REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0111596-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0111596-0

(22) Data do Depósito: 08/06/2001

(43) Data da Publicação do Pedido: 20/12/2001

(51) Classificação Internacional: C07D 213/64; C07D 213/69; C07D 213/81; C07D 213/84; C07D 213/89; C07D 401/04; C07D 401/14; C07D 405/04; C07D 405/14; C07D 409/04; C07D 409/14; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 417/04; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 471/06; A61K 31/4422; A61K 31/443; A61K 31/4433; A61K 31/4436; A61K 31/4439; A61K 31/444; A61K 31/4545; A61K 31/4709; A61K 31/4725; A61P 1/00; A61P 1/08; A61P 13/02; A61P 25/00; A61P 25/02; A61P 25/04; A61P 25/08; A61P 25/14; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/28; A61P 25/30; A61P 43/00; A61P 9/10

(30) Prioridade Unionista: JP 2000-175.966 de 12/06/2000; GB 0022483.2 de 13/09/2000

(54) Título: COMPOSTO PIRIDONA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DO DITO COMPOSTO

(73) Titular: EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD., Empresa Japonesa. Endereço: 6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TÓQUIO, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: SATOSHI NAGATO; KOHSHI UENO; KOKI KAWANO; YOSHIHIKO NORIMINE; KOICHI ITO; TAKAHISA HANADA; MASATAKA UENO; HIROYUKI AMINO; MAKOTO OGO; SHINJI HATAKEYAMA; YOSHIO URAWA; HIROYUKI NAKA; ANTHONY JOHN GROOM; LEANNE RIVERS; TERENCE SMITH

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 02/10/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 02/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

"COMPOSTO PIRIDONA, PROCESSO DE PRODUÇÃO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DO DITO COMPOSTO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo composto, um sal e hidratos do mesmo, e a um método para a fabricação do mesmo. Mais especificamente, ela refere-se a um composto de piridona, um sal e hidratos do mesmo que são úteis como inibidores para receptores de não-NMDA, particularmente para receptor de AMPA .

TÉCNICA ANTERIOR

Glutamato e aspartato são aminoácidos importantes que participam em funções de nervo tais como reconhecimento, memória, movimento, respiração, ajuste cardiovascular e sensação e são chamados neurotransmissores excitadores também. Na expressão de suas atividades fisiológicas, uma interação com um receptor específico é importante e, geralmente, dois tipos de receptores - um tipo canal de íon e um tipo proteína G acoplada - têm sido conhecidos. O primeiro é também classificado em receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor de ácido propiônico de α-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA), receptor de cainato, etc. Por outro lado, o aminoácido como um neurotransmissor excitante tem sido conhecido induzir a neurotoxidade, por exemplo, por excitação anormal de nervos centrais. Tem sido observado que a referida toxidade é

tão séria quanto sendo acompanhada pela morte de células nervosas causando várias doenças nervosas. As doenças nervosas principais que têm sido conhecidas são a isquemia cerebral, dano à cabeça, dano à coluna espinhal, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ALS), Coréia de Huntington, distúrbio nervoso da AIDS, epilepsia, neurodegeneração observada após o estado de hipoxia, distúrbio mental, distúrbio da mobilidade, dor, espasticidade, distúrbio nervoso por toxina em alimento, várias doenças neurodegenerativas, várias doenças mentais, dor crônica, enxaqueca, dor de câncer e dor causada por distúrbio nervoso diabético. Elas são doenças sérias onde muitos mecanismos de início, etc. não tem sido clarificados ainda e agentes farmacêuticos que são eficazes para a terapia não foram descobertos ainda, porém acredita-se que eles são estritamente relacionados com liberação excessiva / acúmulo de neurotransmissores excitantes, alterações em padrão de expressão de receptores, etc. Por exemplo, tem sido reportado que a concentração de glutamato em fluído cerebroespinhal e plasma aumenta em acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, dano à cabeça e dano à coluna espinhal (Castillo, J., Dazalos, A. e Noya, M., Lancet, 1997, 346 : 79 - 83; etc.). Existe uma reportagem de que a neuropatia ocorre quando o glutamato, NMDA, AMPA, cainato, etc. são excessivamente aplicados às células nervosas (Meldrum, B., Brain Res. Reviews, 18, 293, 1993). Existem reportagens de

que, em doença de Alzheimer, a proteína β-amilóide realça a neurotoxidade de glutamato e que promove a liberação de glutamato (Arias, C., Arrieta, I. e Tapia, R., J. Neurosci. Res., 1995, 41 : 561 - 566; etc.). No caso de doença de Parkinson, existem reportagens de que o hidróxido de L-dopa ativa o receptor de AMPA (Cha, J. J., e outro, Neurosci. Lett., 1991, 132: 55 - 58) e realça a neurotoxidade (Olney, J. W., e outro, 1990, 108: 269 - 272; Rosenberg, P. A., e outro, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1991, 88: 4865 - 4869). Existe outra reportagem de que a L-dopa promove a geração de radicais livres resultando em uma elevação da tensão oxidativa (Smith, T. S., e outro, Neuroreport, 1994, 5 : 1009 - 1011). No caso de Coréia de Huntington, é reportado que uma substância que inibe a liberação de glutamato é eficaz na melhora dos sintomas. No caso de ALS, existem muitas reportagens mostrando a participação de glutamato em sua patologia. Existem alguns casos onde os pacientes de AIDS sofrem de reconhecimento da deficiência da função nervosa e, mesmo em uma tal doença nervosa, a participação de glutamato é sugerida. Por exemplo, é reportado que a gp 120 que é uma glicoproteína em um envoltório de vírus de HIV suprime a captação de glutamato por astrócitos (Dreyer, E. B., Eur. J. Neurosci., 1995, 7: 2502 - 2507; Ushijima, H., e outro, Eur. J. Neurosci., 1995, 7: 1353 - 2359) ao mesmo tempo que uma substância que inibe a liberação de glutamato suprime a neurodegeneração por gp 120 (Sindou, P., e outro, J.

56

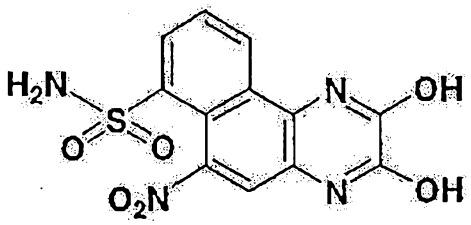
Neurosci. 1994, 126: 133 - 137; Muller, W. E. G., e outro, Eur. J. Pharmacol. Molec. Pharmacol., 1992, 226 : 209 - 214; Lipton, S. A., Neurology, 1992, 42 : 1403 - 1405). Com respeito à encefalomielite alérgica, existe um relato de que, em camundongos onde a referida inflamação ocorre, a enzima que decompõe o glutamato incorporado do lato externo das células é deficiente (Hardin-Pouzet, H., Glia., 1997, 20 : 79 - 85). Atrofia Olivopontocerebelar é uma doença que é algumas vezes combinada com a doença de Parkinson e um anticorpo para GluR2 que é uma subunidade constituindo o receptor de AMPA tem sido encontrado (Gahring, L. C., Neurology, 1997, 48 : 494 - 500) e a relação entre a atrofia olivopontocerebelar e receptor de AMPA é sugerida. Com respeito a um relato sobre a epilepsia, é relatado que, nos camundongos que são incapazes de construir o GluR2 em receptor de AMPA, a permeabilidade ao Ca^{2+} do receptor de AMPA aumenta por meio da qual ele é apto a causar uma crise súbita resultando em morte (Brusa, R., Science, 1995, 270 : 1677 - 1680). Além do acima mencionado, é relatado que o NBQX (2,3-diidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenz [f] quinoxalina; Sheardown, e outro, Science, 247, 571, 1990) e outros compostos de inibição para os receptores de AMPA têm ação anti-ansiedade e anti-convulsiva (J. Pharmacol. Exp. Ther., 260, 742, 1992; Pharmacol. Biochem. Behavior, 1998, 60 : 119 - 124) e existem também relatos sobre a conexão de receptor de AMPA / receptor de cainato com distúrbio urinário, abuso de droga, dor, etc. (J. Pharmacol. Exp.

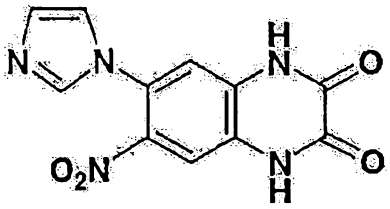
Ther., 280, 894 - 904, 1997; Neuroscience Letters, 268 : 127 - 130, 1999) .

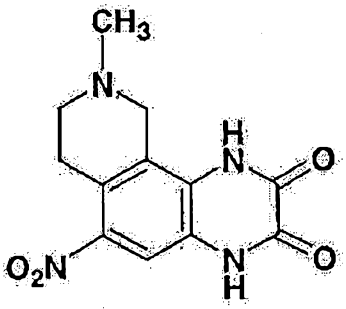
Pode-se esperar que as substâncias exibindo uma ação antagônica aos receptores neurotransmissores excitantes sejam úteis para a terapia das doenças de nervo acima mencionadas. No momento, a utilidade das substâncias tendo uma ação antagônica aos receptores de não NMDA tal com o receptor de AMPA e receptor de cainato é particularmente esperada. Por exemplo, é relatado que os inibidores da interação de glutamato com o complexo de receptor de AMPA e/ou cainato são úteis no tratamento de distúrbio de desmielinação tal como encefalite, encefalomielite disseminada aguda, polineuropatia de desmielinação aguda (Síndrome de Guillain Barre), polineuropatia de desmielinação inflamatória crônica, esclerose múltipla, doença de Marchifava-Bignami, mielinólise de pontina central, síndrome de Devic, doença de Balo, mielopatia de HIV ou HTLV, leucoencefalopafia multifocal progressiva, um distúrbio de desmielinação secundária; por exemplo, lúpus eritematóide de CNS, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidose, vasculite cerebral isolada, etc., como distúrbios de desmielinação secundária, etc. em WO 00/01376. Com respeito ao composto tendo uma ação inibidora ao receptor de AMPA e receptor de cainato, existem relatos sobre os seguintes compostos por exemplo.

(1) Compostos de inibição do receptor de AMPA

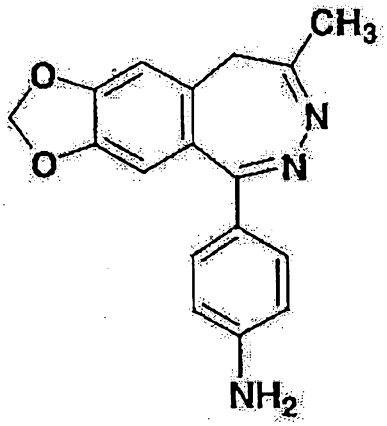
competitivo representados pelas seguintes fórmulas :

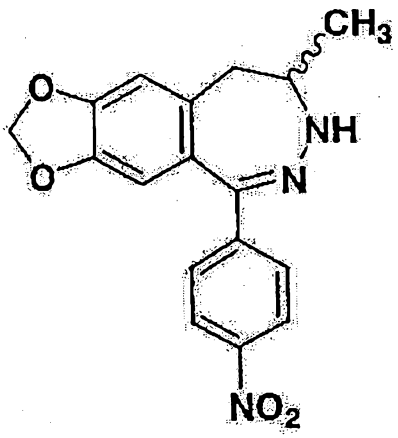


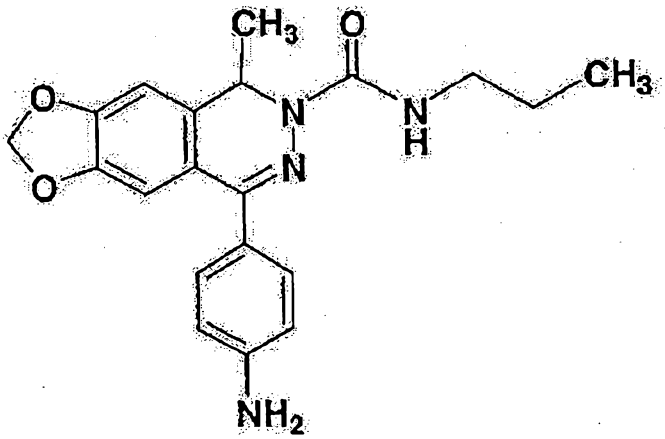




(2) Compostos de inibição do receptor de AMPA não competitivos representados pelas seguintes fórmulas :



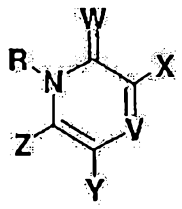




59

(3) Além do acima, existem relatos sobre os compostos de inibição do receptor de AMPA tendo um esqueleto de quinoxalinadiona na WO 94/25469, WO 96/10023, US 5356902, etc. e existem relatos sobre compostos de inibição de receptor de AMPA não competitivos naS WO 95/01357, WO 97/28135, WO 97/18163, WO 97/43276, WO 97/34878, WO 98/38173, EP 802195, DE 19643037, etc.

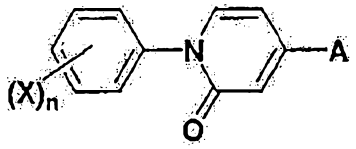
Por outro lado, com respeito a compostos de 1,2-diidropiridina, existem diversos relatos sobre eles tais como os compostos representados pela fórmula :



[na fórmula, R é um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila, um grupo C_{2-6} alquinila, um grupo C_{1-6} alcóxi, etc.; V é CH ou N; W é O ou S; X é um grupo fenila que é NÃO substituído ou substituído com um ou mais grupo(s) selecionados de um grupo C_{1-6} alquila, CF_3 , um grupo ciano, um grupo nitro, halogênio, etc. ou um grupo hetero aromático que é substituído com um ou mais grupo(s) selecionados de um grupo C_{1-6} alquila, CF_3, halogênio, etcc Y é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo C_{2-6} alquinila, um grupo arila, etc.; um Z é halogênio, um grupo C_{3-6} cicloalquila, um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo C_{2-6} alqueniltio, um grupo arila, etc.] ou sais destes como um ligando para a subunidade

60

$GABA_A\alpha$ na WO n° 98/55480 e os compostos representados pela fórmula :



[na fórmula, n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; X é um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} alcóxi, um grupo de trifluorometila, um grupo trifluorometóxi ou halogênio; A é um grupo de amino, um grupo de C_{1-4} alquilamino, um grupo C_{1-4} dialquilamino, um grupo de morfolino, um grupo de piperidino ou um grupo de pirrolidino útil para terapia de epilepsia na WO n° 00/07988, porém sua conexão com o receptor de AMPA e receptor de cainato não têm sido conhecidos de modo algum.

Como tal, tem havido uma demanda enérgica para os compostos que inibem o receptor de AMPA / receptor de cainato e são úteis como agentes farmacêuticos. Entretanto, os compostos que exibem uma excelente ação de inibição ao receptor de AMPA e/ou receptor de cainato e são altamente úteis como agentes farmacêuticos eficazmente atuando em campo clínico, não foram descobertos ainda. Desse modo, um objetivo da presente invenção é investigar e descobrir um composto que iniba o receptor de AMPA e/ou receptor de cainato que suprime a neurotoxidade de neurotransmissores excitantes e obtêm uma excelente ação neuroprotetora como agentes farmacêuticos sendo úteis como agentes terapêuticos / prevenção / melhora para várias

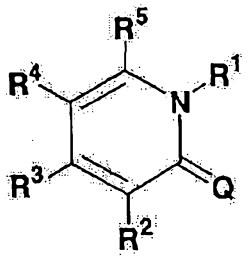
61

doenças nervosas.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Sob tais circunstâncias, os presentes inventores têm realizado um estudo intensivo e, como um resultado, eles têm sido bem sucedidos em sintetização de um novo composto representado pela fórmula (I), um sal desta ou hidratos desta, e têm descoberto um excelente método para a produção do composto ou um sal deste, e intermediário útil no método. Além disso, bastante surpreendentemente, eles descobriram que o composto acima (I), um sal ou hidratos destes mostram uma excelente ação antagônica ao receptor de AMPA, sobre o qual a presente invenção foi consumada.

Um composto representado pela seguinte fórmula, um sal deste ou hidratos deste:



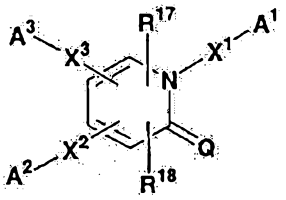
(I)

Na fórmula, Q indica NH, O ou S; e R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são os mesmos que, ou diferentes um do outro e cada qual indica átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquila ou um grupo representado pela fórmula -X-A (onde X indica uma ligação simples, um grupo de C_{1-6} alquileno opcionalmente substituído, um grupo de C_{2-6} alquenileno opcionalmente substituído, um grupo C_{2-6} alquinileno opcionalmente substituído, -O-, -S-, -

CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$, (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} indicam átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q indica um número inteiro de 0, 1 ou 2 independentemente); e A indica um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo de C_{3-8} cicloalquila, um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14}, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que podem ser substituídos respectivamente, contanto que 3 grupos entre R^1, R^2 , R^3, R^4 e R^5 são sempre os mesmos que ou diferentes um do outro e cada qual indica -X-A; e os dois grupos residuais sempre indicam átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila), contanto que na definição acima mencionada, os casos onde (1) Q é O; R^1 e R^5 são átomos de hidrogênio; e R^2, R^3 e R^4 sejam grupos de fenila, (2) Q é O; R^1 e R^4 sejam átomos de hidrogênio; e R^2, R^3 e R^5 sejam grupos de fenila, e (3) Q é O; R^1 e R^2 sejam átomos de hidrogênio; e R^3, R^4 e R^5 sejam grupos de fenila, são excluídos.

Isto é, a presente invenção refere-se a (1) o composto representado pela fórmula (I) acima mencionada, um sal deste ou hidratos deste; (2) o composto de acordo com o acima mencionado (1), um sal deste ou hidratos deste, que

é representado pela fórmula :



(II)

na qual Q indica NH, O ou S; e X^1, X^2 e X^3 são os mesmos que, ou diferentes um do outro e cada qual indica uma ligação simples, um grupo de C_{1-6} alquileno opcionalmente substituído, um grupo de C_{2-6} alquenileno opcionalmente substituído, um grupo C_{2-6} alquinileno opcionalmente substituído, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$, (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} indicam átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q indicam um número inteiro de 0, 1 ou 2); A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica um grupo C_{3-8} cicloalquila, opcionalmente substituído, um grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14}, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R^{17} e R^{18} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo C_{1-6} alquila ;

(3) o composto de acordo com o (2) acima mencionado, um sal deste ou hidratos deste, onde X^1, X^2 e X^3 são (1) uma

64

ligação simples, (2) um grupo de C_{1-6} alquileno, um grupo de C_{2-6} alquenileno, ou um grupo C_{2-6} alquinileno que podem ser opcionalmente substituídos, respectivamente com um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo a substituinte (3) -O-, (4) -S-, (5) -CO-, (6) -SO-, (7) $-SO_2-$, (8) $-N(R^6)-$, (9) $-N(R^7)-CO-$, (10) $-CO-N(R^8)-$, (11) $-N(R^9)-CH_2-$, (12) $-CH_2-N(R^{10})-$, (13) $-CH_2-CO-$, (14) $-CO-CH_2-$, (15) $-N(R^{11})-S(O)_m-$, (16) $-S(O)_n-N(R^{12})-$, (17) $-CH_2-S(O)_p-$, (18) $-S(O)_q-CH_2-$, (19) $-CH_2-O-$, (20) $-O-CH_2-$, (21) $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou (22) $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$, (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16}, m, n, p e q têm os mesmos significados como definido acima); e A^1, A^2 e A^3 são um grupo C_{3-8} cicloalquila, um grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14}, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo substituinte b (o grupo substituinte a: o grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio ou grupo de nitrilo; e o grupo substituinte b: o grupo consistindo de (1) grupo de hidróxi, (2) um átomo de halogênio, (3) grupo de nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila ou um grupo C_{2-6} alquinila que pode ser opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de

65

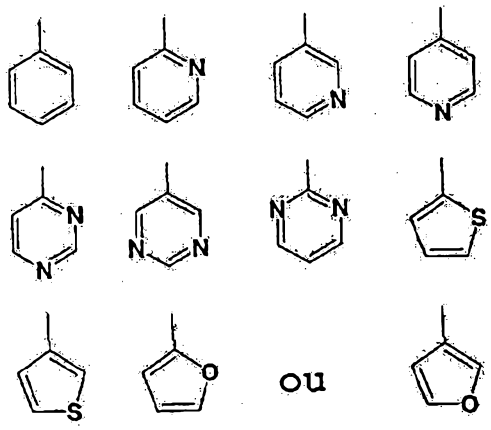
hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de di-(C_{1-6} alquil)amino, um grupo C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenilamino), um grupo C_{2-6} alquinilamino, um grupo di(C_{2-6} alquinilamino), um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo C_{1-6} alquilcarboniloxi, um grupo C_{2-6} alquenilcarboniloxi, um grupo C_{2-6} alquinilcarboniloxi, um grupo N-C_{1-6} alquilcarbamoil, um grupo N-C_{2-6} alquenilcarbamoil e um grupo N-C_{1-6} alquinilcarbamoil, (6) um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alqueniloxi ou um grupo C_{2-6} alquiniloxi que podem ser opcionalmente substituídos respectivmente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo aralquilóxi e grupo de hidróxi, (7) um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo de C_{2-6} alqueniltio ou um grupo C_{2-6} alquiniltio que pode ser opcionalmente substituído respectivamente por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, grupo nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarboniloxi e um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoil, (8) um grupo de carbonil substituído por um grupo selecionado do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo amino, um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de di(C_{1-6}

alquil)amino, um grupo de C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenil)amino, um grupo de C_{2-6} alquinilamino, um grupo de di(C_{2-6} alquinil)amino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, e um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino e um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, (9) um grupo amino que pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e um grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila, (10) um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, (11) um grupo de C_{2-6} aluenilsulfunila, (12) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, (13) um grupo de C_{1-6} alquilsulfinila, (14) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, (15) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila, (16) um grupo de formila, (17) um grupo de C_{3-8} cicloalquila ou um grupo de C_{3-8} cicloalquenila que pode ser opcionalmente substituído respectivamente por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (18) um grupo de heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de

grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (19) um grupo de hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila; (4) o composto de acordo com o (2) acima mencionado, um sal deste ou hidratos destes, onde A^1, A^2 e/ou A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual é um anel de C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituída, C_{3-8} cicloalquenila ou heteroanel não aromático de 5 a 14 membros. (5) o composto de acordo com (2) acima mencionado, um sal deste ou hidratos deste, onde pelo menos um dentre A^1, A^2 e/ou A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual é um anel de hidrocarboneto C_{6-14} aromático opcionalmente substituído ou um heteroanel aromático de 5 a 14 membros. (6) o composto de acordo com o (2) acima mencionado, um sal deste ou hidratos, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou

