9,91 (1H, s), 13,03 (1H, s)  
MASS (m/e) : 405 (M<sup>+</sup>)

30 (70) 6-[4-(7-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] -piridi-  
na-2-carbonil)-1-piperazinil] -2(1H)-quinolinona  
p.f. : 245-248°C  
IV (Nujol) : 1688, 1630, 1530, 1500 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1,06 (3H, d, J=6,4Hz), 1,5-1,3  
35 (1H, m), 1,8-2,1 (2H, m), 2,2-2,4 (2H, m),

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

*Al*  
15 NOV 1967

2,8-3,0 (2H, m), 3,12 (4H, amplo s), 3,6-4,4 (4H, m), 6,45 (1H, d,  $J=9,5\text{Hz}$ ), 7,1-7,4 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,73 (1H, d,  $J=9,5\text{Hz}$ ), 11,53 (1H, s)

MASS (m/e) : 391 ( $M^+$ )

(71) 6-[4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ylacetil)-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona

p.f. : 201-203°C (Dec.)

IV (Nujol) : 3150, 1675, 1655, 1625, 1610  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,40 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2,7-2,9 (2H, m), 3,05 (4H, amplo s), 3,27 (2H, s), 3,5-3,9 (4H, m), 6,41 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6,6-7,3 (5H, m), 7,53 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,3 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 9,97 (1H, s), 11,60 (1H, s)

MASS (m/e) : 416 ( $M^+$ )

#### Exemplo 4

A uma mistura de 6-(1-piperazinil)-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (1,28 g), cloridrato de 4-cloro-6,7-dimetoxiquinazolina (1,43 g), e N,N-dimetilformamida (50 ml) foi adicionada trietilamina (560 mg) e a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e ao resíduo obtido foram adicionados água (20 ml), e tetrahydrofurano (10 ml) e acetato de etilo (10 ml). A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia em coluna sobre gel de sílica (30 g) e eluído com solução de metanol a 10% em clorofórmio. As frações contendo o composto considerado foram combinadas e concentradas. O resíduo obtido foi submetido a cromatografia em coluna sobre alumina (30 g) e eluído com solução de metanol a 5% em clorofórmio. As frações contendo o composto considerado foram combinadas e concentradas para dar 6-[4-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 p.f. : 261-26290  
IV (Nujol) : 3200, 1665, 1620, 1575, 1550, 1505  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (LMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,2-2,5 (2H, m), 2,6-2,9 (2H, m),  
3,1-3,4 (4H, m), 3,5-3,9 (4H, m), 3,95 (3H, s),  
5 5,7-7,0 (3H, m), 7,21 (1H, s), 7,27 (1H, s),  
3,52 (1H, s), 9,94 (1H, s)  
MASS (m/e) : 491 ( $\text{H}^+$ )

Exemplo 5

10 1-Cloro-6,7-dimetoxiisocquinolina (0,63 g) e 6-(1-piperazinil)-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (1,30 g) foram misturados a 20093 durante 1,5 horas sob agitação. A mistura foi dissolvida numa mistura de clorofórmio e metanol (10:1 V/V) e submetida a uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: metanol em clorofórmio, 0,25 V/V).  
15 As frações contendo o composto considerado foram combinadas e concentradas e o resíduo foi triturado com diisopropil éter para dar 6-[4-(6,7-dimetoxiisocquinolin-1-il)-1-piperazinil]-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,44 g).

20 p.f. : 235-24090  
IV (Nujol) : 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (LMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4,2-3,7 (1H, m), 3,95 (6H, s),  
6,7-7,1 (2H, m), 7,2-7,6 (3H, m), 8,05 (1H, d,  
 $J=7.2$ ), 9,33 (1H, amplo s)  
25 MASS (m/e) : 413 ( $\text{H}^+$ )

Exemplo 6

30 Uma mistura de 6,7-dimetoxi-1-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroisocquinolina (1,0 g), acetato de metilo (1,4 ml) e tetrahydrofurano (20 ml) foi levada a refluxo durante 1 hora.

35 O material insolúvel foi recolhido e ao mesmo foram adicionados 6-(1-piperazinil)-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (1,04 g), trietilemina (1,25 ml) e N,N-dimetilformamida (10 ml). A mistura foi agitada durante 6 horas a

*Al*  
15. NOV. 1970

3020 e vezada em água (100 ml). O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar 6-[4-(6,7-dimetoxi-5,4-dihidroisocquinolin-1-il)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,47 g).

p.f. : 70-75°C

IV (Nujol) : 1560, 1600  $\text{cm}^{-1}$

RNM (DMSO- $d_6$   $\delta$ ) : 2,5-3,5 (16H, m), 3,77 (3H, s),  
3,81 (3H, s), 6,6-7,0 (5H, m), 9,30 (1H amplo s)

MASS (m/e) : 420 ( $M^+$ )

### Exemplo 7

6-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil]-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (1,2 g) foi dissolvido em ácido fórmico (25 ml) e a solução foi agitada durante 4 horas à temperatura ambiente. Depois, o solvente foi removido, acetato de etilo (10 ml) e água (10 ml) foi adicionada ao resíduo e a mistura foi ajustada para pH 4,5 com solução de carbonato de potássio de aquosa a 10%. O precipitado resultante foi recolhido e recristalizado a partir de metanol-água para dar 6-[4-(2-amino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil]-5,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (0,9 g).

p.f. : 316-318°C (Dec.)