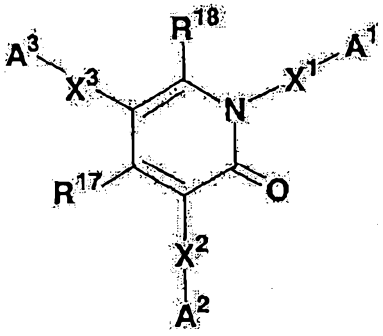
68

diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila, grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo tienila, grupo tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de ciclohexenila, grupo de dioxinila, grupo de adamantila, grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila ou grupo de morfolila, que podem opcionalmente ter um substituinte, respectivamente. (7) o composto de acordo com o (2) acima, um sal deste e hidratos deste, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual é um grupo representado pela fórmula :



que pode ser substituído. (8) o composto de acordo com o (2) acima mencionado, um sal deste ou hidratos deste, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual é opcionalmente substituído com grupo de hidroxila, um

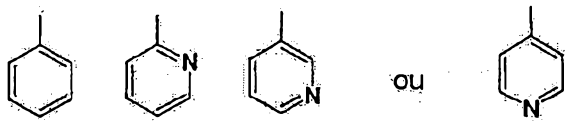
átomo de halogênio, grupo de amino ou grupo de nitrilo; (9) o composto de acordo com o (7) acima mencionado, um sal deste ou hidratos deste, onde os substituintes A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes ou do outro e cada qual é grupo de hidroxila, um átomo de halogênio ou, grupo de amino, grupo de nitrilo ou grupo de nitro; (10) o composto de acordo com os acima mencionados (1) ou (2), um sal destes ou hidratos destes, onde Q é oxigênio; (11) o composto de acordo com os acima mencionados (1) ou (2), um sal destes, hidratos deste, onde X^1, X^2 e X^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa ligação simples, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH = CH-$, $-C \equiv C-$, $-O-$ ou $-CO-$; (12) o composto de acordo com o acima mencionado (2), um sal deste ou hidratos deste, onde X^1, X^2 e X^3 são ligações simples ; (13) o composto de acordo com o acima mencionado (2), um sal deste ou hidratos deste, onde R^{17} e R^{18} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila ou grupo de iso-propila. (14) o composto de acordo com a reivindicação 2, um sal deste ou hidratos deste, onde R^{17} e R^{18} representam átomo de hidrogênio; (15) o composto de acordo com os acima mencionados 1 ou 2, um sal destes ou hidratos destes, que é representado pela fórmula :



(III)

onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2, A^3, R^{17} e R^{18} têm os mesmos significados como definido no acima mencionado (2); (16) o composto de acordo com o acima mencionado (15), um sal deste ou hidratos deste, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa opcionalmente substituídos anel de hidrocarboneto aromático de C_{6-14} ou heteroanel aromático de 5 a 14 membros; (17) o composto de acordo com o acima mencionado (15), um sal deste ou hidratos deste, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa opcionalmente substituídos grupo de fenila, grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de ciclohexenila, grupo de dioxinila, grupo de adamantila, grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila ou grupo de morfolila; (18) o

composto de acordo com a reivindicação 15, um sal deste ou hidratos deste, onde A^1, A^2 e A^3 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa um grupo representado pela seguinte fórmula :



que pode ser substituído; (19) o composto de acordo com o acima mencionado (15), um sal deste ou hidratos deste, onde o sítio de ligação do substituinte a A^1, A^2 e/ou A^3 estão na posição alfa da ligação do átomo de carbono ao grupo X^1, X^2 e X^3, respectivamente; (20) o composto de acordo com a reivindicação 15, um sal deste ou hidratos deste, onde X^1, X^2 e X^3 são ligações simples; (21) o composto de acordo com o acima mencionado (15), um sal deste ou hidratos deste, onde R^{17} e R^{18} são átomos de hidrogênio; (22) o composto de acordo com o acima mencionado (1), um sal deste ou hidratos deste, que é qualquer um dos compostos selecionados de : 3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-

72

metilaminofenil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(1-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1- (3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetóximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metiltiofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-

73

ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridina-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-fenil-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen- 3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, 3-(2-metoxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,.2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona; 3-(2-metoxi-5-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-

74

fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metóxi-piridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona;

3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3- hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2- cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-diidro-piridin- 2-ona; 3-(2-cinofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-

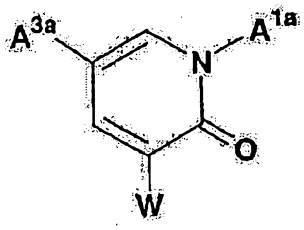
benzil-1,2,5,6-tetraidropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metoxipiridin-1-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-(dimetilaminoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piperidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-pirrolidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-diisopropilamino-etoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutóxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-

77

cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morforinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidilóxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin- 4-il-óxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(1-metilsufonilpiperidin-4-il-óxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1- [3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitro-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-

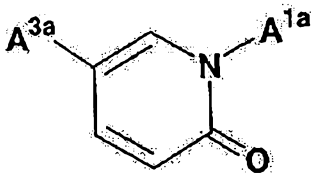
78

1,2-diidropiridin-2-ona; e 3-(2-etoxicarbonilviniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; (23) um processo para produção de um composto representado pela fórmula :



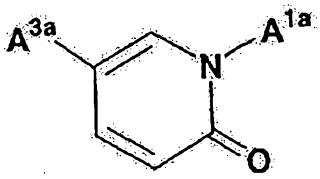
(VII)

(onde, cada A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica opcionalmente substituído o grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 ; e W''' representa um átomo de halogênio) ou um sal deste, que compreende submeter o composto representado pela fórmula :



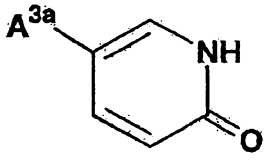
(VI)

(onde A^{1a} e A^{3a} têm os mesmos significados como acima definido ou um sal deste para uma reação de halogenação; (24) um processo para produção de um composto representado pela fórmula:



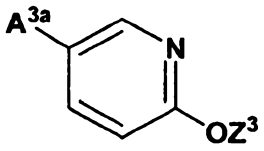
(VI)

(na qual A^{1a} e A^{3a} tem o mesmo significado tal como definido anteriormente) ou um sal deste, o qual compreende submeter o composto representado pela fórmula:



(VIII)

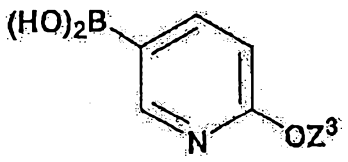
(na qual A^{3a} tem o mesmo significado tal como definido anteriormente) ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (na qual A^{1a} representa um anel de C_{6-14} hidrocarboneto aromático opcionalmente substituído ou heteroanel aromático de 5 a 14 membros) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (25) o processo de produção de acordo com o acima mencionado (24), que compreende submeter o composto representado pela fórmula (VIII) acima mencionada ou um sal deste produzido submetendo-se o composto representado pela fórmula:



(IX)

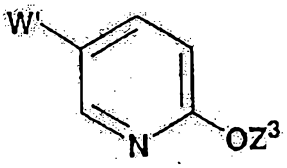
(na qual A^{3a} tem o mesmo significado tal como definido acima; e Z^3 indica um grupo de proteção de um grupo de hidróxi alcoólico) à reação de desproteção e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (na qual A^{1a} tem o mesmo significado tal como definido acima) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (26) o processo de produção de acordo com o acima referido (24), o qual compreende a produção do composto representado pela fórmula (VIII) acima referida ou um sal

deste submetendo-se o composto representado pela fórmula (IX) acima referida ou um sal deste produzido submetendo-se um derivado de ácido borônico representado pela fórmula:



(X)

(na qual Z^3 tem o mesmo significado tal como definido acima) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula A^{3a}-Z^1 (na qual A^{3a} tem o mesmo significado tal como definido acima; e Z^1 representa um átomo de halogênio) ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio, a uma reação de desproteção; e em seguida submetendo-se o composto (VIII) ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (na qual A^{1a} tem o mesmo significado tal como definido acima) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (27) o processo de produção de acordo com o acima referido (24), que compreende a produção do composto representado pela fórmula (X) acima referida ou um sal deste pela reação do composto representado pela fórmula:

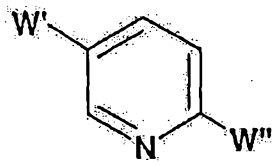


(XI)

(na qual Z^3 tem o mesmo significado tal como definido acima; e W' representa um átomo de halogênio) ou um sal deste e trimetoxiborano na presença de uma base; produção

81

do composto representado pela fórmula (IX) acima referida ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal e o composto representado pela fórmula A^{3a}-Z^1 (na qual A^{3a} e Z^1 têm os mesmos significados tal como definidos acima) ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produção do composto representado pela fórmula (VIII) acima referida ou um sal deste submetendo-se o composto (IX) ou um sal deste a uma reação de desproteção; e em seguida submeter o composto (VIII) e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (na qual A^{1a} tem o mesmo significado tal como definido acima) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (28) o processo de produção de acordo com o (24) acima referido, o qual compreende produção do composto representado pela fórmula (X) acima referida ou um sal deste pela reação do composto representado pela fórmula (XI) acima referida ou um sal deste produzido pela reação do composto representado pela fórmula:



(XII)

(na qual W' e W'' são o mesmo ou diferentes entre si e cada qual representa átomos de halogênio) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula Z^3OM (na qual Z^3 tem o mesmo significado tal como definido acima; e M representa um átomo de metal de álcali) e trimetoxiborano

82

na presença de uma base; produção do composto representado pela fórmula (IX) acima referida ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula A^{3a}-Z^1 (na qual A^{3a} e Z^1 têm os mesmos significados tal como definidos acima) ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produção do composto representado pela fórmula (VIII) acima referida ou um sal deste submetendo-se o composto (IX) ou um sal deste a uma reação de desproteção; e em seguida submeter o composto (VIII) e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (na qual A^{1a} tem o mesmo significado tal como definido acima) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (29) o processo de produção de acordo com o (23) acima referido, o qual compreende submeter o composto representado pela fórmula (VI) acima referida e produzido pelo processo de produção de acordo com qualquer dos (24) a (28) acima referidos ou um sal deste a uma reação de halogenação; (30) o processo de produção de acordo com o (23) ou (29) acima referidos, onde W é bromo ou iodo; (31) o processo de produção de acordo com o (23) ou (29) acima referidos, onde a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste é (1) uma reação de bromination empregando-se N-bromosucinimida ou ácido acético-bromo ou (2) uma reação de iodinação empregando-se N-iodosucinimida ou iodo; (32) o processo de produção de acordo com os acima mencionados

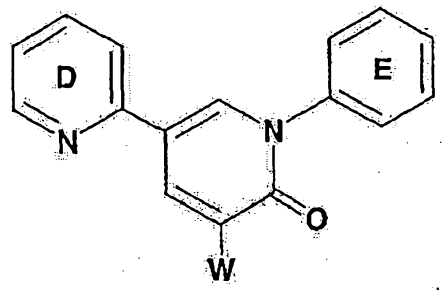
83

(23) ou (29), onde a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste é realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente; (33) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (23) ou (29), onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo e benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila, opcionalmente substituídos; (34) o processo de produção de acordo com qualquer dos acima mencionados (24) a (28), onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila opcionalmente substituídos; (35) o processo de produção de acordo com qualquer dos acima mencionados (24) a (29), onde o composto de cobre empregado para uma reação de acoplamento empregando o composto (VIII) ou um sal deste é acetato de cobre ou cloreto de di- μ-hidroxo-bis[(N, N, N', N'-

tetrametiletilenodiamina cobre (II)] ; (36) o processo de produção de acordo com qualquer dos acima mencionados (24) a (29), onde a reação de acoplamento empregando o composto (VIII) ou um sal deste é realizada na presença de uma base; (37) o processo e produção de acordo com o acima mencionado (36), onde a base é trietilamina, piridina ou tetrametilenodiamina; (38) o processo de produção de acordo com qualquer das reivindicações 24 a 29, onde a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste é realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente.; (39) o processo de produção de acordo com qualquer dos acima mencionados (25) a (29), onde Z^3 é um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} aralquila; (40) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (25) a (29), onde a reação de desproteção do composto (IX) ou um sal deste é realizada na presença de um ácido; (41) o processo de produção de acordo com o acima mencionado (40), onde o ácido é ácido hidroclórico. (42) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (26) a (29), onde o catalisador na reação de acoplamento empregando-se o composto (X) ou um sal deste é acetato de paládio e trifenilfosfina; (43) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (26) a (29), onde a reação de acoplamento empregando o composto (X) ou um sal deste é realizada na presença de uma base; (44) o processo de produção de acordo com o acima mencionado (43), onde a base é carbonato de césio, carbonato de sódio ou carbonato de

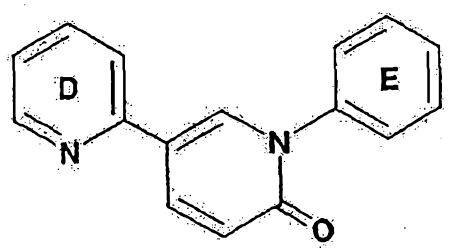
85

potássio; (45) o processo de produção de acordo com qualquer das reivindicações 27 a 29, onde W' é bromo; (46) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (27) a (29), onde a base empregada para a reação do composto (XI) ou um sal deste com trimetoxiborano é n-butillítio; (47) o processo de produção de acordo com os acima mencionados (28) ou (29), onde W' e W'' são bromo; (48) o processo de produção de acordo com o acima mencionado (28) ou (29), onde o composto representado pela fórmula Z^3OM é metóxido de sódio ou etóxido de sódio; (49) o processo para a produção de um composto representado pela fórmula :



(VII)

(onde o anel D indica um anel de piridina opcionalmente substituído; e o anel E representa um anel de benzeno opcionalmente substituído; e W''' tem o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste, que compreende submeter um composto representado pela fórmula :

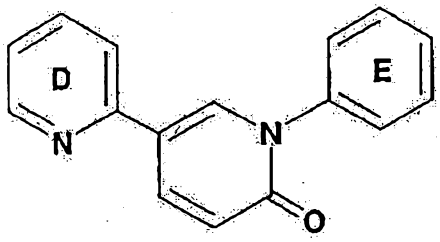


(VI)

(onde o anel D e E têm os mesmos significados como acima

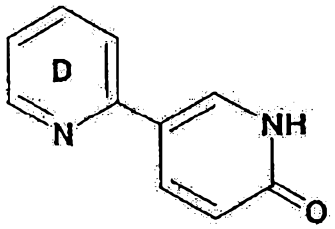
86

definido ou um sal deste, a uma reação de halogenação; (50) o processo para produção de um composto representado pela fórmula :



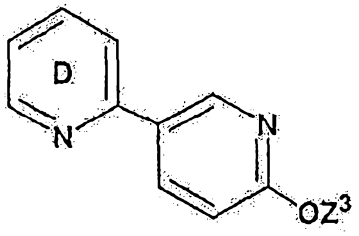
(VI)

(onde, o anel D e o anel E tem os mesmos significados como definido acima) ou um sal destes, que compreende submeter o composto representado pela fórmula :



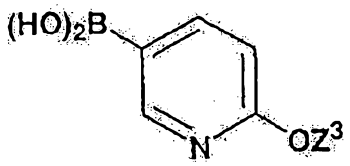
(VII)

(onde o anel D o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula Phb $(OH)_2$ (onde o Ph indica um grupo de fenila opcionalmente substituído) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (51) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (50), que compreende submeter o composto representado pela fórmula (VIII)' acima ou um sal deste produzido submetendo-se o composto representado pela fórmula :



(IX)

(onde o anel D e Z^3 têm os mesmos significados como acima definido) ou um sal deste a uma reação de desproteção, e o derivado de ácido borônico representado pela fórmula PhB $(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (52) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (50), que compreende produzir o composto representado pela fórmula (VII)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto representado pela fórmula (IX)' ou um sal deste produzido submetendo-se um derivado de ácido borônico representado pela fórmula :

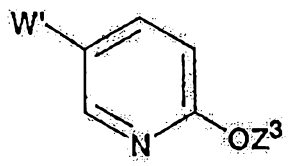


(X)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio para uma reação de desproteção; e em seguida submetendo-se o composto (VIII)' ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula PhB $(OH)_2$ (onde o Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre; (53) o

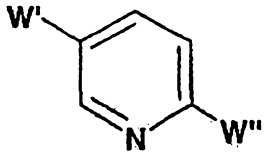
83

processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (50), que compreende produzir o composto representado pela fórmula (X) acima ou um sal deste reagindo-se o composto representado pela fórmula :



(XI)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido; e W' representa um átomo de halogênio) ou um sal deste e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo o composto representado pela fórmula (IX)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal deste e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo o composto representado pela fórmula (VIII)' acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (IX)' ou um sal a uma reação de desproteção; e então submetendo-se o composto (VIII)' e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) na presença de um composto de cobre ; (54) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (50), que compreende produzir o composto representado pela fórmula (X) acima mencionada ou um sal deste reagindo-se o composto representado pela fórmula (XI) acima mencionada ou um sal deste produzido reagindo-se o composto representado pela fórmula :



(XII)

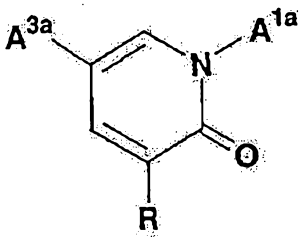
(onde W' e W'' são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa átomos de halogênio) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula Z^3OM (onde Z^3 e M têm os mesmos significados como acima definido), e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo o composto representado pela fórmula (IX)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo o composto representado pela fórmula (VIII) acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (IX)' ou um sal deste a uma reação de desproteção; e em seguida submetendo o composto (VIII)' e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre ; (55) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (25), que compreende submeter o composto representado pela fórmula (VI)' acima mencionada e produzido pelo processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (29) a (32) ou um sal deste a uma reação de halogenação; (56) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (49) ou (55), onde W é bromo ou iodo; (57) o processo de produção de acordo

90

com a anteriormente mencionada (49) ou (55), onde a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste é (1) uma reação de bromination empregando-se N-bromossucinimida ou ácido acético-bromo, ou (2) uma reação de iodinação empregando-se a N-iodossucinimida ou iodo; (58) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (49) ou (55), onde a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste é realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente; (59) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (49) ou (55), onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila opcionalmente substituído, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila ; (60) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (50) a (54), onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila opcionalmente substituído, grujpo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo

de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila; (61) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (50) a (55), onde o composto de cobre empregado para a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste é acetato de cobre ou cloreto de di- μ-hidroxo-bis[(N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina)cobre (II)]; (62) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (50) a (55), onde a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste é realizada na presença de uma base; (63) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (62), onde a base é trietilamina, piridina ou tetrametilendiamina; (64) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (50) a (55), onde a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste é realizado empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente; (65) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionada (51) a (55), onde Z^3 é grupo C_{1-6} alquila ou um grupo aralquila; (66) o processo de produção de acordo com as anteriormente mencionadas 51 a 55, onde a reação de desproteção do composto (IX) ou um sal deste é realizada na presença de um ácido; (67) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (66), onde o ácido é ácido hidroclórico; (68) o processo de produção de acordo com as anteriormente

mencionadas (52) a (55), onde um catalisador na reação de acoplamento empregando-se o composto (X) ou um sal deste é acetato de paládio e trifenilfosfina ; (69) o processo de produção de acordo com as anteriormente mencionadas (52) a (55), onde a reação de acoplamento empregando-se o composto (X) ou um sal deste é realizada na presença de uma base; (70) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (69), onde a base é um carbonato de césio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio; (71) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (53) a (55), onde W' é bromo; (72) o processo de produção de acordo com as anteriormente mencionadas (53) a (55), onde a base empregada para a reação do composto (XI) ou um sal deste com trimetoxiborano é n-butillítio; (73) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (54) a (55), onde W' e W'' são bromo; (74) o processo de produção de acordo com a anteriormente mencionada (54) ou (55), onde o composto representado pela fórmula Z^3 OM é metóxido de sódio ou etóxido de sódio; (75) o processo de produção de acordo com qualquer das anteriormente mencionadas (52) a (55), onde a 2-halogenopiridina opcionalmente substituída é uma 2-bromopiridina opcionalmente substituída ; (76) um composto representado pela seguinte fórmula ou um sal deste :



(XIII)

onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} opcionalmente substituído ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R indica átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; (77) o composto de acordo com a anteriormente mencionada (76) um sal deste, onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila opcionalmente substituídos; (78) o composto de acordo com a anteriormente mencionada (76) um sal deste, onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa um grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de pirimidinila, grupo de tienila ou grupo de furila, opcionalmente substituídos; (79) o composto de acordo com a anteriormente mencionada (76) ou um sal deste, onde R é átomo de hidrogênio ou bromo; (80) uma composição

94

farmacêutica compreendendo um composto representado pela seguinte fórmula, um sal deste ou hidratos deste.

Copiar a fórmula da página 40

na fórmula, Q indica NH, O ou S; e R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou a fórmula -X-A (onde X indica uma ligação simples, um grupo de C_{1-6} alquileno que pode opcionalmente ter um substituinte, um grupo de C_{2-6} alquenileno que pode opcionalmente ter um substituinte, um grupo de C_{2-6} alquinileno que pode opcionalmente ter um substituinte, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N-(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} indicam átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-6} alquila ou um grupo C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são independentes um do outro e cada qual indica um número inteiro de 0, 1 ou 2); e A indica um grupo de C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído, grupo de C_{3-8} cicloalquenila, grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros), contanto que 3 grupos entre R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são sempre iguais ou diferentes um do outro e cada qual indica -X-A; e os 2 grupos residuais sempre indicam átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio

ou um grupo de C_{1-6} alquila; (81) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), onde ela é um inibidor para um receptor de ácido propiônico de α-amino-3-hidroxi- 5-metil- 4-isoxasol (a seguir, referido como "AMPA") e /ou um receptor de cainato; (82) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), onde ela é um inibidor para um receptor de AMPA ; (83) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), onde ela é um inibidor para um receptor de cainato ; (84) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para as doenças nas quais um receptor de AMPA ou um receptor de cainato é participado; (85) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para as doenças nas quais isto pode ser um AMPA, é participado; (86) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para doença neurodegenerativa aguda; (87) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para distúrbios cerebrovascular em estágio agudo, dano à cabeça, dano a coluna espinhal, neuropatias causadas por hipoxia ou hipoglicemia; (88) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para doença neurodegenerativa crônica; (89) a composição farmacêutica

96

de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente terapêutico ou preventivo para doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica ou degeneração espinocerebelar ; (90) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente para tratar ou prevenir epilepsia, encefalopatia hepática, neuropatia periférica, síndrome de Parkinson, espasticidade, dor, neuralgia, esquizofrenia, ansiedade, abuso de droga, náusea, êmese, disúria, paropsia causada por glaucoma, paracusia causada por antibióticos ou envenenamento por alimento; (91) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente para tratamento ou prevenção de encefalomielite infecciosa, demência senil cerebrovascular, ou demência ou neurose causada por meningite cerebroespinhal; (92) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (91), onde a encafalomielite infecciosa é encefalomielite de HIV; (93) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (80), que é um agente para tratamento ou prevenção de doença de desmielinação; (94) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (93), onde a doença de desmielinação é encefalite, encefalomielite disseminada, esclerose múltipla, polirradiculoneurite aguda, síndrome de Gujillain-Barre, polineuropatia de desmielinação inflamatória crônica, doença Marchifava-Bignami, mielinólise pontina central,

neuromielite óptica, doença de Devic, doença de Baló, mielopatia de HIV, mielopatia de HTLV, leucoencafalopatia multifocal progressiva ou doença de desmielinação secundária ; (95) a composição farmacêutica de acordo com a anteriormente mencionada (94), onde a doença de desmielinação secundária é o eritematódeos do CNS, poliarterite nodosa, síndrome de Sjoegren, sarcoidose ou vasculite cerebral isolada; e outros.

A presente invenção fornece um processo para prevenir ou tratar doenças nas quais o receptor de AMPA ou receptor de cainato é participado, por dosagem de uma dose farmacologicamente eficaz do composto representado pela fórmula (I), um sal deste ou hidratos deles a um paciente.

A presente invenção fornece o uso do composto representado pela fórmula (I), um sal deste ou hidratos deste para produzir um agente terapêutico ou preventivo para doenças nas quais o receptor de AMPA ou receptor de cainato é participado.

Na presente invenção, "a doença na qual o receptor de AMPA ou receptor de cainato é participado" inclui doença neurodegenerativa aguda; distúrbios cerebrovasculares em estágio agudo; dano à cabeça; dano à coluna espinhal; e neuropatias devido à hipoxia ou hipoglicemia; doença neurodegenerativa crônica; doença de Alzheimer; doença de Parkinson, Coréia de Huntington; esclerose lateral amiotrófica; degeneração espinocerebelar; epilepsia; encefalopatia hepática;

neuropatia periférica; síndrome de Parkinson; espasticidade; dor; neuralgia; esquizofrenia; ansiedade; abuso de droga; náusea; êmese; disúria; paropsia causada por glaucoma; paracusia causada por antibióticos; envenenamento por alimento; encefalomielite infecciosa; demência cerebrovascular; demência ou neurose causada por meningite; e doenças de desmielinação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como a seguir, os significados dos símbolos, termos etc. mencionados na especificação deste pedido serão explanados, por meio dos quais a presente invenção será ilustrada em detalhes.

Como "doença neurodegenerativa aguda" na presente invenção, por exemplo, distúrbios cérebrovasculares em estágio agudo (hemorragia subaracnóide, enfarto cerebral e outros), dano à cabeça, dano à coluna espinhal e neuropatias devido à hipoxia ou hipoglicemia; e outros são mencionados. Como "doença neurodegenerativa crônica", por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, degeneração espinocerebelar e outros são mencionados. Como "encefalomielite infecciosa", por exemplo, a encefalomielite de HIV é mencionada, e como "doença de desmielinação", por exemplo, encefalites, encefalomielite disseminada aguda, esclerose múltipla, poliradiculoneurite aguda, síndrome de Guillain-Barre, polineuropatia de desmielinação inflamatória crônica, doença de Marquiafava-

Bgnani, mielinólise de pontina central, neuromielite ótica, doença de Devic, doença de Balo, mielopatia de HIV, mielopatia de HTLV, leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença de desmielinação secundária, e outros são mencionados. Como "A doença de desmielinação secundária" mencionado acima, por exemplo, lúpus eritematóide do CNS, poliarterite nodosa, síndrome de Sjoegren, sarcoidose, vasculite cerebral isolada, e outros são mencionados.

O termo "e/ou" empregado na presente invenção é empregado no significado de que, ambos os casos em caso de "e" e no caso de "ou" são incluídos.

Incidentalmente, na especificação deste pedido, embora a fórmula escultural de um composto possa expressar um certo isômero a título de conveniência, a presente invenção abrange todos os isômeros tal como os isômeros geométricos resultados da estrutura do composto, isômeros óticos devido a carbono assimétrico, rotâmeros, isômero estéreo e tautômeros bem como uma mistura de isômeros e a presente invenção não é limitada à descrição da fórmula mencionada a título de conveniência porém pode ser outro isômero ou pode ser uma mistura. Por conseguinte, embora seja possível que um átomo de carbono assimétrico esteja presente em uma molécula e por conseguinte que a substância oticamente ativa e substância racêmica possam estar presente, a presente invenção não está limitada a eles porém abrange qualquer um deles. Além disso, o

100

polimorfismo de cristal pode estar presente porém, de novo, não existe nenhuma limitação porém qualquer das formas de cristal simples ou uma mistura será feita. O composto (I) ou seu sal relacionado com a presente invenção pode ser um anidrido ou um hidrato, e quaisquer deles são incluídos no escopo da reivindicação para patente na presente invenção. O metabólico que é gerado por decomposição do composto (I) relacionado com a presente invenção *in vivo*, e a pró-droga do composto (I) ou seu sal relacionado com o produto da presente invenção são também incluídos no escopo de reivindicação para a patente na presente invenção.

O "átomo de halogênio" empregado na presente invenção indicam flúor, cloro, bromo, iodo e outros, e o átomo preferível inclui flúor, cloro e bromo.

O "grupo C_{1-6} de alquila" empregado na presente invenção indica um grupo de alquila tendo de 1 a 6 carbonos, e os exemplos incluem grupos de alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada tais como grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila, grupo de iso-propila, grupo de n-butila, grupo de iso-butila, grupo de sec-butila, grupo de terc-butila, grupo de n-pentila, grupo de 1,1-dimetilpropila, grupo de 1,2-dimetilpropila, grupo de 2,2-dimetilpropila, grupo de 1-etilpropila, grupo de 2-etilpropila, grupo de n-hexila, grupo de 1-metil-2-etilpropila, grupo de 1-etil-2-metilpropila, grupo de 1,1,2-trimetilpropila, grupo de 1-propilpropila, grupo de 1-metilbutila, grupo de 2-metilbutila, grupo de 1,1-

dimetilbutila, grupo de 1,2 dimetilbutila, grupo de 2,2-dimetilbutila, grupo de 1,3-dimetilbutila, grupo de 2,3-dimetilbutila, grupo de 2-etilbutila, grupo de 2-metilpentila, grupo de 3-metilpentila, e outros.

O "grupo de C_{2-6} alquenila" empregado na presente invenção indica um grupo de alquenila tendo de 2 a 6 carbonos, e exemplos do grupo preferível incluem grupo de vinila, grupo de alila, grupo de 1-propenila, grupo de 2-propenila, grupo de iso-propenila, grupo de 2-metil-1-propenila, grupo de 3-metil-1-propenila, grupo de 2-metil-2-propenila, 3-metil-2-propenila, grupo de 1-butenila, grupo de 2-butenila, grupo de 3-butenila, grupo de 1-pentenila, grupo de 1-hexenila, grupo de 1,3-hexadienila, grupo de 1,6-hexadienila, e outros.

O "grupo C_{2-6} de alquinila" empregado na presente invenção indica um grupo de alquinila tendo de 2 a 6 carbonos, e os exemplos do grupo preferível inclui grupo de etinila, grupo de 1-propinila, grupo de 2-propinila, grupo de 1-butinila, grupo de 2-butinila, grupo de 3-butinila, grupo de 3-metil-1-propinila, grupo de 1-etinil-2-propinila, grupo de 2-metil-3-propinila, grupo de 1-pentinila, grupo de 1-hexinila, grupo de 1,3-hexadiinila, grupo de 1,6-hexadiinila, e outros.

O "grupo C_{1-6} de alcóxi" empregado na presente invenção indica um grupo de alcóxi tendo de 1 a 6 carbonos, e os exemplos incluem grupo de metóxi, grupo de etóxi, grupo de n-propóxi, grupo de iso-propóxi, grupo de sec-propóxi, grupo de n-butóxi, grupo de iso-butóxi, grupo

de sec-butóxi, grupo de terc-butóxi, grupo de n-pentilóxi, grupo de iso-pentilóxi, grupo de sec-pentilóxi, grupo de n-hexóxi, grupo de iso-hexóxi, grupo de 1,1-dimetilpropóxi, grupo de 1,2-dimetilpropóxi, grupo 2,2-dimetilpropóxi, grupo de 2-etilpropóxi, grupo de 1-metil-2-etilpropóxi, grupo de 1-etil-2-metilpropóxi, grupo de 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo de 1,1-dimetilbutóxi, grupo de 1,2-dimetilbutóxi, grupo de 2,2-dimetilbutóxi, grupo de 2,3-dimetilbutóxi, grupo de 1,3-dimetilbutóxi, grupo de 2-etilbutóxi, grupo de 1,3-dimetilbutóxi, grupo de 2-metilpentóxi, grupo de 3-metilpentóxi, grupo hexilóxi, e outros.

O "grupo C_{2-6} de alquenilóxi" empregado na presente invenção indica um grupo de alquenilóxi tendo de 2 a 6 carbonos, e os exemplos do grupo preferível incluem grupo de vinilóxi, grupo de alilóxi, grupo de 1-propenilóxi, grupo de 2-propenilóxi, grupo de iso-propenilóxi, grupo de 2-metil-1-propenilóxi, grupo de 3-metil-1-propenilóxi, grupo de 2-metil-2-propenilóxi, grupo de 3-metil-2-propenilóxi, grupo de 1-butenilóxi, grupo de 2-butenilóxi, grupo de 3-butenilóxi, grupo de 1-pentenilóxi, grupo de 1-hexenilóxi, grupo de 1,3-hexadienilóxi, grupo de 1,6-hexadienilóxi, e outros.

O "grupo C_{3-8} de cicloalquila" empregado na presente invenção indica um grupo de cicloalquila composto de 3 a 8 átomos de carbono, e os exemplos inclui grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de cicloheptila, grupo de ciclooctila, e outros.

O "grupo C_{3-8} de cicloalquila" empregado na presente invenção indica um grupo de cicloalquila composto de 3 a 8 átomos de carbono, e os exemplos inclui grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de cicloheptila, grupo de ciclooctila, e outros.

O "grupo de C_{3-8} cicloalquenila" empregado na presente invenção indica um grupo de C_{3-8} cicloalquenila composto de 3 a 8 átomos de carbono, e os exemplos incluem grupo de ciclopropen-1-il, ciclopropen-3-il, ciclobuten-1-il, ciclobuten-3-il, 1,3-ciclobutadien-1-il, ciclopenten-1-il, ciclopenten-3-il, ciclopenten-4-il, 1,3-ciclopentadien-1-il, 1,3-ciclopentadien-2-il, 1,3-ciclopentadien-5-il, ciclohexen-1-il, ciclohexen-3-il, ciclohexen-4-il, 1,3-ciclohexadien-1-il, 1,3-ciclohexadien-2-il, 1,3-ciclohexadien-5-il, 1,4-ciclohexadien-3-il, 1,4-ciclohexadien-1-il, ciclohepten-1-il, ciclohepten-3-il, ciclohepten-4-il, ciclohepten-5-il, 1,3-ciclohepten-2-il, 1,3-ciclohepten-1-il, 1,3-cicloheptadien-5-il, 1,3- cicloheptadien-6-il, 1,4-cicloheptadien-3-il, 1,4-cicloheptadien-2-il, 1,4-cicloheptadien-1-il, 1,4-cicloheptadien-6-il, 1,3,5-cicloheptatrien-3-il, 1,3,5-cicloheptatrien-2-il, 1,3,5-cicloheptatrien-1-il, 1,3,5-cicloheptatrien-7-il, cicloocten-1-il, cicloocten-3-il, cicloocten-4-il, cicloocten-5-il, 1,3-ciclooctadien-2-il, 1,3-

ciclooctadien-1-il, 1,3-ciclooctadien-5-il, 1,3-ciclooctadien-6-il, 1,4-ciclooctadien-3-il, 1,4-ciclooctadien-2-il, 1,4-ciclooctadien-1-il, 1,4-ciclooctadien-6-il, 1,4-ciclooctadien-7-il, 1,5-ciclooctadien-3-il, 1,5-ciclooctadien-2-il, 1,3,5-ciclooctatrien-3-il, 1,3,5-ciclooctatrien-2-il, 1,3,5-ciclooctatrien-1-il, 1,3,5-ciclooctatrien-7-il, 1,3,6-ciclooctatrien-2-il, 1,3,6-ciclooctratrien-1-il, 1,3,6-ciclooctatrien-5-il, 1,3,6-ciclooctatrien-5-il, 1,3,6-cliclooctatrien-6-il, e outros.

O "grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros" empregado na presente invenção significa um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros do tipo mono-cíclico, tipo di-ciclíco ou tipo tri-cíclico o qual contém um ou mais heteroátomos selecionados de um grupo que consiste de átomo de nitrogênio, átomo de súlfur e átomo de oxigênio. Os exemplos específicos no grupo incluem, por exemplo, grupo de pirrolidinila, grupo de pirrolinila, grupo de piperidila, grupo de piperazinila, grupo de imidazolidinila, grupo de pirazolidinila, grupo de morfolinila, grupo de tetrahidrofurila, grupo de tetrahidropiranila, grupo de dihidrofurila, grupo de dihidropiranila, grupo de imidazolinila, grupo de oxazolinila e outros. Além disso, um grupo derivado de um anel de piridona e um anel condensado não aromático (por exemplo, um grupo derivado de um anel de ftalimida, um anel

de sucinimida, e outros) são também incluídos no grupo heterocíclico não aromático.

O "grupo C_{6-14} hidrocarbocíclico aromático" e o "grupo de arila" empregados na presente invenção significa um grupo hidrocarbocíclico aromático que é composto de 6 a 14 átomos de carbono, e um grupo mono-cíclico, e um grupo de condensado de um grupo di-cíclico, um grupo tricíclico e outros são também incluídos. Os exemplos específicos no grupo incluem grupo de fenila, grupo de indenila, grupo de 1-naftila, grupo de 2-naftila, grupo de azulenila, grupo de heptalenila, grupo de bifenila, grupo de indatenila, grupo de acenaftila, grupo de fluorenila, grupo de fenalenila, grupo de fenantrenila, grupo de antracenila, grupo de ciclopentaciclooctenila, grupo benzociclooctenila etc.

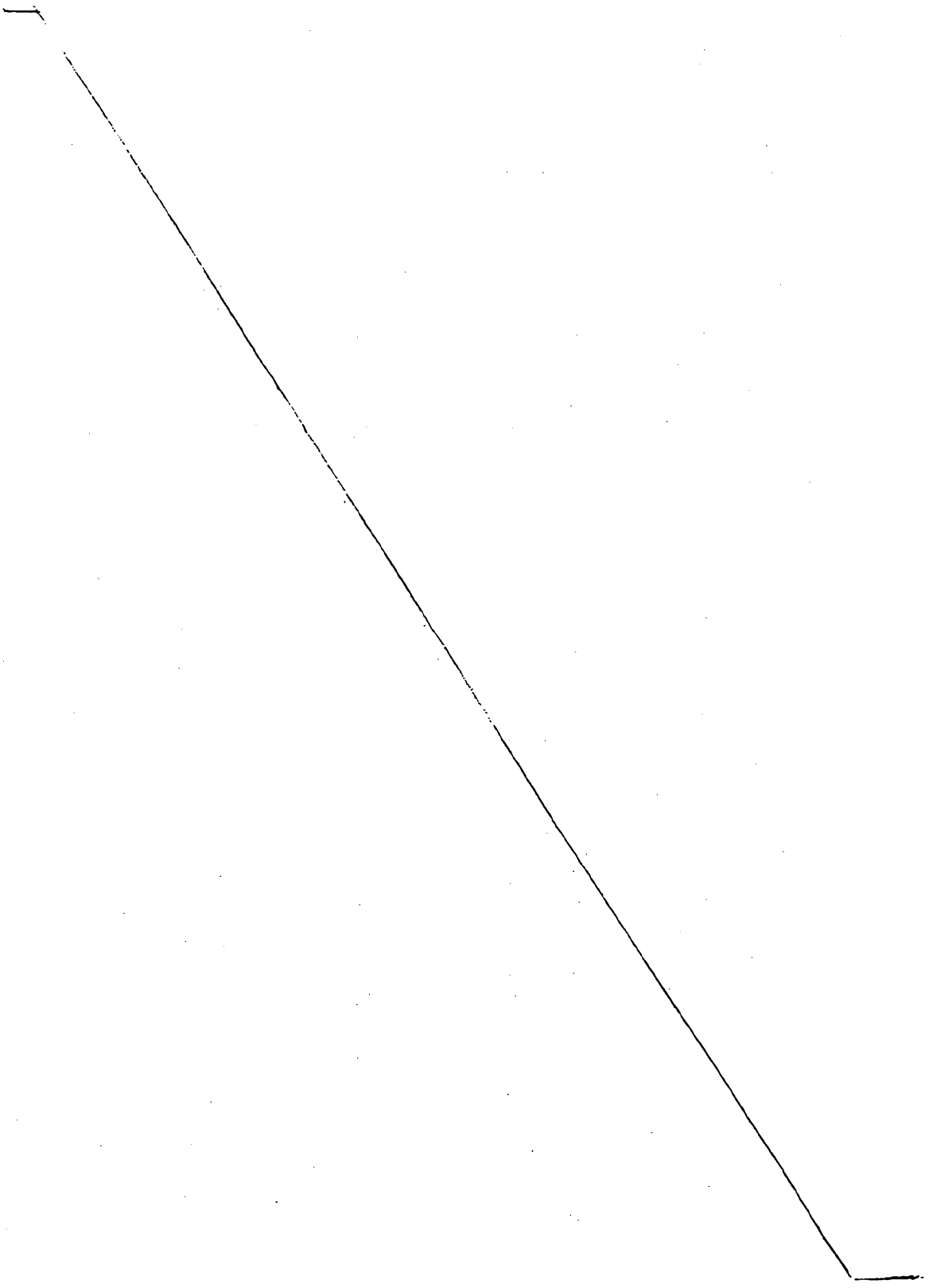
O "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros" e o "grupo de heteroarila" empregados na presente invenção significam um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros tipo monocíclico, tipo dicíclico, ou tipo tri-cíclico que contém um ou mais dos hetoroátomos selecionados de um grupo de que consiste de átomo de nitrogênio, átomo de súlfur e átomo de oxigênio. Por exemplo, exemplos específicos no grupo incluem 1) grupos heterocíclicos aromáticos contendo nitrogênio tal como grupo de pirrolina, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazimila, grupo de triazolila,

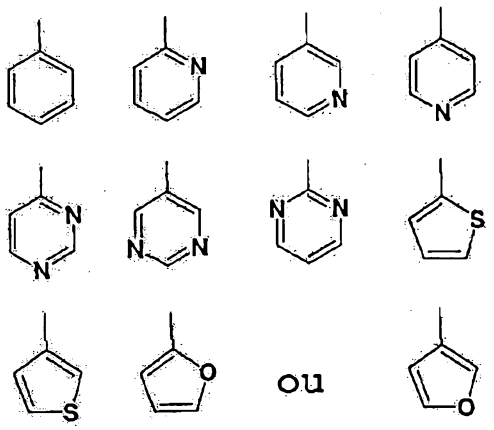
grupo de tetrazolila, grupo de benzotriazolila, grupo de pirazolila, grupo de imidazolila, grupo de benzimidazolila, grupo de indolila, grupo de iso-indolila, grupo de indolizinila, grupo de fenila, grupo de indazolila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de quinoliziila, grupo de ftalazila, grupo de naftilidinila, grupo de quinoxalila, grupo de quinazolinila, grupo de cinnolinila, grupo de pteridinila, grupo de imidazotriazinila, grupo de pirazinopiridazinila, grupo de acridinila, grupo de fenantridinila, grupo de carbazolila, grupo de carbazolinila, grupo de perimidinila, grupo de fenantrolinila, grupo de fenacinila, grupo de imidazopiridinila, grupo de imidazopirimidinila, grupo de pirazolopiridinila, grupo de pirazolopiridinila, etc; 2) grupos heterocíclicos aromáticos contendo súlfur tal como grupo de tienila ou grupo de benzotienila; 3) grupos heterocíclicos aromáticos contendo oxigênio tal como grupo de furila, grupo de piranila, grupo de ciclopentapiranila, grupo de benzofurila ou grupo iso-benzofurila; e 4) grupos heterocíclicos aromáticos contendo de 2 ou mais dos diferentes heteroátomos tal como grupo de tiazolila, grupo de iso-tiazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benztiadiazolila, grupo de fenotiazinila, grupo de isoxazolila, grupo de furazanila, grupo de fenoxazinila, grupo de oxazolila, grupo de

isoxazoila, grupo de benzoxazolila, grupo de oxadiazolila, grupo de pirazoloxadiazolila, grupo de imidazotiazolila, grupo de tienofuranila, grupo furopirrolila ou grupo de piridoxadinila.