IV (Nujol) : 3300, 3200, 3100, 1670, 1520, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNM (DMSO- $d_6$   $\delta$ ) : 2,15 (3H, s), 2,2-2,4 (4H, m),

2,7-2,9 (4H, m), 2,9-3,2 (4H, m), 3,5-3,8 (4H, m),

6,7-6,8 (3H, m), 7,20 (2H, s), 9,79 (1H, s)

MASS (m/e) : 371 ( $M^+$ )

### Exemplo 3

Uma mistura de acríleto de 3-[3-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]-piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-6-nitrofenil] etilo (926 mg), carbono de paládio a 10% (139 mg), diclorometano (50 ml) e metanol (50 ml) foi hidrogenada sob uma pressão atmosférica de hidrogénio à temperatura am-

BAD ORIGINAL

15 NOV 1969

1 biente durante 2,5 horas. Após filtração, foi adicionado áci-  
do acético (1 ml) ao filtrado contendo propionato de 3-[3-[  
4-)7-metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil-1-piperazinil-  
-6-aminofenil] de etilo e 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a] -piri-  
5 dina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)quinolino-  
na e evaporado no vácuo. O resíduo foi dissolvido em cloro-  
fórmio (30 ml) e lavado com solução de carbonato hidrogenado  
de sódio, aquosa, saturada. O extracto foi seco sobre sulfato  
de magnésio e concentrado. O resíduo foi cristalizado a  
10 partir de etanol para dar 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a] piridi-  
na-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona  
p.f. : 224-226°C (Dec.)

IV (NaCl) : 1690, 1620, 1505, 1270, 1240  $\text{cm}^{-1}$

15 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,39 (3H, s), 2,2-2,6 (2H, m),  
2,7-3,0 (2H, m), 3,0-4,5 (3H, m), 6,32 (2H, s),  
6,33 (1H, ad, J=2Hz, 3Hz), 7,41 (1H, s),  
8,31 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=3Hz), 9,92 (1H, s)

MASS (m/e) : 389 ( $M^+$ )

20 Exemplo 9

Uma mistura de ácido 7-metilimidazo[  
1,2-a] piridina-2-acético (571 mg), 1,1-carbonildimidazol  
(535 mg), N,N-dimetilformamida (4,5 ml) e clorofórmio (7,5  
ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Uma  
25 solução de 6-(1-piperazinil)-2(1n)-quinolinona (933 mg), trie-  
tilamina (607 mg) e dimetilsulfoxido (20 ml) foi adicionada  
à mesma e a mistura foi agitada durante 2 horas à mesma tem-  
peratura. Os precipitados resultantes foram recolhidos, la-  
vados com clorofórmio, e dissolvidos em solução de metanol a  
30 15% em clorofórmio (30 ml) e ácido clorídrico a 5% (5ml). A  
mistura foi ajustada para pH 9 com uma solução de carbonato  
de potássio aquosa, saturada. A camada orgânica separada foi  
seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi  
submetido a uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica  
35 (60 g) e eluído com solução de metanol a 10% em clorofórmio.

BAD ORIGINAL

15. Nov 1989

1 As freqüências contendo o composto considerado foram combinadas e concentradas. O resíduo foi pulverizado com éter dietílico e seco para dar 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-ileacetil)-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona (0,45 g).

5 p.f. : 250°C  
IV (Nujol) : 1675, 1645, 1630, 1540, 1495  $\text{cm}^{-1}$   
RNN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,50 (3H, s), 3,07 (4H amplo s),  
3,6-3,8 (4H, m), 3,62 (2H, s), 6,44 (1H, d,  
J=9,6Hz), 6,69 (1H, d, J=6,3Hz), 7,0-7,3 (4H,  
10 s), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J=9,6Hz), 8,55  
(1H, d, J=6,3Hz), 11,55 (1H, s)  
MASS (m/e) : 401 ( $\text{M}^+$ )

#### Exemplo 10

15 O composto seguinte foi obtido de modo semelhante ao do Exemplo 9.

3,4-Dihidro-6-[4-(2-benzimidazolilacetil)-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona

20 p.f. : 240-250°C (Dec.)  
IV (Nujol) : 3130, 1581, 1660, 1630, 1510  $\text{cm}^{-1}$   
RNN (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,57 (2H, t, J=6,3Hz), 2,50 (4H,  
t, J=6,3Hz), 2,3-3,2 (4H, m), 3,4-3,8 (4H, m),  
4,06 (2H, s), 6,7-6,9 (3H, m), 7,0-7,2 (2H, m),  
7,4-7,6 (2H, m), 9,30 (1H, s), 12,30 (1H, s)  
25 MASS (m/e) : 389 ( $\text{M}^+$ )

#### Exemplo 11

30 Uma mistura de 6-cloroacetil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (3,5 g), 6-(1-piperazinil)-2(1H)-quinolinona (3,11 g), trietilamina (7,5 ml), metanol (50 ml) e cloroformo (50 ml) foi agitada durante 5 horas a 60°C e deixada permanecer durante a noite à temperatura ambiente. Os precipitados resultantes foram recolhidos, levados com metanol, e secos para dar 6-[4-[2-(2-oxo-1,4,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)carbonilmetil]-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona (2,7 g).

15. NOV. 1958

1 Exemplo 12

O composto seguinte foi obtido de modo semelhante ao do Exemplo 11.

5 6-[4-[5-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5-oxopropil]-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona

p.f. : 253-255°C (Dec.)

IV (Nujol) : 1635, 1650, 1640, 1590  $\text{cm}^{-1}$

10 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,4-3,5 (16H, m), 6,64 (1H, d, J=9,5Hz), 6,94 (1H, d, J=3,1Hz), 7,1-7,4 (3H, m), 7,7-7,9 (3H, m), 10,43 (1H, s), 11,54 (1H, s)

MASS (w/e) : 430 ( $M^+$ )

15 Exemplo 13

15 A uma mistura de 6-[4-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)carbonilmetil]-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona (1,4 g), metanol (50 ml) e clorofórmio (150 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (230 mg) durante o período de 2 horas sob refluxo. A mistura foi agitada durante 20 5 horas à mesma temperatura. Depois a mistura de reação foi concentrada, e foi adicionado ácido clorídrico a 5% (30 ml). A mistura foi ajustada a pH 9 com hidróxido de amônio a 20% e lavada com solução de metanol a 15% em clorofórmio (20 ml x 3). A camada aquosa separada foi concentrada até um volume de 10 ml e foi deixada permanecer durante a noite à temperatura ambiente. Os precipitados resultantes foram recolhidos, lavados com água, e secos para dar 6-[4-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-2-hidroxietil]-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona (0,37 g).

30 p.f. : 241-245°C (Dec.)

IV (Nujol) : 1630, 1650, 1640, 1605  $\text{cm}^{-1}$

35 RNM (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2,47 (2H, t, J=7Hz), 2,33 (2H, t, J=7Hz), 3,1-4,1 (10H, m), 5,13 (1H, amplo s), 6,17 (1H, amplo s), 6,43 (1H, d, J=11Hz), 6,37 (1H, d, J=3Hz), 7,1-7,5 (3H, m),

BAD ORIGINAL

*Alig*  
15. NOV. 1959

1                    7,83 (1h, d, J=11hz), 10,17 (1h, s), 11,64 (1h,  
s)

MASS (m/e) : 416 (M<sup>+</sup>)

5    Exemplo 14

O Composto seguinte foi obtido de modo semelhante ao do Exemplo 13.

6-[4-[3-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquino-  
lin-6-il)-3-hidroxiopropil]-1-piperazinil]-2(1h)-quinolino-  
10 na

p.f. : 196-199°C (Dec.)

IV (Nujol) : 1650, 1610, 1500 cm<sup>-1</sup>

15    RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1,6-1,9 (2h, m), 2,2-2,6 (6h, m),  
2,37 (2h, t, J=7,1hz), 3,0-3,4 (5h, m),  
4,57 (2h, t, J=6,6hz), 5,4 (1h amplo s), 6,45 (1h,  
d, J=9,5 Hz), 6,30 (1h, d, J=3hz), 7,0-7,3 (5h,  
m), 7,30 (1h, d, J=9,5 Hz), 10,05 (1h, s), 11,57  
(1h, s)

MASS (m/e) : 432 (M<sup>+</sup>)

20    Exemplo 15

Uma solução de 6-[4-(7-etilimidazo [1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1h)-  
25 -quinolinona (1,17 g), metanol (10 ml) e ácido clorídrico 1N (3 ml) foi concentrada sob pressão reduzida até um volume de 3 ml. Metanol (5 ml) foi adicionado à solução a 60°C. A solu-  
ção foi deixada permanecer durante a noite à temperatura am-  
biente para dar cristais, que foram recolhidos por filtração e secos para dar monocloridrato de 6-[4-(7-etilimidazo [1,2-a]  
30 -quinolinona (0,96 g).

p.f. : 274-276°C (Dec.)