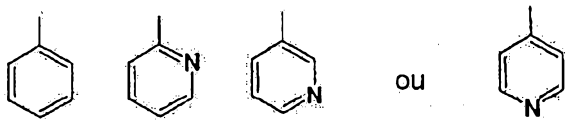
Os grupos indicados por A, A^1, A^2, e A^3 nas fórmulas I e II na presente invenção indicam independentemente um grupo C_{3-8} cicloalquila opcionalmente substituído, um grupo de C_{3-8} cicloalquenila opcionalmente substituído, um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros opcionalmente substituído, um grupo C_{6-14} hidrocarbocíclico aromático opcionalmente substituído ou um grupo um grupo heterocíclico aromáticos de 5 a 14 membros opcionalmente substituído, e cada dos grupos tenha os mesmos significados como as definições acima, respectivamente. O grupo preferível em A, A^1, A^2, e A^3 não é especificamente limitado, porém o grupo mais preferível inclui grupo de fenila, grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de bezimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de ciclohexenila, grupo de dioxinila, grupo de adamantila, grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de

piperazinila, e grupo de morfolinila que pode ser substituído, respectivamente, etc. O grupo mais preferível inclui um grupo representado pela fórmula :





que pode opcionalmente ter substituintes respectivamente, etc., e o grupo mais preferível inclui um grupo representado pela fórmula :



que pode opcionalmente ter substituintes respectivamente, etc.

Exemplos, do grupo preferível nos "substituintes" dos grupos indicados por A, A^1, A^2, e A^3 nas fórmulas (I) e (II) incluem um grupo tal como um grupo de hidróxi, uma átomo de halogênio, grupo de nitrilo, grupo de nitro, um grupo de C_{1-6} alquila, grupo de C_{2-6} alquenila, grupo de C_{2-6} alquinila, grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo de C_{2-6} alqueniloxi, grupo de C_{2-6} alquiniloxi, grupo de C_{1-6} alquiltio, grupo de C_{2-6} alqueniltio, grupo de C_{2-6} alquiniltio, grupo de amino, grupo de amino, um grupo de carbonila substituída, grupo de C_{2-6} alquilsulfonila, grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, grupo de C_{1-6}

110

alquilsulfinila, grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila, grupo de formila, grupo de aralquila, grupo de heteroarilalquila, grupo de aralquilóxi, grupo de heteroarilalquilóxi, grupo de C_{3-8} cicloalquila, grupo de C_{3-8} cicloalquenila, grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, grupo de hidrocarboneto C_{6-14} aromático, grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros etc., que podem ser substituídos, respectivamente.

Exemplos do grupo preferível no "átomo de halogênio" incluem átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo etc. , e o exemplo mais preferível inclui átomo de flúor, átomo de cloro e átomo de bromo.

Exemplos do grupo preferível no "grupo de C_{1-6} alquila que pode opcionalmente ter substituintes" incluem grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila, grupo de iso-propila, grupo de n-butila, grupo de iso-butila, grupo de terc-butila, grupo de n-pentila, grupo de iso-pentila, grupo de neopentila, grupo de n-hexila, grupo de 1-metilpropila, grupo de 1,2-dimetilpropila, grupo de 2-etilpropila, grupo de 1-metil-2-etilpropila, grupo de 1-etil-2-metilpropila, grupo de 1,1,2- trimetilpropila, grupo de 1-metilbutila, grupo de 2-metilbutila, grupo de 1,1-dimetilbutila, grupo de 2,2-dimetilbutila, grupo de 2-etilbutila, grupo de 1,3-dimetilbutila, grupo de 2-metilpentila, grupo de 3-metilpentila etc. Exemplos do

grupo preferível no "grupo de C_{2-6} alquenila que pode opcionalmente ter substituintes" incluem grupo de vinila, grupo de alila, grupo de 1-propenila, grupo de iso-propenila, grupo de 1-buten-1-il, grupo de 1-buten-2-il, grupo de 1-buten-3-il, grupo de 2-buten-1-il, grupo de 2-buten-2-il etc., que podem ser substituídos, respectivamente. Exemplos do grupo preferível no grupo de "C_{2-6} alquinila que pode opcionalmente ter substituintes" incluem um grupo de etinila, grupo de 1-propinila, grupo de 2-propinila, grupo de butinila, grupo de pentinila, grupo de hexinila etc., que podem ser substituídos, respectivamente. Além disso, exemplos preferíveis dos "substituintes" nos "quais podem opcionalmente ter substituintes" incluem 1 ou mais grupos selecionados do grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo de grupo de N-C_{1-6} alquilamino, um grupo de N,N-di-C_{1-6} alquilamino, um grupo de N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo de N,N-di-C_{2-6} alquenilamino, um grupo de N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo de N-N-di-C_{2-6} alquinilamino, um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} (por exemplo, um grupo de fenila etc.), um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros (por exemplo, grupo de tienila, grupo de furila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila etc.), um grupo de aralquilóxi, um grupo de heteroariloxi, um grupo de TBDMS-óxi, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{2-6}

112

alquenilsulfonilamino, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarboniloxi, um grupo de C_{2-6} alquenilcarboniloxi, um grupo de C_{2-6} alquinilcarboniloxi, um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoíla, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbamoila, um grupo de C_{2-6} alquinilcarbamoíla, e outros.

Exemplos preferíveis no "grupo de C_{1-6} alcóxi que pode opcionalmente ter substituíntes" incluem grupo de metóxi, grupo de etóxi, grupo de n-propóxi, grupo de iso-propóxi, grupo de sec-propóxi, grupo de n-butóxi, grupo de iso-butóxi, grupo de sec-butóxi, grupo de terc-butóxi, grupo de n-pentóxi, grupo de iso-pentóxi, grupo de sec-pentóxi, grupo de terc-pentóxi, grupo de n-hexóxi, grupo de iso-hexóxi, grupo de 1,2-dimetilpropóxi, grupo de 2-etilpropóxi, grupo de 1-metil- 2-etilpropóxi, grupo de 1-etil-2 -metilpropóxi, grupo de 1,1,2-trimetilpropóxi, grupo de 1,1-dimetilbutóxi, grupo de 2,2-dimetilbutóxi, grupo de 2-etilbutóxi, grupo de 1,3-dimetilbutóxi, grupo de 2-metilpentóxi, grupo de 3-metilpentóxi, grupo de hexilóxi etc. Exemplos preferíveis no "grupo de C_{2-6} alqueniloxi que pode opcionalmente ter substituintes" incluem grupo de viniloxi, grupo de aliloxi, grupo de 1-propeniloxi, grupo de iso-propeniloxi, grupo de 1-buten-1-iloxi, grupo de 1-buten- 2-iloxi, grupo de 1-buten- 3-iloxi, grupo de 2-buten- 1-iloxi, grupo de 2-buten-2-iloxi etc. Exemplos preferíveis no "grupo de C_{2-6} alquiniloxi que pode

opcionalmente ter substituíntes" incluem grupo de etinilóxi, grupo de 1-propinilóxi, grupo de 2-propinilóxi, grupo de butinilóxi, grupo de pentinilóxi, grupo de hexinilóxi etc. Também, exemplos preferíveis dos "substituintes" nos "quais podem opcionalmente ter substituíntes" incluem 1 ou mais grupos selecionados de um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, grupo de hidróxi, e outros.

Respectivamente exemplos prefeíveis no "grupo de C_{1-6} alquiltio que pode opcionalmente ter substituíntes", "grupo de C_{2-6} alqueniltio que pode opcionalmente ter substituintes"e grupo de C_{2-6} alquiniltio que pode opcionalmente ter substituíntes" incluem um grupo de C_{1-6} alquiltio (por exemplo, grupo de metiltio, grupo de etiltio, grupo de n-propiltio, grupo de iso-propiltio, grupo de n-butiltio, grupo de iso-butiltio, grupo de terc-butiltio, grupo de n-pentiltio, grupo de iso-pentiltio, grupo de neopentiltio, grupo de n-hexiltio etc.), um grupo de C_{2-6} alqueniltio (por exemplo, grupo de viniltio, grupo de aliltio, grupo de 1-propeniltio, grupo de iso-propeniltio, grupo de 1-buten-1-iltio, grupo de 1-buten- 2-iltio, grupo de 1-buten-3 -iltio, grupo de 2-buten- 1-iltio, grupo de 2-buten- 2-iltio etc.) e um grupo de C_{2-6} alquiniltio (por exemplo, grupo de etiniltio, grupo de 1-propiniltio, grupo de 2-propiniltio, grupo de butiniltio, grupo de pentiniltio, grupo de hexiniltio etc.), que podem

ser opcionalmente substituídos por 1 ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo e um grupo de nitro.

Exemplos preferíveis no "grupo de carbonila que foi substituído" inclui um grupo que é representadopela fórmula -CO-W (exemplos de W na fórmula inclui um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo de amino, um grupo de N-C_{1-6} alquilamino, um grupo de N,N-di (C_{1-6} alquil) amino, um grupo de N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo de N,N-di (C_{2-6} alquenil) amino, um grupo de N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo de N-N-di (C_{2-6} alquinil) amino, um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquilamino, um grupo de N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino etc.).

Exemplos dos "substituintes" no "grupo de amino que pode opcionalmente ter substituintes" incluem 1 ou 2 grupos selecionados de um grupo de C_{1-6} alquila, grupo de C_{2-6} alquenila, grupo C_{2-6} alquinila, grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila, grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila etc., que podem ser substituídos, respectivamente.

Exemplos preferidos nos "substituintes" do grupo de C_{1-6} alquila, grupo de C_{2-6} alquenila, grupo C_{2-6} alquinila, grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila,

115

grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila incluem grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alcóxi, um grupo de C_{1-6} alquiltio etc. Especificamente exemplos preferíveis no "grupo de amino que pode opcionalmente ter substituintes" em particular incluem grupo de metilamino, grupo de etilamino, grupo de n-propilamino, grupo de iso-propilamino, grupo de n-butilamino, grupo de iso-butilamino, grupo de terc-butilamino, grupo de n-pentilamino, grupo de iso-pentilamino, grupo de neopentilamino, grupo de n-hexilamino, grupo de 1-metilpropilamino, grupo de 1,2-dimetilpropilamino, grupo de 2-etilpropilamino, grupo de 1-metil-2-etilpropilamino, grupo de 1-etil-2-metilpropilamino, grupo de 1,1,2-trimetilpropilamino, grupo de 1-metilbutilamino, grupo de 2-metilbutilamino, grupo de 1,1-dimetilbutilamino, grupo de 2,2-dimetilbutilamino, grupo de 2-etilbutilamino, grupo de 1,3-dimetilbutilamino, grupo de 2-metilpentilamino, grupo de 3-metilpentilamino, grupo de N,N-dimetilamino, grupo de N,N-dietilamino, grupo de N,N-di (n-propil) amino, grupo de N,N-di (iso-propil) amino, grupo de N,N-di (n-butil) amino, grupo de N,N-di (iso-butil) amino, grupo de N,N-di (terc-butil) amino, grupo de N,N-di (n-pentil) amino, grupo de N,N-di (iso-pentil) amino, grupo de N,N-di (neopentil) amino, grupo de N,N-(di (n-hexil) amino, grupo de N,N-di

(1-metilpropil) amino, grupo de N,N-di (1,2-dimetilpropil) amino, grupo de N-metil- N-etilamino, grupo de N-etil-N-(n-propil) amino, grupo de N-etil-N- (iso-propil) amino, grupo de vinilamino, grupo de alilamino, grupo de (1-propenil) amino, grupo de iso-propenilamino, grupo de (1-buten-1-il) amino, grupo de (1-buten-2-il) amino, grupo de (1-buten-3-il0 amino, grupo de (2-buten-1-il) amino, grupo de (2-buten-2-il) amino, grupo de N,N-divinilamino, grupo de N,N-dialilamino, grupo de N,N-di (1-propenil) amino, grupo de N,N-di (iso-propenil) amino, grupo de N-vinil-N-alilamino, grupo de etinilamino, grupo de 1-propilamino, grupo de 2-propinilamino, grupo de butinilamino, grupo de pentinilamino, grupo de hexinilamino, grupo de N,N-dietinilamino, grupo de N,N-di (1- propinil) amino, grupo de N,N-di (2-propinil) amino, grupo de N,N-dibutinilamino, grupo de N,N-dipentinilamino, grupo de N,N-diexinilamino, grupo de hidroximetilamino, grupo de 1-hidroxietilamino, grupo de 2-hidroxietilamino, grupo de 3-hidróxi-n - propilamino, grupo de metilsulfonilamino, grupo de etilsulfonilamino, grupo de n-propilsulfonilam grupo de iso-propilsulfonilamino, grupo de n-butilsulfonilamino, grupo de terc-butilsulfonilamino, grupo de vinilsulfonilamino, grupo de alilsulfonilamino, grupo de iso-propenilsulfonilamino, grupo de iso-pentenilsulfonilamino, grupo de etinilsulfonilamino, grupo de metilcarbonilamino, grupo de etilcarbonilamino, grupo de

n-propilcarbonilamino, grupo de iso-propilcarbonilamino, grupo de n-butilcarbonilamino, grupo de terc-butilcarbonilamino, grupo de vinilcarbonilamino, grupo de alilcarbonilamino, grupo de iso-propenilcarbonilamino, grupo de iso-pentenilcarbonilamino, grupo de etinilcarbonilamino etc.

Respectivamente exemplos prefeíveis no "grupo de C_{1-6} alquilsulfonila que pode ser opcionalmente substituída", "grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila que pode ser opcionalmente substituída", "grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila que pode ser opcionalmente substituída", "grupo de C_{1-6} alquilsulfinila que pode ser opcionalmente substituída", "grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila que pode ser opcionalmente substituída" e "grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila que pode ser opcionalmente substituída" incluem grupo de metilsulfonila, grupo de etilsulfonila, grupo de n-propilsulfonila, grupo de iso-propilsulfonila, grupo de n-butilsulfonila, grupo de terc-butilsulfonila, grupo de vinilsulfonila, grupo de alilsulfonila, grupo de iso-propenilsulfonila, grupo de iso-pentenilsulfonila, grupo de etinilsulfonila, grupo de metilsulfonila, grupo de etilsulfinila, grupo de propilsulfinila, grupo de iso-propilsulfinila, grupo de n-butilsulfinila, grupo de terc-butilsulfinila, grupo de vinilsulfinila, grupo de alilsulfinila, grupo de iso-propenilsulfinila, grupo de iso-pentenilsulfinila, grupo de etinilsulfinila etc.

Exemplos preferíveis no "grupo de aralquila" e "grupo de heteroarilalquila" incluem grupo de benzila, grupo de fenetila, grupo de naftilmetila, grupo de naftiletila, grupo de piridilmetila, grupo de piridiletila, grupo de tienilmetila, grupo de tieniletila etc., exemplos preferíveis no "grupo de aralquilóxi" incluem grupo de benziloxi, grupo de fenetilóxi, grupo de fenilpropóxi, grupo de naftilmetilóxi, grupo de naftiletilóxi, grupo de naftilpropilóxi etc., e exemplos preferíveis no "grupo de heteroarilalquilóxi" incluem grupo de piridilmetilóxi, grupo de pirazinilmetilóxi, grupo de pirimidilmetilóxi, grupo de pirrolilmetilóxi, grupo de imidazolilmetilóxi, grupo de pirazolilmetilóxi, grupo de quinolilmetilóxi, grupo de iso-quinolilmetilóxi, grupo de fulfurilóxi, grupo de tienilmetilóxi, grupo de tiazolilmetilóxi etc.

Exemplos preferíveis no "grupo de C_{3-8} cicloalquila que pode opcionalmente ter substituintes" e "grupo de C_{3-8}cicloalquenila que pode opcionalmente ter um substituinte" incluem um grupo de C_{3-8} cicloalquila (por exemplo, grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de cicloexila, grupo de cicloeptila, e outros) e um grupo de C_{3-8} cicloalquenila (por exemplo, grupo de ciclopropenila, grupo de ciclopropenila, grupo de ciclobutenila, grupo de ciclopentenila, grupo de cicloexenila, grupo de cicloeptenila, e outros) que podem ser opcionalmente substituídos respectivamente por 1 ou

mais grupos selecionados do grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila (por exemplo, grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila, grupo de iso-propila, grupo de n-butila, grupo de iso-butila, grupo de terc-butila, grupo de n-pentila, grupo de iso-pentila, grupo de neopentila, grupo de n-hexila etc.), um grupo de C_{1-6} alcóxi (por exemplo, grupo de metóxi, grupo de etóxi, grupo de n-propóxi, grupo de iso-propóxi, grupo de sec-propóxi, grupo de n-butóxi, grupo de iso-butóxi, grupo de sec-butóxi, grupo de terc-butóxi, grupo de n-pentóxi, grupo de iso-pentóxi, grupo de sec-pentóxi, grupo de terc-pentóxi, grupo de n-hexóxi etc.), um grupo de C_{1-6} alquila de C_{1-6} alcóxi, um grupo de aralquila (por exemplo, grupo de benzila, grupo de fenetila, grupo de naftilmetila, grupo de naftiletila etc.), e outros.

Exemplos preferíveis do "grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros", "grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14}" e "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros" em "um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros opcionalmente substituído", "um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} opcionalmente substituído" e "um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros opcionalmente substituído" não são especificamente limitados, porém o "grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros" mais preferível inclui grupo de pirrolidinila, grupo de pirrolinila, grupo de piperidila,

120

grupo de piperazinila, grupo de imidazolidinila, grupo de pirazolidinila, grupo de morfolinila, grupo de ftalimidoíla, um grupo de sucinimidoíla etc.; o "grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14}" mais preferível inclui grupo de fenila, grupo de indenila, grupo de naftila, grupo de azulenila, grupo de heptalenila, grupo de bifenila etc.; o "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros" mais preferível inclui o grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de pirazolila, grupo de imidazolila, grupo de tienila, grupo de furila, grupo de tiazolila, grupo de iso-tiazolila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolina, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de carbazolila, grupo de dioxinila etc., respectivamente. Além disso, exemplos preferíveis dos "substituintes" incluem 1 ou mais grupos selecionados do grupo de hidróxi, um átomo de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo etc.), grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila (por exemplo, grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila, grupo de iso-propila, grupo de n-butila, grupo de iso-butila, grupo de terc-butila, grupo de n-pentila, grupo de iso-pentila, grupo de neopentila, grupo de n-hexila etc.), um grupo de C_{1-6} alcóxi (grupo de metóxi, grupo de etóxi, grupo de n-propóxi, grupo de iso-propóxi, grupo de sec-propóxi, grupo

121

de n-butóxi, grupo de iso-butóxi, grupo de sec-butóxi, grupo de terc-butóxi, grupo de n-pentóxi, grupo de iso-pentóxi, grupo de sec-pentóxi, grupo de terc-pentóxi, grupo de n-hexóxi etc.), um grupo de C_{1-6} alquila de C_{1-6} alcóxi (por exemplo, grupo de metoximetila, grupo de metoxietila, grupo de etoximetila, grupo de etoxietila etc.), um grupo de aralquila (por exemplo, grupo de benzila, grupo de fenetila, grupo de naftilmetila, grupo de naftiletila etc.), e outros. Além disso, um grupo de amino, um grupo de amino cíclico, e um grupo de alcoxiamino que pode opcionalmente ter substituintes são também preferíveis como os substituintes.

Q indica NH, O ou S na fórmula (I) e (II) e é preferivelmente O.

Os grupos indicados por X, X^1, X^2 e X^3 na presente invenção indicam a mesma ou diferente ligação simples, um grupo de C_{1-6} alquileno opcionalmente substituído, um grupo de C_{2-6} alquenileno opcionalmente substituído, um grupo de C_{2-6} alquinileno opcionalmente substituído, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7. R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} indica átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6}

122

alcóxi; e m, n, p e q indica um número inteiro de 0, 1 ou 2 independentemente).

Exemplos especificamente preferíveis no "grupo de C_{1-6} alquileno" é um grupo de alquenileno tendo de 1 a 3 carbonos, e os exemplos incluem $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$ etc. Exemplos especificamente preferíveis no "grupo de C_{2-6} alquenileno" acima é um grupo de alquenileno tendo 2 ou 3 carbonos, e os exemplos incluem $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-$ etc.

Exemplos preferíveis nos substituintes indicados por X, X^1, X^2 e X^3 no "grupo de C_{1-6} alquileno que pode opcionalmente ter substituintes", "grupo de C_{2-6} alquenileno que pode opcionalmente ter substituintes" ou "grupo de C_{2-6} alquinileno que pode opcionalmente ter substituintes" incluem um átomo de halogênio (por exemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de iodo etc.), grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, grupo de nitro etc.

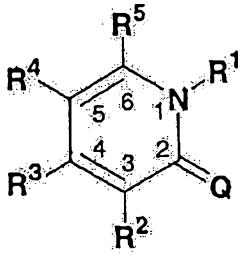
O grupo de C_{1-6} alquila preferível representado pelos R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} inclui grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila, grupo de iso-propila, grupo de n-butila, grupo de iso-butila etc., e o grupo de C_{2-6} alcóxi preferível inclui grupo de metóxi, grupo de etóxi, grupo de n-propóxi, grupo de iso-propóxi, grupo de n-butóxi, grupo de terc-butóxi etc.

O grupo preferível em X, X^1, X^2 e X^3 na fórmula acima

123

(I) e (II) inclui ligação simples, $-CH_2-$, -CH (OH)-, $-CH_2$ $-CH_2-$, -CH (OH) $-CH_2-$, -CH (CN) $-CH_2-$, $-CH_2$ -CH (OH)-, $-CH_2$ -CH (CN)-, -CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -CH=CH-CH (OH)-, -CH=CH-CH (CN)-, -CH (OH) -CH=CH-, -CH (CN)-CH=CH-, -C≡C-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, -CO-, -NH-CO-NH-, -NH-CS-NH-, e outros; o grupo mais preferível inclui ligação simples, $-CH_2-$, -CH (OH) -, -CH (CN) -, $-CH_2$ $-CH_2$ -, -CH (OH) $-CH_2$ -, -CH (CN) $-CH_2$, - CH_2 -CH (OH) -, $-CH_2$ -CH (CN) -, - CH = CH-, -C ≡ C-, -CO-, e outros; os grupos preferíveis são $-CH_2$ -, -CH (OH) -, -CO-, e uma ligação simples é mais preferível.

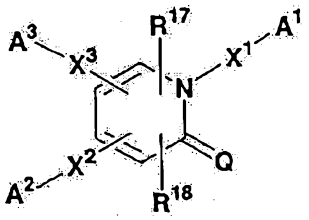
O modo preferível do composto de acordo com a presente invenção representado pela fórmula :



(I)

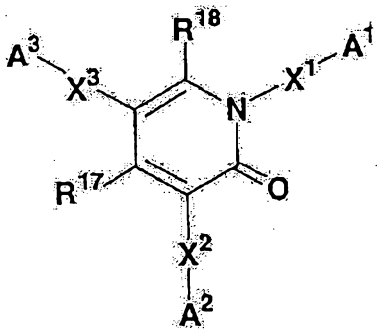
(onde Q, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 tem as mesmas significações como definido acima), um sal deste ou hidratos deste não é especificamente limitado. Entre eles, o modo preferível inclui o composto, um sal destes ou hidrato destes, onde R^1 (isto é, posição 1 de um anel de piridona) é um grupo representado pela fórmula -X-A (X e A tem as mesmas significações como acima definido), dois dos R^2, R^3, R^4 e R^5 residuais são um grupo representado pela fórmula -X-A (X e

A tem as mesmas significações como acima definido), e os outros dois são átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grpo de C_{1-6} alquila; isto é, o composto representado pela fórmula:



(II)

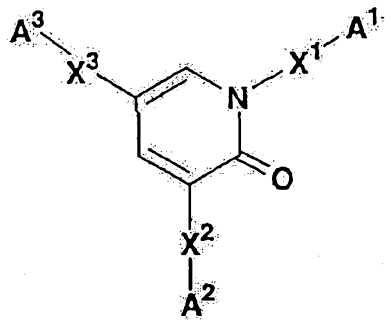
(onde Q, X^1, X^2, X^3, A^1, A^2, A^3, R^{17} e R^{18} tem as mesmas significações como definido acima), um sal destes ou hidratos destes. O modo mais preferível inclui o composto, um sal destes ou hidratos destes, onde Q é oxigênio na fórmula acima (II); isto é, o composto de piridona representado pela fórmula :



(III)

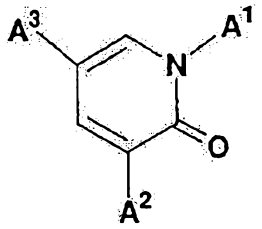
(onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2 , A^3, R^{17} e R^{18} tem as mesmas significações como definido acima), um sal destes ou hidratos destes. O outro modo preferível inclui o composto, um sal destes ou hidratos destes, onde R^{17} e R^{18} são átomos de hidrogênio na fórmula (III); isto é, composto de piridona de 1,3,5-substituído representado pela fórmula :

125



(IV)

(onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2 e A^3 tem as mesmas significações como definido acima), um sal destes ou hidratos destes. O modo mais preferível inclui o composto, um sal destes ou hidratos destes, onde X^1, X^2, X^3 são ligações simples na fórmula (IV); isto é, composto de piridona de 1,3,5-substituído representado pela fórmula :



(V)

(onde A^1, A^2 e A^3 tem as mesmas significações como definido acima), um sal destes ou hidratos destes. Os grupos preferíveis em A^1, A^2 e A^3 são como na exemplificação acima.

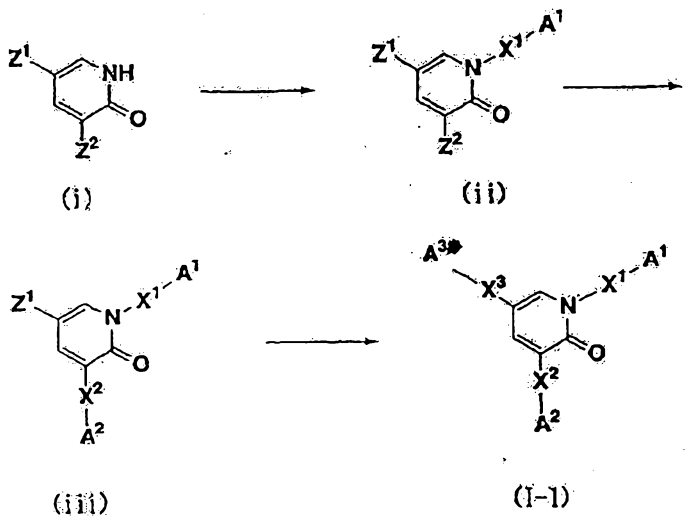
Não existe limitação particular para "um sal" na especificação da aplicação presente até onde forma um sal com o composto da presente invenção e é um sal farmacologicamente aceitável . Preferivelmente, sal com um haleto de hidrogênio (tal como hidrofluoreto, hidrocloreto, hidrobrometo ou hidroiodeto), um sal com um ácido inorgânico (tal como sulfato, nitrato, perclorato, fosfato,

126

carbonato ou bicarbonato), um sal com um ácido carboxílico orgânico (tal como acetato, trifluoroacetato, oxalato, maleato, tartrato, fumarato ou citrato), sal com um ácido sulfônico orgânico (tal como metassulfonato, trifluorometanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, toluenossulfonato ou cânfora-sulfonato), um sal com um aminoácido (tal como aspartato ou glutamato), um sal com uma amina quaternária, sal com um metal alcalino (tal como sal de sódio ou sal de potássio) e sal com um metal alcalino terroso (tal como sal de magnésio ou sal de cálcio). Exemplos mais preferidos do "sal farmacologicamente aceitável" são hidrocloreto, oxalato etc.

Métodos de fabricação representativos para os compostos representados pela fórmula (I) e (II) acima de acordo com a presnete invenção serão ilustrados como de acordo com o aqui escrito.

Processo de Produção 1



127

Onde A^1, A^2 e A^3 podem ser os mesmos como ou diferentes um do outro e cada indica opcionalmente grupo de C_{3-8} cicloalquila substituído, o grupo de C_{3-8} cicloalquenila, grupo heterocíclico não atomático de 5 a 14 membros, grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; Z^1 e Z^2 são os mesmos como ou diferentes um do outro e cada representa átomos de halogênio; e X^1, X^2 e X^3 tem as mesmas significações como acima definido. No presente processo de produção, os A^1, A^2 e A^3 mais preferíveis são grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14 membros ou grupos hidrocarbocíclicos aromáticos de C_{6-14} opcionalmente substituído. O processo de produção 1 acima mencionado é um processo de produzir o composto (I -1) que está relacionado à presente invenção, introduzindo-se A^1, A^2 e A^3 no composto de piridona que tem os substituintes Z^1 e Z^2. Isto é, o composto (I -1) que está relacionado à presente invenção pode ser produzido pelo processo que o composto de piridona (i) que tem os substituintes Z^1 e Z^2 e um derivado de ácido borônico de arila são fornecidos em uma reação de acoplamento empregando um composto de cobre para obter o composto (ii), e então A^2 e A^3 são introduzidos no composto (ii) realizando-se a reação de acoplamento com um reagente organometálico empregando um catalisador de metal de transição ou um composto de organobóro, preferivelmente realizando-se a reação de acoplamento com

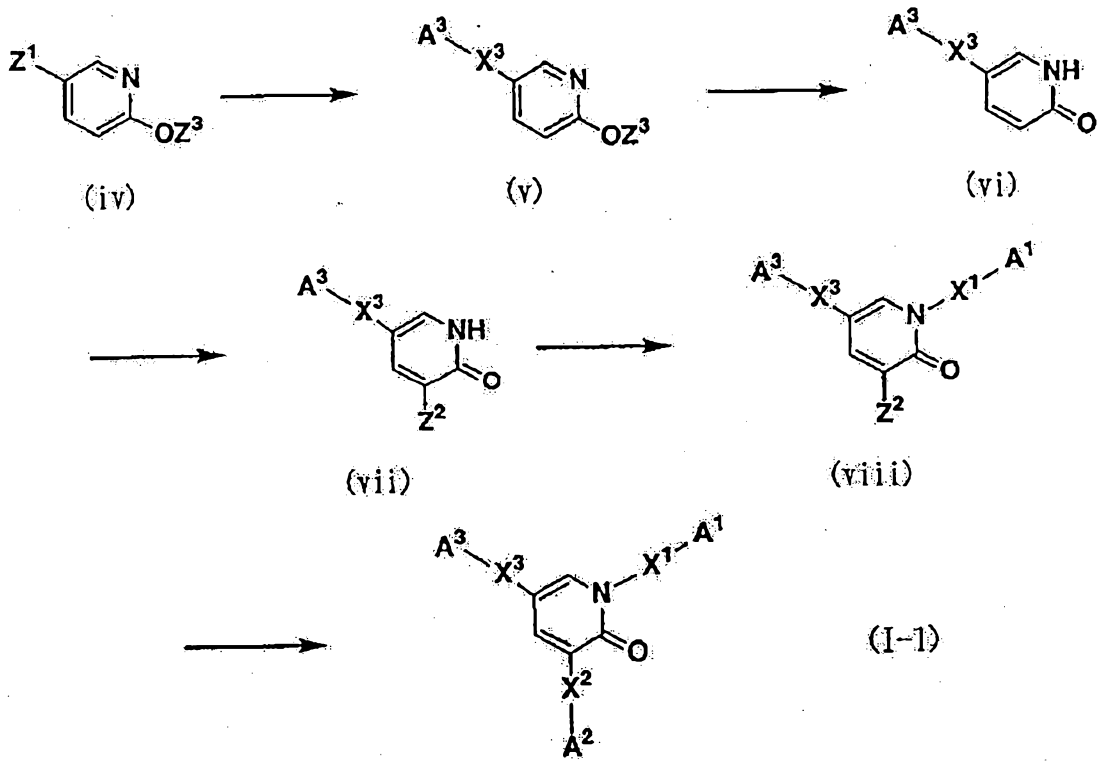
derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico, empregando um catalisador de paládio. O derivado de ácido borônico de arila preferível que é empregado para a reação de produzir o composto (ii) difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém o derivado de ácido borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^1 introduzido como um grupo de arila, tal como preferivelmente um derivado de ácido borônico de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, ou similar, podem ser empregados. Resultados preferíveis podem ser também obtidos pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros. Quando a base é empregada na reação de acoplamento da reação presente, não é especificamente limitada, e preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros. Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado incluem acetato de cobre, cloreto de di-μ -hidroxo-bis [(N,N,N', N' - tetrametiletilenodiamina) cobre (ii)], e outros. O resultado mais preferível pode ser obtido realizando-se a reação de produzir o composto (ii) de (i) na presença

de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não está especificamente limitado já que é inerte à reação e dissolve o material cru em uma certa quantidade. Preferivelmente, diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros podem ser propostos. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada sob a atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo. O composto de estanho de arila, o composto de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila que é empregado para a reação de produzir o composto (I -1) introduzindo-se A^2 e A^3 no composto (ii) difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém um composto de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um composto de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um composto de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um composto de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um composto de estanho de arila, um composto de zinco de arila ou um derivado de ácido

borônico de arila que tem um grupo correspondente à A^2 e A^3 introduzido como um grupo de arila, podem ser preferivelmente empregado. Resultado preferível pode ser também obtido pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros. Além disso, não está especificamente limitado, a menos que a reação não seja interrompida, e preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não esta especificamente limitado em catalisadores de paládio conhecidos e usuais tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. A reação de produzir o composto (I -1) introduzindo-se A^2 e A^3 no composto (ii) é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação, e o solvente empregado não estão especificamente limitado no usual, porém dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros são preferivelmente mencionados. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refuxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. Em adição a eles, o composto (I -1) relacionado à presente invenção pode ser também produzido pelo processo que o composto de piridona (iii) após introdução de A^1 e A^2 é introduzido em

um composto de organoboro ou um reagente organometálico, preferivelmente um derivado de ácido borônico, um composto de estanho ou um composto de zinco, e o derivado é fornecido em uma reação de acoplamento com um derivado de arila halogenado empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente um catalisador de paládio.

Processo de Produção 2



Onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2, A^3, Z^1 e Z^2 indicam as mesmas significações como acima definido; e Z^3 indica um grupo de proteção do grupo de hidróxi de um álcool (por exemplo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de benzila e outros). No presente processo de produção, os A^1, A^2 e A^3 são grupos heterocíclicos aromáticos de C_{6-14} opcionalmente substituídos ou grupos heterocíclicos aromáticos de 5 a 14

132

membros. O composto (I -1) de acordo com a presente invenção pode ser também produzido introduzindo-se A^1, A^2 e A^3 ao composto de piridina (IV) tendo substituintes Z^1 e $-OZ^3$. A reação de produzir o composto (V) introduzindo-se A^3 ao composto (IV) pode ser realizada fornecendo-se a reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-se o composto (IV) a reação de acoplamento com derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila na presença de uma base, empregando um catalisador de paládio. O derivado de estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila empregado para a reação presente difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido

borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^3 introduzido como um grupo de arila, pode ser preferivelmente empregado. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado no complexo de paládio conhecido e usual tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida, um solvente empregado e outros, e aqueles que dissolvem o material de partida em um certo grau não são especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros são preferivelmente mencionados. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. A reação de produzir o composto de piridona (vi) por desproteção de Z^3 pode ser realizada por alguns processos conhecidos, e por exemplo, um processo

convencional descrito e, T.W. Greene e P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic syntheses 2nd Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo. A reação de produzir o composto de piridona (vii) introduzindo-se o substituinte Z^2 ao composto (vi) pode ser usualmente realizada por um método de halogenação conhecido. O agente de halogenação difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém um agente de brominação tal como ácido acético-bromo, N-bromossicinimida ou similar, um agente de iodinação tal como iodo, N-iodossucinimida ou similar, e outros são preferivelmente empregados. O composto (viii) pode ser produzido fornecendo-se o composto (vii) e um derivado de ácido borônico de arila a reação de acoplamento empregando um composto de cobre e introduzindo-se A^1. O derivado de ácido borônico de arila empregado não está especificamente limitado no usual, e um derivado de ácido borônico de arila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, e um derivado de ácido borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^1 introduzido como um grupo de arila pode ser empregado. Resultados preferíveis podem também ser obtidos pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um

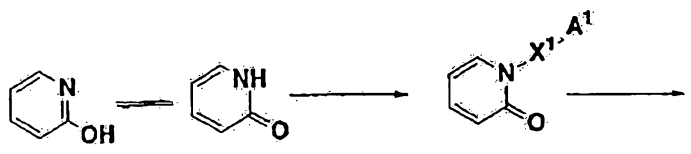
solvente empregado e outros. Além disso, a base não é especificamente limitada, e preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros. Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado incluem acetato de cobre, cloreto de di-μ -hidroxo-bis [(N,N,N', N' - tetrametiletilenodiamina) cobre (ii)], e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não está especificamente limitado já que é inerte à reação e dissolve os materiais de partida em uma certa quantidade, porém é preferivelmente, diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada sob a atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo. A etapa final de produzir o composto (I -1) relacionado a presente invenção pode ser realizada fornecendo-se o composto (viii) a reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-se para a reação de acoplamento com derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila empregando um catalisador de paládio, e introduzindo-se A^2 ao composto (viii). O derivado de

estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila que é empregado não está especificamente limitado usualmente, e um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^2 introduzido como um grupo de arila, pode ser preferivelmente empregado. A reação seqüencial de produzir (I -1) de (viii) que foi mencionada no processo de produção 2 pode também obter um resultado preferível na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros. Além disso, não está especificamente limitada a menos que a reação não seja interrompida, e preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado no complexo de paládio conhecido e usual tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, um resultado

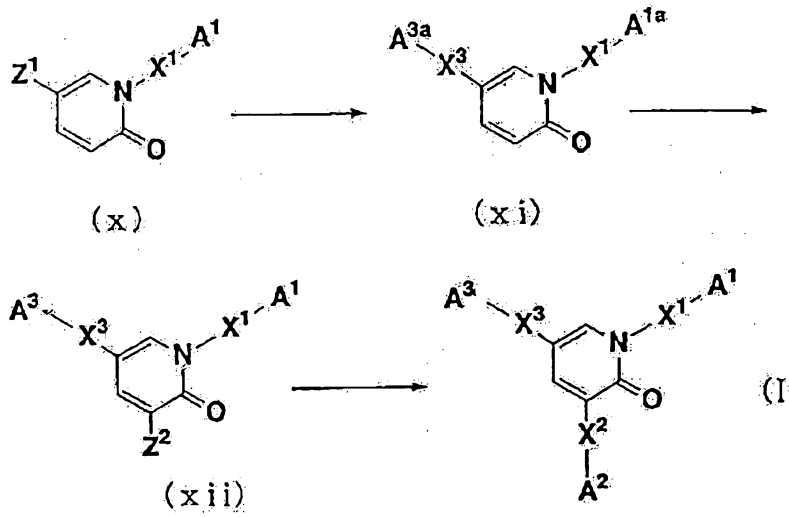
137

mais preferível pode ser obtido realizando-se a reação presente na presença de um solvente e o solvente empregado não é especificamente limitado no usual, e o solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida cru em um certo grau e não especificamente limitados, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. Em adição a eles, o composto (I -1) relacionado à presente invenção pode ser também produzido pelo processo que o composto de piridona (viii) após introdução de A^1 é introduzido em um composto de organobóro ou um reagente organometálico, preferivelmente um derivado de ácido borônico, um composto de estanho ou um composto de zinco, e o derivado é fornecido em uma reação de acoplamento com um derivado de arila halogenado empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente um catalisador de paládio.

Processo de Produção 3



(ix)



(x) (xi)

(xii) (I-1)

Onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2 , A^3, Z^1 e Z^2 tem as mesmas significações como acima definido, e cada do grupo mais preferível de A^1, A^2 e A^3 no presente processo de produção é o grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou o grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode opcionalmente ter substituintes, respectivamente. O composto (I -1) de acordo com a presente invenção pode ser também produzido introduzindo-se A^1, A^2 e A^3 a 2-hidroxipiridina. A reação de produzir o composto (ix) pode ser conduzida fornecendo-se um derivado de ácido borônico de arila à reação de acoplamento empregando um composto de cobre, a reação de Ullmann com um derivado de arila halogenado, ou uma reação de substituição para o derivado de arila halogenada e introduzindo-se A^1 a 2-hidroxipiridina. O derivado de ácido borônico de arila empregado na reação de acoplamento difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não está especificamente limitado a menos que a

reação não seja interrompida. O derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondendo a A^1 introduzido como um grupo de arila tal como um derivado de ácido borônico de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, e outros podem ser preferivelmente empregados. O resultado preferível pode ser também obtido pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material cru de partida, um solvente empregado e outros. Além disso, a base não é especificamente limitada a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros. Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado inclui acetato de cobre, cloreto de di-μ-hidroxo-bis [(N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina) cobre (II)], e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material cru de partida, um reagente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material cru de partida em um certo grau não é especificamente limitado, porém é preferivelmente diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros. Também, a reação presente é preferivelmente realizada sob atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do

rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo. A reação de Ulmann é realizada em 60°C até abaixo disso refluxando por aquecimento, preferivelmente 100 a 200°C na presença de uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, empregando cobre ou composto de cobre tal como iodeto de cobre, cloreto de cobre, brometo de cobre ou similar, que não é especificamente limitado usualmente. O solvente empregado difere-se dependendo de um material cru de partida, um reagente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material cru de partida em um certo grau não é especificamente limitado, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, tetralina, diclorobenzeno, nitrobenzeno e outros. A reação de substituição com o derivado de arila halogenado não é especificamente limitado, porém realizada sob resfriamento com gelo até abaixo disso refluxando por aquecimento, preferivelmente em temperatura ambiente a 60°C em um solvente tal como tetraidrofurano ou dimetilformamida ou similar, empregando uma base tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de sódio, ou butóxido de potássio ou similar. A reação de produzir o composto (x) introduzindo-se o substituinte Z^1 ao composto (ix) pode ser usualmente realizada por método de halogenação conhecida. O agente de halogenação empregado difere-se dependendo de um material cru de

partida, um solvente empregado e outros, e não é especificamente limitado, a menos que a reação não seja interrompida, porém um agente de bromination tal como ácido acético-bromo, N-bromossucinimida ou similar, um agente de iodinação tal como iodo, N-iodossucinimida ou similar, e outros são preferivelmente empregados. A reação de produzir o composto (ix) introduzindo-se A^3 ao composto (x) pode ser usualmente realizada fornecendo-se o composto (x) à reação de acoplamento com o reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-se à reação de acoplamento com um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila, ou um derivado de ácido borônico de arila na presença de uma base, empregando um catalisador de paládio. O derivado de estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila que é empregado para a reação presente não é especificamente limitada usualmente, porém um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondente a A^3 introduzido como um grupo de arila tal como um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho de heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode

142

ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, podem ser preferivelmente empregados. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado nos catalisadores de paládio conhecidos, usuais tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida, um solvente empregado e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida em um certo grau não estão especificamente limitados, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. A reação de produzir o composto (xii) introduzindo-se o substituinte Z^2 ao composto (xi) pode ser usualmente realizada por método de

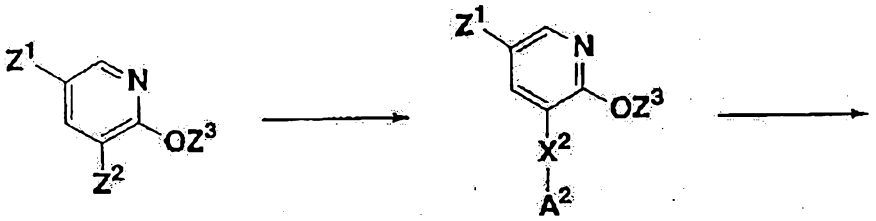
halogenação conhecido. O agente de halogenação empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não estão especificamente limitados, a menos que a reação não seja interrompida, porém um agente de brominação tal como ácido acético-bromo, N-bromossicinimida ou similar, um agente de iodinação tal como iodo, N-iodossucinimida ou similar, e outros são preferivelmente empregados. A etapa final de produzir o composto (I-1) relacionado à presente invenção pode ser realizada fornecendo-se o composto (xii) à reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-o à reação de acoplamento com um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila empregando um catalisador de paládio, e introduzindo-se A^2 ao composto (xii). O derivado de estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila que é empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não é especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida. O derivado de estanho de arila, derivado de zinco de arila ou derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondente tendo um grupo correspondente a A^2 introduzido como um grupo de arila tal como um derivado de estanho de fenila que pode

ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, podem ser preferivelmente empregados. Neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompido, porém catalisadores de paládio conhecidos tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, um resultado mais preferível pode ser obtido realizando-se a reação presente na presença de um solvente e o solvente empregado não está especificamente limitado no usual, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e

145

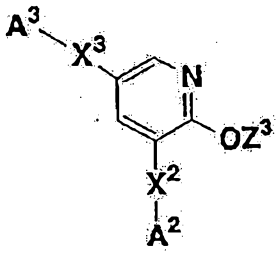
preferivelmente de 50 - 160°C. Em adição a eles, o composto (I-1) relacionado à presente invenção pode ser também produzido pelo processo que o composto (xii) é introduzido a um composto de organobóro ou um reagente organometálico, preferivelmente um derivado de ácido borônico, um composto de estanho ou um composto de zinco ou similar, e o derivado é fornecido a uma reação de acoplamento com um derivado de arila halogenado empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente um catalisador de paládio.