IV (Nujol) : 1650, 1615, 1550, 1500 cm<sup>-1</sup>

35    RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,43 (2h, t, J=6,9hz),  
2,50 (3h, s), 4,36 (2h, t, J=6,9hz), 3,32 (2h,

*Al*  
15. Nov 1989

s), 3,7-4,3 (4H, m), 6,85 (1H, d, J=3,4Hz),  
6,9-7,2 (2H, m), 7,25 (1H, d, J=7,0Hz),  
7,65 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,75 (1H, d,  
J=3,4Hz), 10,06 (1H, s)

Exemplo 16

Uma solução de 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona (10,1 g), metanol (100 ml) e ácido clorídrico 1N (52 ml) foi concentrada sob pressão reduzida até um volume de 30 ml. Metanol (50 ml) foi adicionado à solução a 60°C. A solução foi deixada permanecer durante a noite à temperatura ambiente para dar cristais, que foram recolhidos por filtração e secos para dar dicloridrato de 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a] piridina-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 2349-23790 (Dec.)  
IV (Nujol) : 1700, 1655, 1640 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,47 (2H, t, J=7,9Hz), 2,55 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=7,9Hz), 3,65 (4H, amplo s), 4,22 (4H, amplo s), 6,99 (1H, d, J=3,6Hz), 7,41 (1H, dd, J=12Hz, 7,0Hz), 7,61 (1H, d, J=3,6Hz), 7,68 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,85 (1H, c, J=7Hz), 8,92 (1H, s), 10,33 (1H, s)

Exemplo 17

O composto seguinte foi obtido de modo semelhante ao do Exemplo 15.

Metanosulfonato de 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 226-22900  
IV (Nujol) : 1400, 1635, 1510 cm<sup>-1</sup>  
RNM (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,41 (3H, s), 2,42 (2H, t, J=7,0Hz), 2,53 (3H, s), 2,35 (2H, t, J=7,0Hz),

BAD ORIGINAL

Mod. 71-10000 ex. 89/07

15-NOV-1980

1 3,24 (4n, s), 3,96 (4n, amplo s), 6,7-7,0 (3n, m)  
7,33 (1n, d, J=7,0Hz), 7,63 (1n, s), 8,73 (1n,  
s), 8,75 (1n, d, J=7,9Hz), 9,97 (1n, s)

5 Exemplo 18

Uma solução de 6-[4-(7-metilimidazo[1,2-  
-e] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1n)-  
quinolinona (195 mg) e ácido maleico (53 mg) em etanol (30  
ml) foi concentrada sob pressão reduzida até um volume de 3  
10 ml. A solução foi diluída sob arrefecimento a 60°C com acetato  
de etilo (10 ml) e deixada permanecer durante a noite à  
temperatura ambiente para dar cristais, que foram recolhidos  
por filtração para dar hemimalato de 6-[4-(7-metilimidazo  
[1,2-e] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2  
15 (1n)-quinolinona

p.f. : 235-237°C

IV (Nujol) : 1660, 1610, 1530 cm<sup>-1</sup>

RMN. (LMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2,39 (3n, s), 2,41 (2n, t,  
J=7,9Hz), 2,33 (4n, t, J=7,9Hz), 3,11 (4n,  
20 amplo s), 3,30 (4n, amplo s), 4,31 (4n, amplo s),  
6,24 (1n, s), 6,7-7,0 (4n, m), 7,43 (1n, s),  
8,33 (1n, s), 8,49 (1n, d, J=6,9Hz),  
9,89 (1n, s)

25 Exemplo 19

Os compostos seguintes foram obtidos de  
modo semelhante ao do Exemplo 3.

(1) 6-[4-(5-Metilimidazo[1,2-e] piridina-2-carbonil)-1-pipe-  
razinil] -3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

30 p.f. : 233-240°C (Dec.)

IV (Nujol) : 3440, 1630, 1510, 1340 cm<sup>-1</sup>

(2) 6-[4-(5-Metilimidazo[1,2-e] piridina-2-carbonil)-1-pipe-  
razinil] -3-cloro-3,4-dihidro-2(1n)-quinolinona

35 p.f. : 230-232°C

BAD ORIGINAL

45 NOV 1989

1 IV (Nujol) : 1663, 1605, 1530, 1540  $\text{cm}^{-1}$

(3) 6-[4-(1-Metilindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

5 p.f. : 142-1449C

IV (Nujol) : 1630, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(4) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-cloro-3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

10 p.f. : 199-2009C

IV (Nujol) : 1675, 1630, 1600, 1575  $\text{cm}^{-1}$

(5) 6-[4-(3-Indolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

15 p.f. : 263-2699C (Dec.)

IV (Nujol) : 3410, 3210, 1660, 1600, 1530, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(6) 6-[4-(2-Indolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

20 p.f. : 233-2359C

IV (Nujol) : 3250, 1635, 1595, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(7) 6-[4-(5-Metilindol-4-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

25 p.f. : 165-1679C

IV (Nujol) : 3280, 3040, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$

(8) 6-[4-(2-Metiltiazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

30 p.f. : 155-1569C

IV (Nujol) : 3130, 1675, 1605, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(9) 6-[4-(2-Amino-4-etiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(lu)-quinolinona

35 p.f. : 204-2069C

15 NOV 1989

1 IV (Nujol) : 3330, 3270, 3100, 1650, 1605, 1590  $\text{cm}^{-1}$

(10) 6-[4-(2-Benzimidazolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

5 p.f. : 291-2949C (Dec.)

IV (Nujol) : 3240, 1670, 1610, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(11) 6-[4-(2-Terc-butoxicarbonilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

10 p.f. : 162-1639C

IV (Nujol) : 3200, 1705, 1655, 1620, 1550, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(12) 6-[4-(2-Metilamino-4-etiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

15 p.f. : 218-2209C (Dec.)

IV (Nujol) : 3330, 3200, 3110, 1635, 1600, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(13) 6-[4-(5-Bromoindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -8-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

20 p.f. : 255-2609C

IV (Nujol) : 1665, 1615, 1595  $\text{cm}^{-1}$

(14) 6-[4-(5-cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 257-2599C

IV (Nujol) : 1665, 1620, 1530  $\text{cm}^{-1}$

(15) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-c] pircidina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

30 p.f. : 233-2349C

IV (Nujol) : 1670, 1605, 1550, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(16) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-2-oxoquinolinona-5-carbonil)-1-piperazinil] -3-metil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35 p.f. : > 2609C

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15 NOV 1979

1 IV (Nujol) : 1675, 1650, 1610, 1490  $\text{cm}^{-1}$

(17) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahidro-2-oxoquinolina-6-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

5 p.f. : 160-17090

IV (Nujol) : 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

(18) 6-[4-(7-Etilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

10 p.f. : 200-20190

IV (Nujol) : 1670, 1605, 1550, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(19) 6-[4-(7,8-Dimetilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

15 p.f. : 254-25590

IV (Nujol) : 3210, 1670, 1625, 1550, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(20) 6-[4-(7-Isopropilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

20 p.f. : 200-20190

IV (Nujol) : 3180, 3150, 1655, 1600, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(21) 6-[4-(3-etilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 218-22090

IV (Nujol) : 3200, 1670, 1620, 1540, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(22) 6-[4-(3-Acetamidimidazo[1,2-a]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

30 p.f. : 303-30690 (Des.)

IV (Nujol) : 3180, 1670, 1660, 1635, 1615, 1545, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(23) 6-[4-(4-Metilimidazo[1,2-a]piridina-6-carbonil)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1

p.f. : 257-25900

IV (Nujol) : 1670, 1640, 1605, 1510  $\text{cm}^{-1}$

5

(24) 6-[4- { 2-Metilemino-5-(4-piridil)tiazol-4-carbonil } -  
-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 290-29400 (Dec.)

IV (Nujol) : 3200, 1670, 1640, 1610, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

10

(25) 6-[4-(1,5-Dimetiltiazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -  
-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 179-18000

IV (Nujol) : 3200, 1665, 1645, 1485  $\text{cm}^{-1}$

15

(26) 6-[4-(5-Indolcarbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1  
H)-quinolinona

p.f. : 26300 (Dec.)

IV (Nujol) : 3150, 1650, 1600, 1500  $\text{cm}^{-1}$

20

(27) 6-[4-(6-Cloroimidazol[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 300-30300 (Dec.)

IV (Nujol) : 3150, 1630, 1645, 1535, 1510  $\text{cm}^{-1}$

25

(28) 6-[4-(5,7-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-  
-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 205-20800

IV (Nujol) : 3130, 1655, 1640, 1555, 1505  $\text{cm}^{-1}$

30

(29) 6-[4-(7-Cloroimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

p.f. : 258-24100 (Dec.)

IV (Nujol) : 3300, 3230, 1665, 1630, 1590, 1545,  
1505  $\text{cm}^{-1}$

35

(30) 6-[4-(7-Cianoimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-

15. NOV. 1989

1 perazinil -3,4-dihidro-2-(1a)-quinolinona  
p.f. : 305-30790 (Dec.)  
IV (Nujol) : 3180, 3080, 2225, 1670, 1605, 1505  $\text{cm}^{-1}$

5 (31) 6-[4-(6-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -3,4-dihidro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 289-29090 (Dec.)  
IV (Nujol) : 3140, 1665, 1595, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$

10 (32) 6-[4-(3-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-pi-  
perazinil] -5,4-dihidro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 272-27490  
IV (Nujol) : 3190, 3060, 1670, 1620, 1545  $\text{cm}^{-1}$

15 (33) 6-[4-(5,7-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-  
-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 243-24490  
IV (Nujol) : 3430, 1675, 1645, 1615, 1555  $\text{cm}^{-1}$

20 (34) 6-[4-(3-Metil-6-nitroimidazo[1,5-a] piridina-1-carbonil)-  
-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 256-25890  
IV (Nujol) : 3400, 1685, 1670, 1640, 1590, 1540,  
1505  $\text{cm}^{-1}$

25 (35) 6-[4-(5-Cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dih-  
dro-3-cloro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 249-25090  
IV (Nujol) : 3180, 1680, 1660, 1625, 1575, 1555  $\text{cm}^{-1}$

30 (36) 6-[4-(5-Bromoindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dih-  
dro-2(1a)-quinolinona  
p.f. : 273-27490  
IV (Nujol) : 3280, 3150, 1660, 1605, 1515  $\text{cm}^{-1}$