Processo de Produção 4

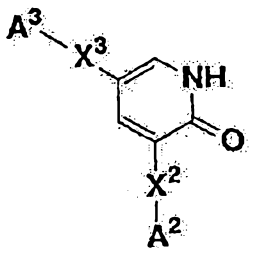


(xiii)

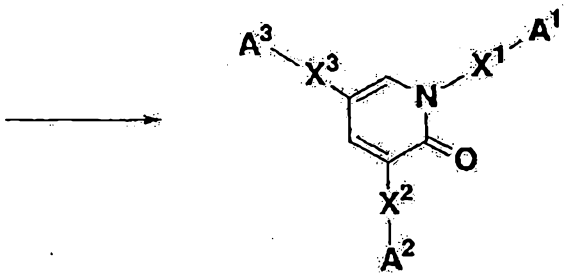
(xiv)



(xv)



(xvi)



(I-1)

Onde X^1, X^2, X^3, A^1, A^2 , A^3, Z^1, Z^2 e Z^3 tem as mesmas significações como acima definido, e cada do grupo mais preferível de A^1, A^2 e A^3 no presente processo de produção é o grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou o grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode opcionalmente ter substituintes, respectivamente. O composto (I -1) de acordo com a presente invenção pode ser também produzido introduzindo-se A^1, A^2 e A^3 ao composto (xiii) tendo os substituintes Z^1, Z^2 e $-OZ^3$. A reação de produzir o composto (xiv) introduzindo-se A^2 ao composto (xiii) pode ser conduzida fornecendo-se o composto (xiii) à reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-o à reação de acoplamento com um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila na presença de uma base, empregando um catalisador de paládio. O derivado de estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila empregado para a reação presente difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser

147

opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^3 introduzido como um grupo de arila, pode ser preferivelmente empregado. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado no complexo de paládio conhecido e usual tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida, um solvente empregado e outros, e aqueles que dissolvem o material de partida em um certo grau não são especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros são preferivelmente mencionados. A temperatura de reação não está especificamente limitada,

e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. A reação de produzir o composto de piridona (vi) por desproteção de Z^3 pode ser realizada por alguns processos conhecidos, e por exemplo, um processo convencional descrito e, T.W. Greene e P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic syntheses 2nd Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo. A reação de produzir o composto de piridona (vii) introduzindo-se o substituinte Z^2 ao composto (vi) pode ser usualmente realizada por um método de halogenação conhecido. O agente de halogenação difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém um agente de bromination tal como ácido acético-bromo, N-bromossicinimida ou similar, um agente de iodinação tal como iodo, N-iodossucinimida ou similar, e outros são preferivelmente empregados. O composto (viii) pode ser produzido fornecendo-se o composto (vii) e um derivado de ácido borônico de arila a reação de acoplamento empregando um composto de cobre e introduzindo-se A^1. O derivado de ácido borônico de arila empregado não está especificamente limitado no usual, e um derivado de ácido borônico de arila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, e um derivado de ácido borônico

de arila que tem um grupo correspondente a A^1 introduzido como um grupo de arila pode ser empregado. Resultados preferíveis podem também ser obtidos pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros. Além disso, a base não é especificamente limitada, e preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros. Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado incluem acetato de cobre, cloreto de di-μ -hidroxo-bis [(N,N,N', N' - tetrametiletilenodiamina) cobre (ii)], e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não está especificamente limitado já que é inerte à reação e dissolve os materiais de partida em uma certa quantidade, porém é preferivelmente, diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada sob a atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo. A etapa final de produzir o composto (I -1) relacionado a presente invenção pode ser realizada fornecendo-se o composto (viii) a reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de

150

metal de transição, preferivelmente fornecendo-se para a reação de acoplamento com derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila empregando um catalisador de paládio, e introduzindo-se A^2 ao composto (viii). O derivado de estanho de arila, o derivado de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila que é empregado não está especificamente limitado usualmente, e um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho de arila, um derivado de zinco de arila ou um derivado de ácido borônico de arila na presença de uma base, empregando um catalisador de paládio. O composto de estanho de arila, o composto de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila empregados na reação presente difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida. O composto de estanho de arila, composto de zinco de arila ou derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondente ao A^2 como

151

um grupo de arila, tal como um derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído e outros podem ser empregados. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados, a menos que a reação não seja interrompida, porém é carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém catalisadores de paládio conhecidos tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são mencionados. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida, um solvente empregado e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida em um certo grau não estão especificamente

152

limitados, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. A reação de produzir o composto (xv) introduzindo-se o substituinte A^3 ao composto (xiv) pode ser realizada fornecendo-se o composto (xiv) à reação de acoplamento com um reagente organometálico ou um composto de organobóro empregando um catalisador de metal de transição, preferivelmente fornecendo-o à reação de acoplamento com um composto de estanho de arila, composto de zinco de arila na presença de uma base, empregando um catalisador de paládio. O composto de estanho de arila, o composto de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila empregado na reação presente difere-se dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida. O composto de estanho de arila, o composto de zinco de arila ou o derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondendo a A^3 introduzido como um grupo de arila, tal como derivado de estanho de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de estanho heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de zinco heterocíclico que pode

ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico de fenila, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído e outros podem ser preferivelmente empregados. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros e não estão especificamente limitados a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente carbonato de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado usualmente, porém catalisadores de paládio conhecidos tal como paládio de tetracistrifenilfosfina e outros são preferivelmente mencionados. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida, um solvente e ourtos, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida em um certo grau não está especificamente limitado, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C. A reação de produzir o composto de piridona (xvi) desprotegendo-se a remoção de Z^3 pode ser realizada por alguns processos

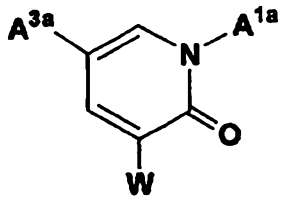
154

conhecidos, e por exemplo, um processo convencional descrito em T.W. Greene e P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic syntheses 2nd Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo. A etapa final de produzir o composto (I-1) relacionado à presente invenção pode ser conduzida fornecendo-se o composto (xvi) e um derivado de ácido borônico de arila à reação de acoplamento empregando um composto de cobre, a reação de Ullmann com um derivado de arila halogenado, ou uma reação de substituição para o derivado de arila halogenada e introduzindo-se A^1 . O derivado de ácido borônico de arila empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida. O derivado de ácido borônico de arila tendo um grupo correspondendo a A^1 introduzido como um grupo de arila, tal como um derivado de ácido borônico de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído e outros podem ser empregados. O resultado preferível pode ser também obtido pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material cru de partida, um solvente empregado e outros. Além disso, a base não está especificamente limitada a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros.

Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado inclui acetato de cobre, cloreto de di-μ-hidroxo-bis [(N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina) cobre (II)], e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material cru de partida, um reagente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material cru de partida em um certo grau não é especificamente limitado, porém é preferivelmente diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros. Também, a reação presente é preferivelmente realizada sob atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo. A reação de Ulmann é realizada em 60°C até abaixo disso refluxando por aquecimento, preferivelmente 100 a 200°C na presença de uma base tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou acetato de sódio, empregando cobre ou composto de cobre tal como iodeto de cobre, cloreto de cobre, brometo de cobre ou similar, que não é especificamente limitado usualmente. O solvente empregado difere-se dependendo de um material cru de partida, um reagente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material cru de partida em um certo grau não está especificamente limitado, porém é preferivelmente dimetilformamida, tolueno, xileno, tetralina, diclorobenzeno, nitrobenzeno e outros. A reação

de substituição com o derivado de arila halogenado não está especificamente limitada, porém realizada sob resfriamento com gelo até abaixo disso refluxando por aquecimento, preferivelmente em temperatura ambiente a 60°C em um solvente tal como tetraidrofurano ou dimetilformamida ou similar, empregando uma base tal como carbonato de potássio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, butóxido de sódio, ou butóxido de potássio ou similar.

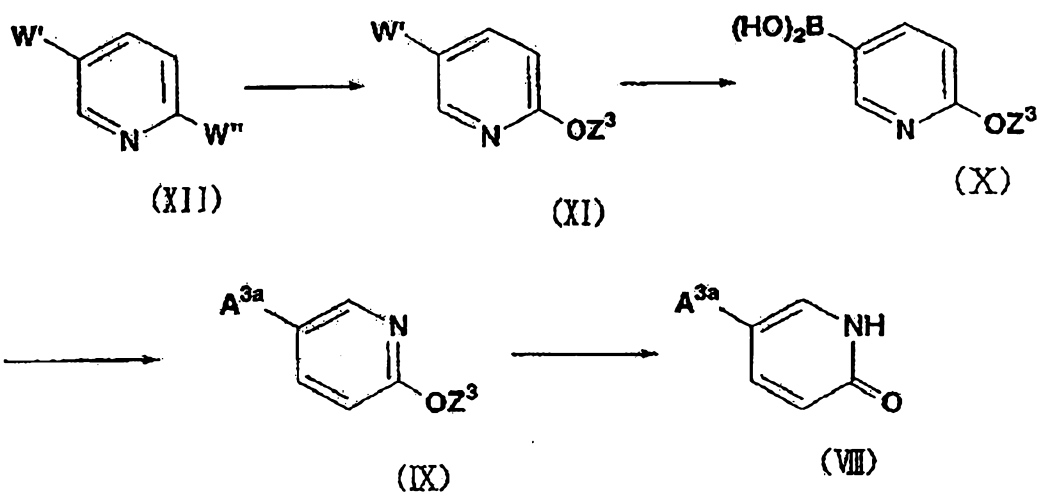
No processo de produção acima, a produção intermediária representada pela fórmula :



(VII)

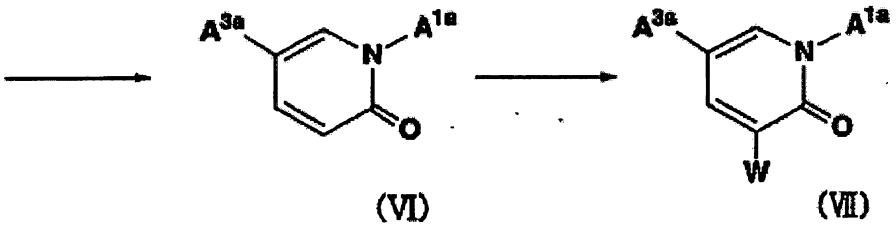
(onde A^{1a} , A^{3a} e W tem as mesmas significações como acima definido) podem ser também produzido pelo método seguinte (Processo de Produção 5).

Processo de Produção 5



(XII) (XI) (X)

(IX) (VIII)



(VI) (VII)

W', W'' e W''' na fórmula acima indica o mesmo ou diferente átomo de halogênio, e o átomo mais preferível é o átomo de bromo.

O composto (XIII) pode ser facilmente produzido de acordo com os métodos conhecidos, e também, podem ser facilmente obtidos como uma substância comercialmente disponível. A etapa de produzir o composto (XI) do composto (XII) é uma etapa de reagir o composto (XII) com a base representada pela fórmula Z^3OM (M indica um átomo de metal de alcali). A base difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente alcóxido de sódio, e preferivelmente metóxido de sódio, etóxido de sódio e outros em particular. Neste caso, é preferível realizar a reação em um álcool correspondente ao alcóxido empregado, e por exemplo, é preferível realizar em metanol no caso de empregar metóxido de sódio e etanol no caso de empregar etóxido de sódio, etc.

A etapa de produzir o composto (X) do composto (XI) é uma etapa de reagir o composto (XI) com trimetoxiborano na presença de uma base. A base empregada

158

difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente n-butillítio e outros. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida em um certo grau não está especificamente limitado, porém é preferivelmente éteres tal como tetraidrofurano, e outros. Quando n-butillítio é empregado como uma base, a reação pode ser terminada por um ácido tal como ácido hidroclórico, ou similar de acordo com um método convencional.

A etapa de produzir o composto (XI) do composto (X) é uma etapa de realizar a reação de acoplamento do composto (X) com uma halogenoarila ou um halogenoeteroarila que corresponde ao substituinte A^{3a} introduzido, na presença de uma base e um catalisador de paládio e produzindo o composto (IX). O catalisador de paládio empregado não está especificamente limitado, porém acetato de paládio/catalisador de trifenilfosfina e outros podem ser mencionados como o exemplo preferível. A base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente carbonato de césio,

159

carbonato de sódio, carbonato de potássio, e outros. Além disso, a etapa presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente dos pontos de vista de propriedade de operação e propriedade de agitação. O solvente empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente e outros, e o solvente que não interrompe a reação e dissolve o material de partida em um certo grau não está especificamente limitado, porém é preferivelmente 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, tolueno, xileno, benzeno e outros. A temperatura de reação não está especificamente limitada, e usualmente temperatura ambiente, ou abaixo disso refluxando por aquecimento, e preferivelmente de 50 - 160°C.

A etapa de produzir o composto (VIII) do composto (IX) é uma etapa de submeter à reação de proteção a remoção de Z^3 do composto (IX). A etapa presente pode ser realizada por alguns processos conhecidos, e por exemplo, um método de refluxar o composto (IX) por aquecimento na presença de um ácido (preferivelmente ácido hidroclórico e outros) é mencionado. Adicionalmente, por exemplo, um processo convencional descrito em T.W. Greene e P.G.M. Wuts "Protecting groups in organic syntheses 2nd Edition (1991)" é mencionado como o processo representativo.

A etapa final de produzir o composto (VI) do composto

160

(VIII) é a etapa de submeter o composto (VIII) e o derivado de ácido borônico de arila representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ à reação de acoplamento empregando um composto de cobre e introduzindo A^{1a}. O derivado de ácido borônico de arila que tem um grupo correspondente a A^{1a} introduzido como um grupo de arila, tal como um derivado de ácido borônico de fenila que pode ser opcionalmente substituído, um derivado de ácido borônico heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído e outros podem ser empregados. Resultado preferível pode ser também obtido pela reação presente na presença de uma base, e neste momento, a base empregada difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros. Além disso, a base não está especificamente limitada a menso que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente trietilamina, piridina, tetrametiletilenodiamina e outros. Exemplos preferíveis do composto de cobre empregado incluem acetato de cobre, cloreto de di-μ -hidroxobis [(N,N,N', N' - tetrametiletilenodiamina) cobre (ii)], e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada na presença de um solvente. O solvente empregado difere-se usualmente dependendo de um material de partida cru, um reagente e outros, e o solvente não interrompe a reação e dissolve o material de partida cru em um certo grau não está especificamente limitado, porém é preferivelmente N,N-

161

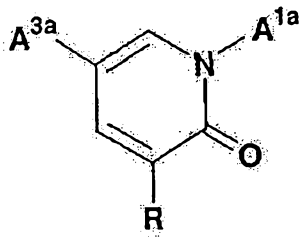
dimetilformamida, diclorometano, tetraidrofurano, acetato de etila e outros. Além disso, a reação presente é preferivelmente realizada sob a atmosfera de oxigênio ou em fluxo de ar, e bons resultados (a redução do tempo de reação e o melhoramento do rendimento etc.) podem ser obtidos desse modo.

A etapa de produzir o composto (VII) do composto (VI) é a etapa de submeter o composto (VI) à reação de halogenação. A reação de halogenação pode ser usualmente realizada por métodos de halogenação conhecidos. O agente de halogenação empregado difere-se dependendo de um material de partida cru, um solvente empregado e outros, e não está especificamente limitado a menos que a reação não seja interrompida, porém é preferivelmente um agente de bromination tal como ácido acético-bromo, N-bromossicinimida ou similar, um agente de iodinação tal como iodo, N-iodossucinimida ou similar, e outros.

De acordo com o processo de produção 5, os intermediários de produção (VI) e (VII) podem ser produzidos em alto rendimento. Além disso, quando a produção intermedia os intermediários de produção dos compostos relacionados à presente invenção são produzidos de acordo com os processos de produção, a contaminação de um composto de cobre ao produto final pode ser facilmente impedida, e os compostos da presente invenção satisfazendo o ponto de segurança (toxidadee outros) podem ser

162

fornecidos. Conseqüentemente, Os processos de pordução são processos de produção extremamente excelentes a partir dos pontos de vista de rendimento e segurança, experimentalmente e industrialmente. O novo composto representado pela fórmula:

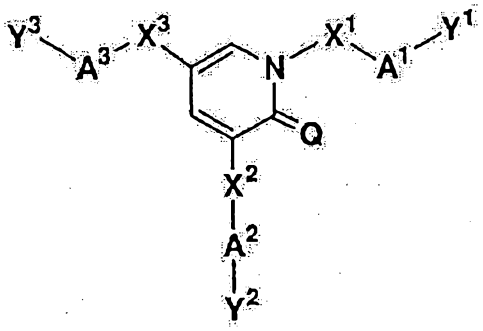


(XIII)

(onde A^{1a} e A^{3a} são os mesmos como ou diferentes um do outro e cada indica um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que podem opcionalmente ter um substituinte, respectivamente; e R indica átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio) ou um sal deste é útil como o intermediário de produção na produção do composto (I) de acordo com a presente invenção ou um sal desta. Na fórmula (XIII), os exemplos preferíveis em A^{1a} e A^{3a} podem ser os mesmos como ou diferente um do outro, e cada inclui grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila etc., que pode opcionalmente ter substituintes,

respectivamente. Os exempos mais preferíveis podem ser o mesmo como ou diferente um do outro, e cada incluium grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de pirimidinila, grupo de tienila, grupo de furanila etc., que pode opcionalmente ter substituintes, respectivamente. Além disso, os exemplos preferíveis em R em particular são átomo de hidrogênio ou átomo de bromo.

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



(onde Q, X^1, X^2, X^3, A^1, A^2 e A^3 tem as mesmas significações como acima definido; Y^1, Y^2 e Y^3 indicam os mesmos ou diferentes substituintes; e cada do grupo mais preferível em A^1, A^2 e A^3 é um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} ou grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que podem opcionalmente ter um substituinte, respectivamente) podem ser convertidos por várias reações. Por exemplo, os processos representativos são como abaixo. Isto é, várias reações são conhecidas para alterar-se em um grupo funcional a partir de um grupo de nitro quando (1) Y^1, Y^2 e /ou Y^3 são/é grupo(s) de nitro e, embora não exista nenhuma limitação particular para o método e para a substância

resultante, um método de alterar-se em um derivado de amina por uma reação de redução pode ser exemplificado. Embora usualmente não exista nenhuma limitação particular para a condição de redução, condições preferidas são um método onde ferro, zinco ou estanho é empregado sob condições acídicas, um método de hidrogenação onde paládio, ródio, rutênio, platina ou um complexo destes é empregado como um catalisador. Quando o derivado de amina produzido pela referida reação de redução é empregado, é possivel também alterar-se em um composto de amida, um composto de carbamato, um composto de sulfonamida , um composto de halogênio, um composto de amina substituída etc., facilmente. (2) Quando Y^1, Y^2 e /ou Y^3 são/é grupo(s) de alcóxi, um exemplo para alterar-se em um grupo funcional de um grupo de alcóxi é um método de alterar-se em um derivado de álcool por meios de desproteção. O derivado de álcool que é preparado pelo referido método pode ser facilmente alterado em um composto de éster por uma condensação de desidratação com derivado de ácido carboxílico ou por uma reação com um cloreto de ácido ou pode ser facilmente alterado em um composto de éter por uma reação *Mitsunobu* ou por uma reaçào de concensação com um composto de halogênio. (3) Quando Y^1, Y^2 e /ou Y^3 são/é grupo(s) de aldeído, várias reações são conhecidas para alterar-se em um grupo funcional a partir de um grupo de aldeído e, embora não exista nenhuma limitação particular para o método portanto

e a substância resultante pela alteração, um exemplo é um método de alterar-se em um derivado ácido carboxílico por uma reação de oxidação. O derivado de ácido carboxílico preparado pelo referido método pode ser facilmente alterado também em um composto de éster, um composto de cetona, etc. Em adição, partindo do referido derivado de aldeído, é possível facilmente fabricar um derivado de álcool por uma reação de redução, um derivado de amina por uma reação de aminação redutiva, um composto de álcool secundário por uma reação de adição com um reagente de metal orgânico e vários derivados de alquila por uma reação Wittig. (4) Quando Y^1, Y^2 e /ou Y^3 são/é átomo(s) de halogênio, um exemplo para alterar-se em um grupo funcional a partir de um átomo de halogênio como um substituinte é um método de altera-se em um derivado de nitrilo por uma reação de substituinção. Além dos acima, é também possível facilmente alterar-se em vários tipos de compostos por meio, por exemplo, de um composto organolítio, um composto de organomagnésio, um composto de organoestanho ou um derivado de ácido organoborônico etc.

Os métodos acima mencionados é o método para a fabricação do composto (I) da presente invenção. O composto de partida nos métodos acima mencionados podem formar um sal ou um hidrato e não existe nenhuma limitação particular para tal sal e hidrato até onde eles não inibem a reação. Quando o composto (I) da presente invenção é

obtido em uma substância livre, ele pode ser alterado para um estado de um sal por métodos convencionais. Além disso, vários isômeros (por exemplo, um isômero geométrico, um enantiômero com base em um carbono assimétrico, um rotâmero, um estereoisômero, um tautômero, e outros) que são obtidos para o composto (I) relacionado com a presente invenção são purificados por procedimentos de separação usual, por exemplo, tal como re-cristalização, um método de sal de diastereômero, um método de enzimólise, várias cromatografias (por exemplo, cromatografia de camada fina, cromatografia de coluna, cromatografia de gás, e outras), e podem ser separadas.