35

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV 1989

- 1 (37) 6-[4-(3-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3-cloro-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 240-242°C  
IV (Nujol) : 3200, 1635, 1620, 1580, 1540, 1490  $\text{cm}^{-1}$
- 5 (38) 6-[4-(5-Metilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-8-metil-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 235-237°C  
IV (Nujol) : 3180, 3120, 1660, 1610, 1545  $\text{cm}^{-1}$
- 10 (39) 6-[4-(4,3-dihidro-3,3-dimetil-2-oxoindol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 230°C  
IV (Nujol) : 3200, 1745, 1675, 1665, 1605  $\text{cm}^{-1}$
- 15 (40) 6-[4-(2,3-dihidro-2-oxoindol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 199-200°C  
IV (Nujol) : 3140, 1720, 1620  $\text{cm}^{-1}$
- 20 (41) 6-[4-(5-Cloroindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 163-169°C  
IV (Nujol) : 3310, 3250, 3200, 1650, 1615, 1530, 1510  $\text{cm}^{-1}$
- 25 (42) 6-[4-(5-Hidroxiindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 237-239°C (Dec.)  
IV (Nujol) : 3150, 1695, 1595, 1500  $\text{cm}^{-1}$
- 30 (43) 6-[4-(5-Metoxiindol-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 243-251°C  
IV (Nujol) : 3200, 1645, 1595, 1530, 1500  $\text{cm}^{-1}$
- 35

*Al*  
15. NOV. 1969

1 (44) 6-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-  
-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 199-20290 (Dec.)  
5 IV (Nujol) : 3320, 3200, 3100, 3060, 1660, 1640,  
1590  $\text{cm}^{-1}$

(45) 6-[4-(2-Mesilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazi-  
nil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 255-25790  
10 IV (Nujol) : 3170, 3110, 1670, 1620, 1555, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(46) 6-[4-(2-Metilamino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazi-  
nil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 211-21390  
15 IV (Nujol) : 3320, 3170, 3050, 1665, 1630, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(47) 6-[4-(2-Metiltioimidazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -  
3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 176-17790  
20 IV (Nujol) : 3120, 1675, 1600, 1560, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(48) 6-[4-{3-(4-Metilbenziloksi)imidazo[1,2-a] piridina-2-  
-carbonil}-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolino-  
na  
25 p.f. : 204-20690  
IV (Nujol) : 3340, 1670, 1600, 1545  $\text{cm}^{-1}$

(49) 6-[4-(7-Metilimidazo[1,2-a] piridin-2-ilacetil)-1-pipe-  
razinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
30 p.f. : 213-21990  
IV (Nujol) : 3130, 1600, 1540, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(50) 6-[4-(5,5-Dimetilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-  
-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
35 p.f. : 133-13990 (Dec.)

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 IV (Nujol) : 1676, 1635, 1530  $\text{cm}^{-1}$

(51) 6-[4-(4-Imidazo[1,2-a] piridina-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

5 p.f. : 127-1289C

IV (Nujol) : 3590, 3500, 1635, 1595, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(52) 6-[4-(2-Metilimidazo[1,2-a] piridina-3-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

10 p.f. : 197-1999C

IV (Nujol) : 3130, 1635, 1670, 1635, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(53) 6-[4-(5-Etilimidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

15 p.f. : 167-1689C

IV (Nujol) : 3200, 1670, 1635, 1615  $\text{cm}^{-1}$

(54) 6-[4-(2-Metilaminotiazol-4-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

20 p.f. : 202-2049C

IV (Nujol) : 3270, 3200, 1630, 1640, 1615, 1590, 1500  $\text{cm}^{-1}$

(55) 6-[4-(3-Imidazole-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

25 p.f. : 2359C (Dec.)

IV (Nujol) : 3200, 1630, 1595, 1540, 1510  $\text{cm}^{-1}$

(56) 6-[4-(7-Metoximidazo[1,2-a] piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

30 p.f. : 127-1299C

IV (Nujol) : 1600, 1595, 1590, 1505  $\text{cm}^{-1}$

(57) 6-[4-{ 2-(2-Metil-4-tiazolil)acetil } -1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona

35

BAD ORIGINAL

15 NOV 1989

1 p.f. : 163-16990  
IV (Nujol) : 3220, 1665, 1640, 1600, 1535 cm<sup>-1</sup>

5 (58) 6-[4-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-metil-2-oxoquinolinona-6-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 130-14090  
IV (Nujol) : 1640, 1610 cm<sup>-1</sup>

10 (59) 6-[4-(6,7-Dimetoxiquinazolin-4-il)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 261-26190  
IV (Nujol) : 3200, 1665, 1640, 1575, 1550, 1505 cm<sup>-1</sup>

15 (60) 6-[4-(6,7-Dimetoxiisocuinolin-1-il)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 235-24090  
IV (Nujol) : 1670, 1620 cm<sup>-1</sup>

20 (61) 6-[4-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisocuinolin-1-il)-1-piperazinil] 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 70-7590  
IV (Nujol) : 1660, 1600 cm<sup>-1</sup>

25 (62) 6-[4-(2-Amino-4-metiltiazol-5-carbonil)-1-piperazinil] -3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona  
p.f. : 316-31390 (Dec.)  
IV (Nujol) : 3300, 3200, 3100, 1670, 1620, 1510 cm<sup>-1</sup>

30 (63) 3,4-Dihidro-6-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carbonil)-1-piperazinil] -2(1H)-quinolinona  
p.f. : > 25090  
IV (Nujol) : 1670, 1630, 1615, 1560, 1505 cm<sup>-1</sup>

35 (64) 3,4-Dihidro-6-[4-(5-metoxibenzimidazol-2-carbonil)-1-

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

15. NOV. 1989

1 -piperazinil] -2(1H)-quinolinona

p.f. : 217-218°C

IV (Nujol) : 3420, 1660, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>

5 (65) 3,4-Dihidro-6[4-(2-benzimidazolilacetil)-1-piperazinil]  
-2-(1H)-quinolinona

p.f. : 240-250°C (Dec.)

IV (Nujol) : 3130, 1630, 1660, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup>

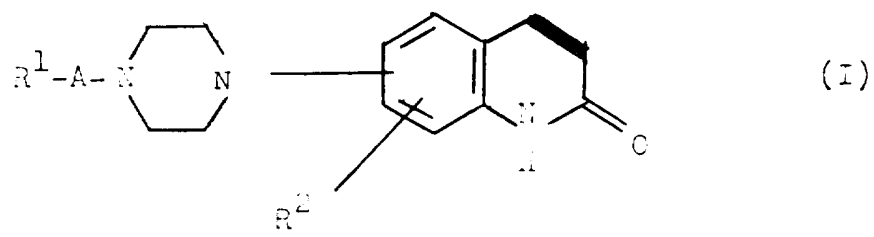
10 O depósito do primeiro pedido para o In-  
vento acima descrito foi efectuado na Grã-Bretanha em 21 de  
Novembro de 1933, sob o nº 3327189.5

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

15

19.- Processo para a preparação de um com-  
posto da fórmula

20



25 na qual R<sup>1</sup> é imidazopiridilo, tiazolilo, indolilo, di-hidro-  
indolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, quinoli-  
lo, isocquinolilo, quinoxalinilo, di-hidroisocai-  
nolilo, tetra-hidroimidazopiridilo, ou tetra-hi-  
droquinolilo, cada um dos quais podendo ser su-  
30 bstituído(s) escolhido(s) do grupo que consiste  
em alcilo inferior, halogéneo, alcoxi inferior,  
alciltio inferior, aralcoxi (inferior), ciano,  
nitro, amino, alcilamino inferior, acilamino,  
hidroxi e oxo,

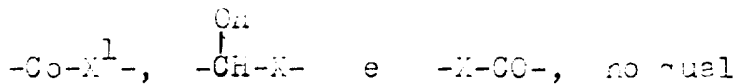
35 R<sup>2</sup> é hidrogénio, alcilo inferior ou halogéneo,

Mod. 71-10000 ex. 89/07

BAD ORIGINAL

45 NOV. 1989

1 A é uma ligação simples ou um grupo de fórmula escolhida  
do grupo que consiste em:



5 X é uma ligação simples ou alquilenos inferior e  
X<sup>1</sup> é alquilenos inferior, e

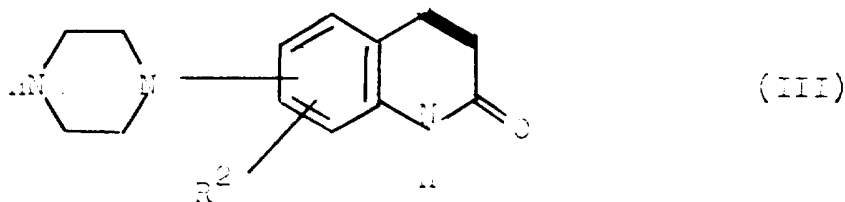
uma linha inteira forte significa uma ligação simples ou  
dupla,

10 ou do seu sel, para utilização como medicamento, para o tra-  
tamento terapêutico de doença do coração ou hipertensão, de  
seres humanos ou animais, caracterizado por compreender:

a) a reação de um composto de fórmula

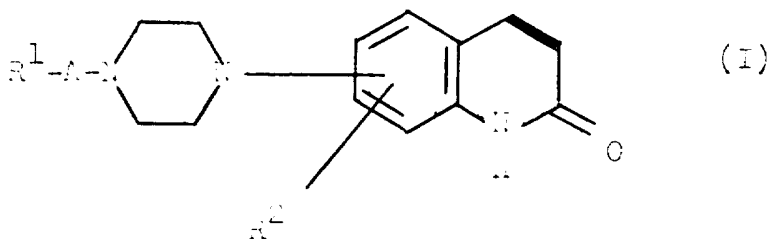


15 na qual R<sup>1</sup> e A são cada um como se definiu atrás,  
ou do seu derivado reactivo ou de um sel do mesmo com um com-  
posto de fórmula:



25 em que R<sup>2</sup> é uma linha inteira forte são cada um como se defi-  
niu atrás