O composto da presente invenção representado pela fórmula acima (I), um sal deste ou hidrato deles podem ser preparados em preparações farmacêuticas tal como tabletes, pó diluído, grânulos finos, grânulos, tabletes revestidos, cápsulas, xarope, pastilha, preparação de inalação, supositórios, injeções, ungüento, ungüentos de olhos, gotas de olhos, preparações nasais, gotas de ouvido, cataplasma ou loções por meios métodos convencionais. Na fabricação das preparações farmacêuticas, é possível usar cargas comumente empregadas, aglutinante, agentes de desintegração, lubrificantes, agentes de coloração, corretor e, se necessário, estabilizadores, emulsificadores, promotores de absorção, tensoativo, agentes de ajustamento de pH, anti-sépticos, antioxidantes,

167

etc. e, após compor com os ingredientes comumento empregados como materiais para as preparações farmacêuticas, é preparado em preparações farmacêuticas por um método comum. Exemplos dos componentes portanto são 1) óleo de planta e animal tal como óleo de soja, sebo de carne de vaca ou glicerídeo sintético; 2) hidrocarboneto tal como parafina líquida, esqualano ou parafina sólida; 3) óleo de éster tal como miristato de octildodecila ou miristato de isopropila; 4) álcool mais elevado tal como álcool de cetoestearila ou álcool de beenila; 5) resina de silicone; 6) óleo de silicone; 7) tensoativo tal como éster de ácido graxo de polioxietileno, éster de ácido graxo de sorbitan, éster de ácido graxo de glicerol, éster de ácido graxo de sorbitan de polioxietileno, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno ou copolímero de bloco de polioxietileno-polioxipropileno; 8) substância molecular elevada solúvel em água tal como hidroxietil celulose, ácido poliacrílico, polímero de carbovinila, polietileno glicol, polivinilpirrolidona ou metilcelulose; 9) álcool inferior tal como etanol ou isopropanol; 10) álcool poliídrico tal como glicerol, propileno glicol, dipropileno glicol ou sorbitol; 11) sacarídeo tal como glicose ou sacarose; 12) pó de inorgânico tal como anidrido de ácido silícico, silicato de magnésio de alumínio ou silicato de alumínio; 13) água pura e e outros. Exemplos aplicáveis de (1) uma carga são lactose, amido de milho, açúcar puro,

glicose, manitol, sorbitol, celulose cristalina, dióxido de silício etc.; aqueles de (2) um aglutinante são álcool de polivinila, éter de polivinila, metil celulose, etil celulose, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma-laca, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, polivinilpirrolidona, polipropileno glicol-copolímero de bloco de polioxietileno, meglumina, citrato de cálcio, dextrina, pectina etc.; aqueles de (3) um agente de desintegração são amido, agar, pó de gelatina, celulose cristalina, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, citrato de cálcio, dextrina, pectinacarboximetil celulose de cálcio etc.; aqueles de (4) um lubrificante são estearato de magnésio, talco, polietileno glicol, sílica, óleo de planta hidrogenado etc.; aqueles de (5) um agente de coloração são aqueles que são permitidos adicionar em farmacêuticos; aqueles de (6) um corretor são pó de cacau, mentol, pó aromático, óleo de hortelã-pimenta, pó de canela e borneal; e aqueles de (7) um antioxidante são aqueles que são permitidos ser adicionados aos farmacêuticos, tal como ácido ascórbico, α-tocoferol e outros, são respectivamente empregados.

(1) Na fabricação de preparações para uso oral, o composto da presente invenção ou um sal farmacologicamente aceitável é misturado com uma carga e, se necessário, também com um aglutinante, um agente de desintegração, um lubrificante, um agente de coloração, um corretor, etc. e a

169

mistura é preparada em pó diluído, partículas finas, grânulos, tabletes, tabletes revestidos, cápsulas, etc. por um método comum. (2) No caso de tabletes e tabletes revestidos, não existe nenhum problema evidente que tais tabletes e grânulos sejam revestidos com açúcar, revestidos com gelatina, ou apropriadamente revestido sobre a necessidade. (3) No caso da fabricação das preparações líquidas tal como xarope, preparações de injeção e gotas para olhos, um agente de ajustamento de pH, um solubilizador, um agente isotonizante, etc. e, se necessário, um auxiliar de solubilização, um estabilizador, tampão, agente de suspensão, antioxidante etc. são adicionados, e em seguida preparados em preparações farmacêuticas por um método comum. Eles podem ser preparados como um produto de secagem por congelamento, e uma injeção pode ser dosada na veia, subcutânea, e no músculo. Exemplos preferíveis em um agente de suspensão inclui metil celulose, polissorbato 80, hidroxietil celulose, goma arábica, pó de tragacanto, carboximetil celulose sódica, monolaurato de sorbitan de polioxietileno, e outros; exemplos preferíveis em um auxiliar de resolução inclui óleo de rícino endurecido por polioxietileno, polissorbato 80, amida de ácido nicotínico, monolaurato de sorbitan de polioxietileno, e outros; exemplos preferíveis em um estabilizador inclui sulfito de sódio, sulfito de meta sódio, éter, e outros; exemplos

preferíveis em um preservativo inclui p-oxibenzoato de metila, p-oxibenzoato de etila, ácido sórbico, fenol, cresol, clorocresol e outros. Além disso, (4) no caso de uso externo, não existe nenhuma limitação particular para um método de fabricar uma preparação farmacêutica, porém um método comum é empregado para a fabricação. Desse modo, com referência a um material de base empregado, vários materiais que são comumente empregados para farmacêuticos, quasi-drogas, cosméticos, etc. podem ser empregados. Exemplos específicos do material de base empregado são óleo de animal/planta, óleo mineral, óleo de éster, ceras, álcoois elevados, ácidos graxos, óleo de silicone, tensoativo, fosfolipídeos, álcoois, álcoois poliídricos, substâncias moleculares elevadas solúveis em água, minerais de argila e água pura e, se necessário, é possível adicionar agente de ajustamento de pH, antioxidante, agente de quelação, anti-séptico, anti-fungal, agente de coloração, perfume etc. Se necessário, é ainda possível compor outros componentes tal como um componente tendo uma ação de indução de diferenciação, promotor de fluxo de sangue, bactericida, agente anti-inflamatório, ativador de célula, vitaminas, aminoácidos agente solubilizante de ceratina e umidificador.

A dose do agente farmacêutico de acordo com a presente invenção varia dependendo do grau do sintoma, idade, sexo, peso corporal, forma de dosagem, tipo de sal,

sensibilidade aos farmacêuticos, tipo específico da doença, etc. e, no caso de adultos, a dose diária é geralmente cerca de 30 μg a 10 g, preferivelmente, 100 μg a 5 g ou, mais preferivelmente, 100 μg a 100 mg no caso de administração oral ao mesmo tempo que, no caso de administração por injeção, é geralmente cerca de 30 μg a 1 g, preferivelmente 100 μg a 500 mg ou, mais preferivelmente, 100 μg a 30 mg. Isto é administrado uma vez diariamente ou em várias porções por dia.

De acordo com a presente invenção, é possível fornecer um novo composto (I) que mostra uma excelente ação de inibição ao receptor de AMPA e /ou receptor de cainato e são úteis como agentes farmacêuticos. Além disso, um processo de produção útil para produzir o composto ou seu sal e uma produção intermediária pode ser fornecida. De acordo com este processo, o composto relacionando a presente invenção pode ser obtido em rendimento elevado, e o composto altamente seguro pode ser obtido. O composto (I) da presente invenção suprime a neurotoxidade de neurotransmissores excitantes e é capaz de obter uma excelente ação neuroprotetora como um agente farmacêutico. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção são úteis como agentes de melhoramento, preventivo e terapêutico para várias doenças nervosas e são úteis, por exemplo, como agentes preventivos e terapêuticos para

doenças neurodegenerativas agudas (tal como distúrbios cerebrovasculares em estágio agudo, hemorragia subaaracnóide, dano à cabeça, dano a coluna espinhal, neuropatia causada por hipoxia ou hipoglicemia etc.), doenças neurodegenerativas crônicas (tal como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, coréia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica ou degeneração espinocerebelar, epilepsia, encefalopatia hepática, neuropatia periférica, síndrome de Parkinson, espasticidade, dor, neuralgia, esquizofrenia, ansiedade, abuso de droga, náusea, vômito, distúrbio urinário, distúrbio visual devido ao glaucoma, distúrbio auditivo devido aos antibióticos, envenenamento por alimento, meningite cerebroespinhal infecciosa (tal como meningite cerebroespinhal de HIV), demência cerebrovascular, ou demência ou sintomas nervosos devido a meningite. Além disso, o composto da presente invenção é útil como um agente para tratar ou prevenir distúrbios de desmielinação (tal como encefalite, encefalomielite disseminada, esclerose múltipla, polineuropatia de desmielinação aguda, síndrome de Gujillain Barre, polineuropatia de desmielinação inflamatória crônica, doença Marchifava-Bignami, mielinólise pontina central, neuromielite óptica, sindrome de Devic, doença de Baló, mielopatia de HIV, mielopatia de HTLV, leucoencefalopatia multifocal progressiva e um distúrbio de desmielinação secundária (tal

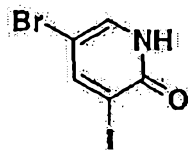
como eritematódeos de lupus CNS, poliarterite nodosa, síndrome de Sjogren, sarcoidose e vasulite cerebral isolada)).

EXEMPLOS

Os seguintes Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de Teste são exemplares, e não destinam-se a limitar a presente invenção. Alguém versado na técnica pode fabricar várias variações de Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de Teste assim como reivindicações da invenção para utilizar completamente a invenção. Essas variações serão incluídas em reivindicações da invenção.

Exemplo Referencial 1

5-bromo- 3-iodo-1,2-dihidropiridin- 2-ona



2-amino- 5-bromopiridina (CAS No. 1072-97-5) (300 g) foi dissolvida em um solvente misturado consistindo de 1000 ml de ácido acético e 200 ml de água, 30 ml de ácido sulfúrico concentrado foram gradualmente gotejados nele sob agitação. Em seguida, 79,1 g de hidrato de ácido periódico e 176 g de iodo foram adicionados também, seguido por agitação em 80°C por 4 horas. À mistura de reação foram adicionados hidrato de ácido periódico (40 g) e iodo (22g), seguido por outra agitação em 80°C por 2 horas. Após

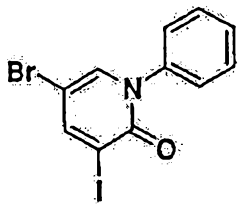
resfriamento em temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada sobre gelo (3000 ml) e neutralizada a pH 7,0 com 5 N de hidróxido de sódio aquoso. Os cristais resultantes foram colhidos por filtração, dissolvidos em um solvente misturado de acetato de etila/ éter de dietila, sucessivamente lavados com tiosulfato de sódio aquoso, água, 1N de hidróxido de sódio aquoso e salmoura, e secados sobre sulfato de magnésio anidroso. Em seguida, o solvente foi evaporado, para fornecer 392 g de 2-amino-5-bromo- 3-iodopiridina (Produção: 76%). 2-amino-5-bromo- 3-iodopiridina (100 g) foi gradualmente adicionada a 300 ml de ácido sulfúrico concentrado sob resfriamento em gelo. Depois a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, foi resfriada em gelo novamente. 35 g de nitrito de sódio foram gradualmente adicionados também, seguido por agitação em temperatura ambiente por 3 dias e noites. A solução de reação foi derramada sobre gelo (3000 ml) e neutralizada a pH 4,0 com hidróxido de sódio. Os cristais resultantes foram colhidos por filtração, lavados com água e secados com ar quente em 60°C por um dia e noite, para produzir 102 g (quantitativo) do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,60 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Exemplo Referencial 2.

5-bromo-1-fenil- 3-iodo-1,2-dihidropiridin- 2-ona

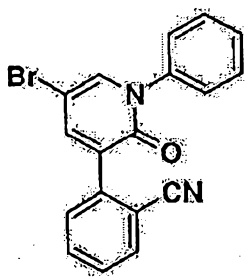
175



5-bromo- 3-iodo-1,2-dihidropiridin- 2-ona (10,0 g) obtida no Exemplo Referencial 1, 10,0 g de ácido fenilborônico e 8,1 g de acetato de cobre foram suspensos em 500 ml de diclorometano. 15 ml de trietilamina foram adicionados também, seguido por agitação em temperatura ambiente por 5 dias e noites. À solução de reação foram adicionados 200 ml de água e 50 ml de amônia aquosa, seguido por agitação vigorosa. Em seguida as matérias insolúveis foram filtradas por meio de Celita, o filtrado foi extraído com diclorometano, o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi recristalizado de acetato de etila/ hexano, para fornecer 6,54 g (rendimento: 52%) do composto título. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,34-7,38 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 8,10 (d, 1H) .

Exemplo Referencial 3.

5-bromo- 3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

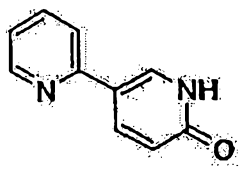


5-bromo-1-fenil-3-iodo-1,2-dihidropiridin- 2-ona (11,69 g) obtida no Exemplo Referencial 2, 8,0 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato e 16,0 g de carbonato de césio foram suspensos em 150 ml de dimetilformamida. 3,0 g de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados também, seguido por agitação em 80°C em atmosfera de nitrogênio por 2 horas. A solução de reação foi derramada em água, a mistura foi extraída com acetato de etila, o extrato foi sucessivamente lavado com água e salmoura e secado sobre sulfato de magnésio anidroso. Em seguida, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (hexano/ sistema de acetato de etila), seguido por recristalização de acetato de etila/ hexano, para fornecer 5,67 g (rendimento: 52%) do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,42-7,54 (m, 6H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,66 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H).

Exemplo Referencial 4.

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



2,5-diboromopiridina [CAS No. 624-28-2] (400 g) foi adicionada a 3500 ml de uma solução metanólica a 28% de metóxido de sódio, a mistura foi agitada em 60°C por 3

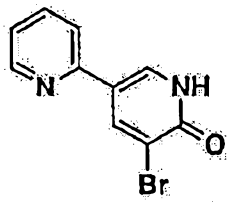
horas e deixada resfriar, a solução de reação foi derramada em 3 litros de água, a mistura foi extraída com 9000 ml de éter de dietila, o extrato foi lavado com uma solução de salina saturada por três vezes e secada sobre sulfato de magnésio anidroso e o solvente foi evaporado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 2 litros de dimetilformamida, 900 g de tri-N-butil-(2-piridil) estanho [CAS No. 59020-10-9] e 20 g de paládio de tetracistrifenilfosfina e a mistura foi agitada em 120°C em uma atmosfera de nitrogênio por 3 horas. A solução de reação foi permitida resfriar e derramada em 3 litros de água, a mistura foi extraída com 10 litros de éter de dietila, o extrato foi sucessivamente lavado com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e uma solução de salina saturada e o solvente foi evaporado em vácuo. Uma solução aquoso a 48% (800 ml) de brometo de hidrogênio foi adicionada ao resíduo e a mistura foi agitada em 110°C por 3 horas. Após permitir resfriar, a solução de reação foi lavada com 3 litros de éter de dietila, derramada em 2 litros de gelo, ajustada a pH 11,0 com uma solução de hidróxido de sódio 5N e lavada com 3 litros de éter de dietila novamente. A camada aquosa foi ajustada a pH 7,0 e extraída com diclorometano. Os cristais crus preparados evaporando-se o solvente em vácuo foram lavados com um solvente misturado consistindo de éter de dietila e hexano para produzir 201,5 g (produção: 69%) do composto título.

178

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,72 (d, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,60-8,64 (m, 1H).

Exemplo Referencial 5.

3-bromo- 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona

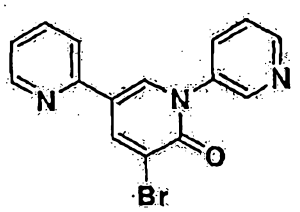


5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona (201,5 g) obtida no Exemplo Referencial 4 foi dissolvida em 1300 ml de dimetilformamida, 208,3 g de N-bromosucimida foram adicionados também e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi derramada em 4 litros de água gelada e o precipitado foi filtrado e secado com ar quente em 50°C por dois dias e noites para produzir 230 g (produção: 79%) do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21-7,26 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,21(d, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

Exemplo Referencial 6.

3-bromo- 5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona

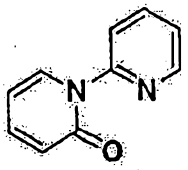


Diclorometano (300 ml) foi agitado em 18,75 g de 3-bromo-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona obtida no Exemplo Referencial 5 e 18,36 de ácido 3-piridinaborônico, em seguida 3,47 g de cloreto de di-μ-hidroxo-bis [(N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina) cobre (II)] foram adicionados e a mistura foi agitada em uma atmosfera de oxigênio por 4 dias e noites. A solução de reação foi purificada por uma pequena coluna de sílica gel NH (eluído por acetato de etila), o solvente foi evaporado em vácuo e os cristais crus resultantes foram lavados com éter de dietila para produzir 24,26 g (produção: 99%) do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 8,71 - 8,75 (m, 2H).

Exemplo Referencial 7.

1-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona



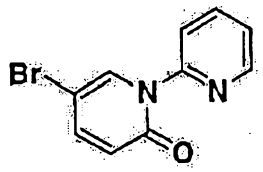
25 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 4,00 g de 2(1H)-piridona e 8,00 g de 2-bromopiridina foram incorporados com 3,80 g de carbonato de potássio e 0,51 g de iodeto cuproso, seguido por agitação em 120°C por 2

horas. Depois a mistura foi retornada para a temperatura ambiente, água foi adicionada também. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/ hexano = 1:1), para fornecer 1,58 g do composto título como uma cera amarela pálida.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,31 (dt, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H).

Exemplo Referencial 8.

1-(2-piridil)- 5-bromo-1,2-dihidropiridin- 2-ona



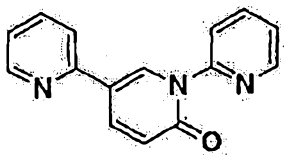
Sob resfriamento em gelo, 15 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 1,50 g de 1-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona foi incorporada com 1,60 g de imida de ácido N-bromosucínico. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e em seguida diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de

etila/ hexano = 1:3), para fornecer 1,13 g do composto título como um pó marrom pálido.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,57(d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,85 (dt, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H).

Exemplo Referencial 9.

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



2,5 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 0,10 g de 1-(2-piridil)- 5-bromo-1,2-dihidropiridin- 2-ona e 0,30 g de piridina de *stannyl* de 2-tributila foram incorporados com 0,05 g de paládio de diclorobistrifenilfosfina, seguido por agitação em 130°C por 2 horas. A mistura foi retornada a temperatura ambiente, seguido por diluição com água e extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila), para fornecer 0,076 g do composto título como um pó amarelo claro.

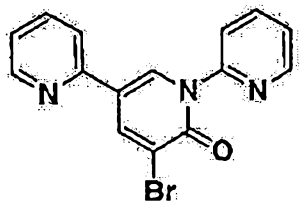
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,77 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (dt, 1H), 7,87 (dt,

182

1H), 7,97 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,60-8,65 (m, 2H), 8,67 (d, 1H).

Exemplo Referencial 10.

1-(2-piridil)- 5-(2-piridil)-3-bromo-1,2-dihidropiridin- 2-ona



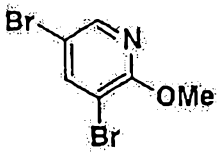
2 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 0,07 g de 1-(2-piridil)- 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona foram incorporados com 0,07 g de imida de ácido N-bromosucínico, sob agitação e resfriamento em gelo. Após a agitação, a mistura em temperatura ambiente por 2 horas, foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/ hexano = 3:1), para fornecer 0,05 g do composto título como um pó marrom claro.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,33 (ddd, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,83-7,88 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,07 (dt, 1H), 8,59-8,62 (m, 1H), 8,65-8,80 (m, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,81 (d, 1H).

Exemplo Referencial 11.

3,5-dibromo-2-metoxipiridina

183

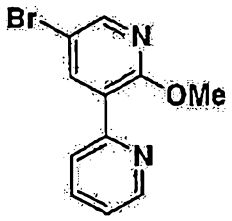


80 ml de uma solução de metóxido de sódio a 28% foram incorporados com 30,0 g de 2, 3, 5-tribromopiridina sob resfriamento com gelo, seguido por agitação em 50°C por 2 horas. A solução de reação foi diluída com água e extraída com éter de dietila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/ hexano = 1:20), para fornecer 18,5 g do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,99 (s, 3H), 7,93 (d, 1H), 8,14 (d, 1H).

Exemplo Referencial 12.

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

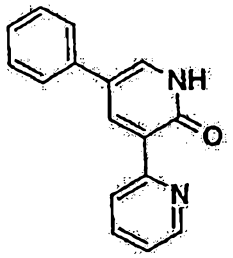


100 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 6,3 g de 3,5-dibromo- 2-metoxipiridina e 8,1 g de piridina de *stannyl* de 2-tributil foram incorporados com 1,0 g de paládio de tetracistrifenilfosfina, seguido por agitação em 120°C por 2 horas em atmosfera de nitrogênio. Depois a

mistura foi retornada a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/ hexano = 1:3), para fornecer 2,8 g do composto título como um pó amarelo pálido. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,02 (s, 3H), 7,31 (dd, 1H), 7,80 (dt, 1H), 8,02 (ddd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71-8,74 (m, 1H).

Exemplo Referencial 13.

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



Uma mistura de 1,0 g de 3-(2-piridil)- 5-bromo-2-metoxipiridina, 0,9 g de ácido fenilborônico, 0,3 g de paládio de diclorobistrifenilfosfina e 2 ml de trietilamina foram agitados em 120°C por 1 hora e meia em 30 ml de xileno em atmosfera de nitrogênio. A mistura foi retornada a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi incorporado com ácido hidrobrômico a 47% e aquecido em 70°C

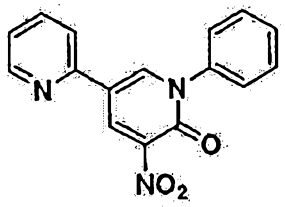
185

por 1 hora. A solução de reação foi resfriada com gelo, diluída com água, e neutralizada com carbonato de potássio. Os precipitados resultantes foram colhidos por filtração, lavados com água e éter, e em seguida secados com ar, para fornecer 0,5 g do composto título como um pó amarelo pálido.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,30-7,37 (m, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,64-8,69 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 12,30 (brs, 1H).