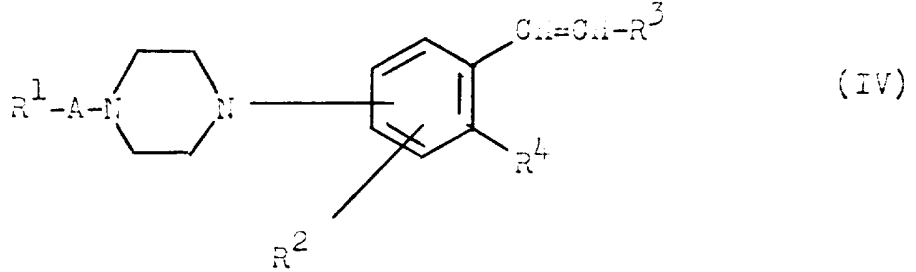
ou com o seu sel para se obter um composto de fórmula:



35 em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A e uma linha inteira forte são cada um como  
se definiu atrás

15. NOV. 1969

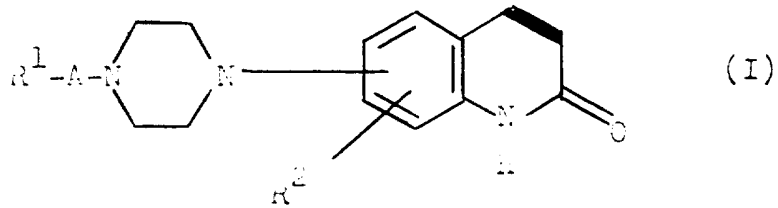
ou o seu sal, ou  
b) a sujeição de um composto de fórmula



em que  $R^3$  é carboxi, carboxi esterificado ou aciloxicar-  
bonilo

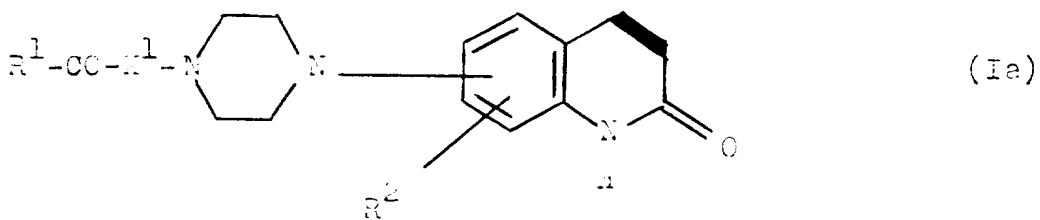
$R^4$  é nitro, hidroxi-amino ou nitroso, e

$R^1$ ,  $R^2$  e A são cada um como atrás definido,  
ou um seu sal e redução para se obter um composto de fó-  
mula:



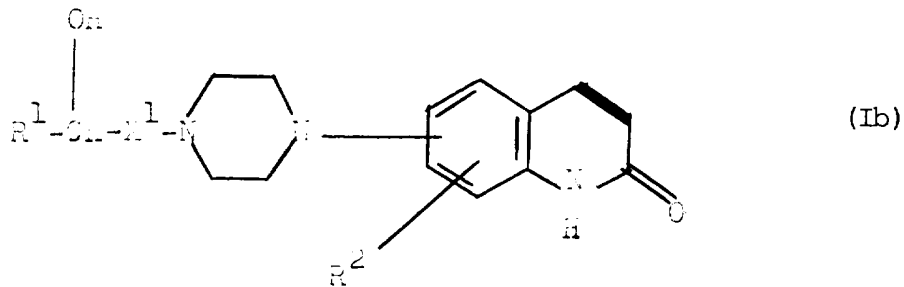
em que  $R^1$ ,  $R^2$ , A e uma linha inteira forte são cada um  
como se definiu atrás,  
ou o seu sal, ou

a) a sujeição de um composto de fórmula:



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^1$  e uma linha inteira forte são cada um  
como se definiu atrás,  
ou o seu sal e redução para se obter um composto de fó-  
mula:

BAD ORIGINAL



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A^1$  e uma linha inteira forte são cada um como se definiu atrás, ou o seu sal.

10

28 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que  $R^1$  é imidazopiridilo substituído por alcilo inferior,  $R^2$  é hidrogénio,  $A$  é  $-CO-$ , e uma linha inteira forte significa uma ligação simples.

15

39.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que  $R^1$  é imidazo [1,2-a] piridilo substituído por metilo

20

42.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto obtido ser 6-[4-(7-metilimidazo-[1,2-a] piridina-2-carbonilo)-1-piperazinil]-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona, o seu monoclóridato, o seu dicloridato ou o seu metanossulfonato ou o seu hemimalato.

25

54.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se misturar um composto tal como obtido na reivindicação 1, como um ingrediente activo, com um veículo ou excipiente substancialmente não-tóxico, aceitável farmacêuticamente.

30

Lisboa, 15.NOV.1989

Por FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

O AGENTE OFICIAL

BAD ORIGINAL

VASCO MARQUES LEITE  
Agente Oficial  
Instituto de Registo Industrial  
Campo de Ourique, Condição, 3. 1.º-1100 LISBOA