Exemplo Referencial 14.

1-fenil-3-nitro- 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona



(14a) 3-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

5 g de 2-hidroxi-3-nitropiridina, 7,14 g de ácido fenilborônico, 2,6 g de acetato de cobre (II), 9,9 ml de trietilamina e 5,8 ml de piridina foram adicionados a 100 ml de tetrahidrofurano, seguido por agitação durante a noite. A mistura de reação foi derramada na amônia aquosa, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada, e concentrada. O resíduo foi suspenso no éter, e colhido por filtração, para produzir 4,71 g do composto título.

186

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,39 (dd, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,73 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H).

(14b) 5-bromo- 3-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

10 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 1 g de 3-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona foram incorporados com 988 mg de N-bromosucinimida, seguido por agitação em temperatura ambiente durante a noite. Além disso, foi agitada em 50°C por 3 horas. A mistura de reação foi derramada em água gelada, e os precipitados resultantes foram colhidos por filtração, para fornecer 1,27 g do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,36-7,39 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

(14c) 3-nitro-1-fenil- 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona

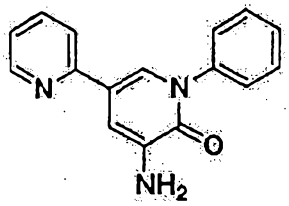
1,27 g de 5-bromo- 3-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona, 2,38 g de piridina de *stannyl* de 2-tri-n-butila e 248 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a 20 ml de xileno, seguido por agitação em 120°C durante a noite em atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi purificada por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/ sistema de hexano), para produzir 638 mg do composto título.

187

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,28 (ddd, 1H), 7,45-7,63 (m, 6H), 7,80 (dt, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,03 (d, 1H).

Exemplo Referencial 15.

3-amino-1-fenil- 5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin- 2-ona



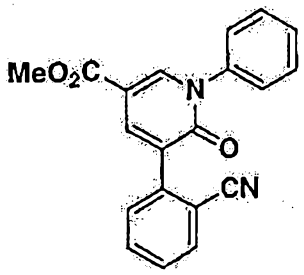
100 mg de paládio - carbono a 10% foram adicionados a 20 ml de uma solução de etanol contendo 546 mg de 3-nitro-1-fenil- 5-(piridin-2-il)-1,2-dihidropiridin- 2-ona, seguido por agitação durante a noite em atmosfera de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada através de sílica gel e concentrada, para fornecer 411 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,36-4,42 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,44-7,54 (m, 6H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (dt, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H).

Exemplo Referencial 16.

3-(2-cianofenil)- 5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

188



6 g de 5-bromo-6-hidroxinicotinato de metila sintetizadas por um conhecido método de ácido 6-hidroxinicotínico, e 6,3 g de ácido fenilborônico foram dissolvidos em 200 ml de tetrahidrofurano. À mistura foram adicionados 939 mg de acetato de cobre e 1ml de piridina, seguido por agitação em temperatura ambiente por 3 noites. Amônia aquosa foi adicionada à solução de reação, e a solução foi extraída com cloroforme. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido como um sólido foi lavado com éter de dietila, para fornecer 7,35 g de 3-bromo- 5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona como cristais brancos. 5 g do produto foram dissolvidas em 100 ml de dimetilformamida, seguido por adição de 4,6 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 7,9 g de carbonato de césio e 375 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina, e agitação em 140°C por 1 hora em atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento a temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água, e extraída com acetato de etila. Em seguida, o extrato foi sucessivamente lavado com água e salmoura, e

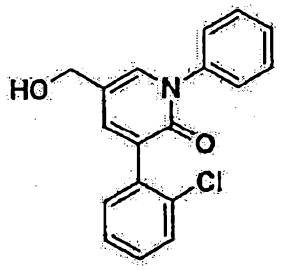
185

secado sobre sulfato de magnésio anidroso. Então, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (hexano/ sistema de acetato de etila), para fornecer 3,23 g do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,89 (s, 3H), 7,42-7,55 (m, 6H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Exemplo Referencial 17.

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



36 mg de 3-(2-clorofenil)- 5-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona sintetizados pelo método do Exemplo Referencial 3 de 3-bromo- 5-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona e ácido 2-cloroborônico, foram dissolvidos em 20 ml de tolueno. Após o resfriamento a -78°C, 0,1 ml de hidreto de alumínio de diisobutila (solução de tetrahidrofurano 1,5 M) foram adicionados em gotas naquele. Durante o aquecimento de -78°C a temperatura ambiente, a mistura foi agitada durante a noite. Em seguida, ácido hidroclórico 1N foi adicionado também, seguido por agitação. A mistura foi neutralizada com uma

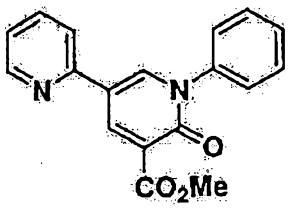
solução aquosa de carbonato de hidrogênio de sódio, e então extraída com acetato de etila. Em seguida, o extrato foi sucessivamente lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio anidroso. Então, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (hexano/ sistema de acetato de etila), para produzir 12 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,48 (s, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,37-7,51 (m, 8H).

ESI-Mass; 312 [M^++H]

Exemplo Referencial 18.

3-metoxicarbonil- 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona



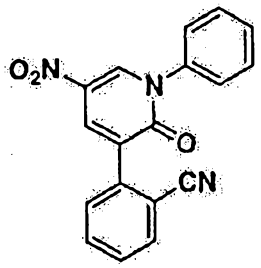
4,5 g de 5-bromo-2-hidroxinicotinato de metila sintetizados por um conhecido método de ácido 2-hidroxinicotínico, e 4,7 g de ácido fenilborônico foram dissolvidos em 200 ml de tetrahidrofurano. À mistura foram adicionados 705 mg de acetato de cobre e 1ml de piridina, seguido por agitação em temperatura ambiente por 3 noites em um fluxo de ar. Amônia aquosa foi adicionada à solução de reação, e a solução foi extraída com cloroforme. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e secada sobre

sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido como um sólido foi lavado com éter de dietila, para obter 3,59 g de 5-bromo- 3-metoxicarbonil-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona como cristais brancos. 3,2 g do produto foram dissolvidos em 100 ml de dimetilformamida, para os quais 7,7 g de tri-N-butil-(2-piridil) estanho [CAS No. 59020-10-9] e 240 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados, seguido por agitação em 110°C por 3 horas em atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento a temperatura ambiente, a solução de reação foi derramada em água, e extraída com acetato de etila. Em seguida, o extrato foi sucessivamente lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidroso, e então filtrado através de sílica gel NH e sílica gel. Então, o filtrado foi evaporado, e os precipitados resultantes foram lavados com éter e hexano, e secados, para fornecer 1,59 g do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,95 (s, 3H), 7,22 (ddd, 1H), 7,42-7,54 (m, 5H), 7,62 (dt, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H), 8,85 (d, 1H).

Exemplo Referencial 19.

3-(2-cianofenil)- 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona.



(19a) 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

5,93 g do composto título foram obtidos de acordo com o método empregado pelo Exemplo Referencial (14a), de 5 g de 2-hidroxi-5-nitropiridina.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,67 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,53-7,59 (m, 3H), 8,18 (dd, 1H), 8,68 (dd, 1H).

(19b) 3-bromo- 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

4,72 g do composto título foram obtidas de acordo com o método empregado pelo Exemplo Referencial (14b), de 5,93 g de 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,38-7,42 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 3H), 8,59-8,61 (m, 1H), 8,66-8,68 (m, 1H).

(19c) 5-nitro- 3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona

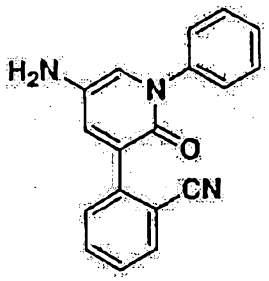
758 mg do composto título foram obtidos de acordo com o método empregado pelo Exemplo Referencial 3, de 3 g de 3-bromo- 5-nitro-1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,47-7,63 (m, 7H), 7,68 (dt, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

Exemplo Referencial 20.

5-Amino-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

193



414 mg do composto título foram obtidos de acordo com o método empregado para o Exemplo Referencial 15, de 708 mg de 5-nitro-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 6,99 (d, 1H), 7,39 - 7,49 (m, 7H), 7,60 (dt, 1H), 7,73 (d, 1H). 7,75 (d, 1H).

Exemplo 1.

3-(2-cianofenil)-5-(2-nitrofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

5-Bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (100 mg), 60 mg de ácido 2-nitrofenilborônico e 130 mg de carbonato de césio foram suspensos em 10 ml de dimetilformamida, em seguida 20 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados e a mistura foi agitada a 120°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 4 horas. Após permitir resfriar, a solução de reação foi derramada em água, a mistura foi extraída com acetato de etila, o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidroso, o solvente foi evaporado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel

(sistema de hexano-acetato de etila) para produzir 35 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,40 - 7,80 (m, 14H), 7,97 (dd, 1H).

Exemplo 2.

5-(2-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-cianofenil)-5-(2-nitrofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (32 mg) foi dissolvida em 15 ml de acetato de etila, 5 mg de 10% paládio-carbono (substância contendo água) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente em uma atmosfera de hidrogênio durante 15 minutos. O catalisador foi filtrado e o solvente foi evaporado em vácuo para produzir 20 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,95 (bs, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,80 (dt, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,17 (dt, 1H0, 7,41 - 7,55 (m, 6H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 2H), 7,88 (d, 1H).

Exemplo 3.

3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

5-(2-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (16 mg) foi dissolvida em 10 ml de dimetilformamida, em seguida 0,05 ml de trietilamina e 3 gotas de cloreto de metanosulfonila foram adicionados e a

mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. O acetato de etila foi adicionado à solução de reação, a mistura foi lavada com água e umasolução de salina saturada, o solvnte foi evaorado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de hexano-acetato de etila) para produzir 5 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,19 (s, 3H), 6,88 - 6,95 (m, 1H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,38 - 7,55 (m, 8H), 7,61 (dt, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,92 - 7,97 (m, 1H).

Exemplo 4.

3-(2-Cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

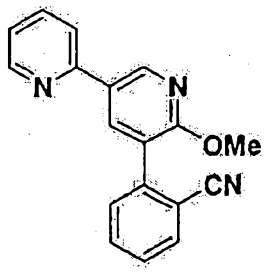
3-Iodo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (200 mg) sintetizada pelo mesmo método como mencionado no Exemplo Referencial 6, 130 mg de ácido borônico de 2-cloro-3-piridila e 250 mg de carbonato de césio foram suspensos em 10 ml de dimetilformamida, 40 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Após deixar resfriar, a solução de reação foi derramada em água, a mistura foi extraída com acetato de etila, o extrato foi secado em sulfato de magnésio anidroso, o solvente foi evaorado em vácuo e o resíduo foi

purificado por uma cromatofrafia de coluna de sílica gel (sistema de hexano - acetato de etila) para produzir 143 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 6H), 7,75 (dt, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H) 8,33 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,59 - 9,62 (m, 1H).

Exemplo 5.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-2-metoxipiridina.



Paládio de tetracistrifenilfosfina (0,15 g) foi adicionada a uma solução mista de 0,50 g de 5-(2-piridil)-3-bromo-2-metoxipiridina, 0,42 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 0,82 g de carbonato de césio e 20 ml de dimetilformamida e a mistura foi agitada em 140°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 5 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o acetato de etila foi adicionado também, a mistura foi lavada com água e a solução de salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etila : hexano = 1 : 3) para produzir 0,36

do composto título como pó amarelo claro.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ (ppm) 4,03 (3H, s), 7,24 - 7,28 (1H, m), 7,46 - 7,51 (1H, ddd), 7,57 (1H, dd), 7,65 - 7,69 (1H, ddd), 7,72 - 7,82 (3H, m), 8,31 (1H, d), 8,66 - 8,69 (1H, m), 8,83 (1H, d).

Exemplo 6.

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

Clorotrimetilsilano (0,1 ml) foi adicionado a uma suspensão de 0,20 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-2-metoxipiridina e 0,12 g de iodeto de sódio em 10 ml de acetonitrilo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Uma solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à mistura seguido por extração com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e uma solução de salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etila : hexano = 1:1) para produzir 0,11 g do composto título em pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 7,26 - 7,30 (1H, ddd), 7,55 - 7,60 (1H, ddd), 7,66 (1H, dd), 7,74 - 7,79 (1H, ddd), 7,80 - 7,86 (1H, ddd), 7,89 - 7,94 (2H, m), 8,28 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,56 - 8,59 (1H, m).

Exemplo 7.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

Uma suspensão de 0,11 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-2-(1H)-piridona, 0,12 g de ácido borônico de fenila, 0,1 g de acetato de cobre e 0,3 ml de trietilamina em 10 ml de cloreto de metileno foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A esta foram adicionados 5 ml de amônia aquosa concentrada, 10 ml de água e 40 ml de acetato de etila e a camada orgânica foi separada, lavada com água e uma solução de salina saturada e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (acetato de etila : hexano = 1:2) para produzir 0,06 g do composto título como pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 7,29 - 7,33 (1H, m), 7,48 - 7,63 (6H, m), 7,71 - 7,75 (1H, dd), 7,76 - 7,88 (2H, m), 7,92 - 7,95 (1H, m), 8,01 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,58 - 8,61 (1H, m) .

Exemplo 8.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 7.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,63 - 7,81 (m, 6H), 7,95 - 7,98 (m, 1H0, 8,31 - 8,37 (m, 3H), 8,45 (t, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H) .

Exemplo 9.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

Pó de ferro (180 mg) e 342 mg de cloreto de amônio foram adicionados a uma solução de 317 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em uma mistura de 10 ml de 2-propanol e 5 ml de água seguido por refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi concentrada, parcionada em acetato de etila - água, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de acetato de etila / hexano) para produzir 235 mg do composto título como um sólido amarelo claro.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,84 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,29 (s, 2H), 8,56 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 10.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

Trietilamina (0,2 ml) foi adicionada a uma

200

solução de 31 mg de 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em 2 ml de tetrahidrofurano, 0,1 ml de cloreto de ácido metanosulfônico foi gotejado nela com resfriamento com gelo e a mistura foi agitada durante 10 minutos. A isto foram adicionados 2 ml de 2N de hidróxido de sódio, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos e parcionada em acetato de etila - água, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila - hexano) para produzir 38 mg do composto título como uma substância amorfa amarelo claro.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,93 (s, 3H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 11.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

Paraformaldeído (41 mg) e 119 mg de borohidreto de sódio de triacetóxi foram adicionados a uma solução de 50 mg de 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em 3 ml de ácido acético seguido por agitação em temperatura ambiente durante uma noite. A

201

isto foi adicionado uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, a mistura foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema acetato de etila / hexano) para produzir 11 mg do composto título como um sólido amarelo claro.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,00 (s, 3H), 7,11 - 7,14 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 4H), 8,25 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 12.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

Paraformaldeído (41 mg) e 119 mg de borohidreto de sódio de triacetóxi foram adicionados a uma solução de 50 mg de 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em 3 ml de ácido acético seguido por agitação em temperatura ambiente durante 6 horas. A isto foram também adicionados 41 mg de paraformaldeído e 119 mg de borohidreto de sódio de triacetóxi, a mistura foi agitada durante uma noite, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionata também, a mistura foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado

202

por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de acetato de etila / hexano) para produzir 38 mg do composto título como uma substância amorfa amarelo claro.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,99 (s, 6H), 6,77 - 6,80 (m, 3H), 7,18 - 7,21 (m, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,83 (m, 3H), 8,32 (s, 2HO, 8,58 - 8,60 (m, 1H) .

Exemplo 13.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-diidropiridin-2-ona.

Éter de metila de glicidila (0,01 ml0 e 22 mg de periodato de magnésio foram adicionados a uma solução de 38 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em 6 ml de acetonitrilo seguido por agitação em temperatura ambiente. Após 2 horas, 0,01 ml de éter de metila de glicidila e 22 mg de periodato de magnésio foram também adicionados a ela e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida agitada a 50°C durante mais 1 hora. A mistura de reação foi parcionada a acetato de etila - água, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada, o resíduo foi dissolvido em 6 ml de tetrahidrofurano, 32 mg de carbonildiimidazol foram adicinados também e a mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas. Esta foi parcionada em acetato de etila - água, a camada orgânica foi lavada

com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de camada fina preparativa (sistema de acetato de etila / hexano) para produzir 21 mg do composto título como um sólido amarelo claro.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,43 (s, 3H), 3,64 (dd, 2H), 3,97 (dd, 1H), 4,09 (t, 1H), 4,77 (ddd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,29 (ddd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,59 - 7,79 (m, 7H), 8,30 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 14.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 7.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,94 (s, 3H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 4H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 7,88 - 7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 15.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona (10 mg) foi adicionado a 6 ml de uma solução metanólica a 40% de metilamina seguido por agitação em temperatura ambiente

durante uma noite. A solução de reação foi concentrada em vácuo para produzir 10 mg do composto título como um sólido amarelo claro.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,00 (d, 3H), 6,51 (brs, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 4H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 7,88 - 7,91 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 16.

3-(2-Ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

(Rotina 1)

3-(2-Cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (281 mg) foi dissolvida em 20 ml de dimetilformamida, 170 mg de cianeto de cobre foram adicionados e a mistura foi agitada a 130°C durante 10 horas. A solução de reação foi resfriada em temperatura ambiente, amônia aquosa e acetato de etila foram adiciondos, a camada orgânica foi parcionada, lavada com água e secada em sulfato de sódio anidroso, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de hexano - acetato de etila) para produzir 120 mg do composto título como uma substância amorfa incolor.

(Rotina 2)

205

3-Bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona (2,9 g) sintetizada pelo mesmo método como menciondo no Exemplo Referencial 6 foi dissolvida em 200 ml de xileno, 5 ml de bis(tributil estanho) e 400 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados e a mistura foi agitada a 140°C durante 2 horas. 3-Bromo-2-cianopiridina (3,2 g) e 100 mg de pal´dio de tetracistifenilfosfina foram adicionados também e a mistura foi agitada a 140°C durante 2 horas. Paládio de tetracistrifenilfosfina (1,0 g) e 800 mg de iodeto de cobre foram divididos em quatro e adicionados a cada 1 hora, em seguida 2 g de 3-bromo-2-cianopiridina foram adicionados a isto e a mistura foi agitada a 140°C durante uma noite. A solução de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, água e acetato de etila foram também a isso, a camada orgânica foi parcionada, lavada com água e secada em sulfato de sódio anidroso, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de hexano - acetato de etila) para produzir 1,8 g do composto título como uma substância amorfa.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,47 - 5,57 (m, 6H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H) .

206

ESI-Massa; 351 [M^+ + H]

Exemplo 17.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metóxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 4.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,98 - 7,03 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 18.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidróxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona (440 mg) foi dissolvido em 5 ml de ácido hidrobrômico a 48% e aquecido ao refluxo durante 1 hora. Em seguida a solução de reação foi permitida resfriar em temperatura ambiente, ela foi diluída com uma solução aquosas saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e secada em sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema de hexano - acetato de etila) para produzir 292 mg

207

do composto título .

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,67 - 6,73 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,57 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 19.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona (82 mg) e 57 mg de cloreto de N,N-dimetilaminoetila foram dissolvidos em 2 ml de dimetilformamida, 55 mg de carbonato de potássio foram adicionados a isso a 60°C e a mistura foi agitada durante uma noite. A solução de reaão foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de salina saturada e secada em sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel de NH (sistema de hexano - acetato de etila) para produzir 27 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2,55 (s, 6H), 2,76 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m,

208

2H), 7,55 (d, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 20.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 7.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,84 (ddd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 3H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 10,08 (s, 1H).

Exemplo 21.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona (585 mg) foi dissolvido em 20 ml de metanol, 260 mg de borohidreto de sódio foram adicionados com resfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma noite. A solução de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com uma solução de salina saturada e secada em sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel de NH (acetato de etila). Os

cristais crus resultantes foram recristalizados de acetato de etila - éter de dietila para produzir 320 mg do composto título.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 4,60 (d, 2H), 5,37 (t, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,59 (ddd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,48 9d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 22.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-diiidropiridin-2-ona (53 mg) foi dissolvida em 2 ml de tetrahidrofurano, em seguida 60 µl de trietilamina e 20 µl de cloreto de metanosulfonila foram adicionados também com resfiamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A solução de reação foi diluída com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila e o extrato foi secado sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado em vácuo, o resíduo resultante foi dissolvido em 1 ml de sulfóxido de dimetila, 3 mg de cianeto de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com uma solução

210

aquosa de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O agente de resfriamento foi filtrado, o filtrado foi concentrado em vácuo e os cristais crus resultantes foram recristalizados de acetato de etila- éter de dietila-hexano para fornecer 12 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,85 (s, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,41-7,81 (m, 10H), 8,29-8,32 (m, 2H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Os compostos seguintes foram preparados pela mesma maneira como no Exemplo 22 acima.

Exemplo 23.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,04 (s, 3H), 4,47 - 4,52 (m, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,37 - 7,53 (m, 5H), 7,61 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 24.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,91 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 5,00 - 5,06 (m, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,61 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 3H), 8,28 - 8,31 (m, 2H), 8,60 (ddd, 1H).

211

Exemplo 25.

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

A 56 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram adicionados 1 ml de anidreto acético e 1 ml de piridina e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A solução de reação foi concentrada em vácuo e purificada por uma cromatografia de sílica gel NH (sistema hexano-acetato de etila) para fornecer 30 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,13 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,44-7,56 (m, 5H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,73-7,81 (m, 3H), 8,30-8,33 (m, 2H), 8,59-8,62 (m, 1H).

Exemplo 26.

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

O composto título foi obtido da mesma maneira como no Exemplo 7.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,53 (s, 3H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,36-8,79 (m, 10H), 8,28-8,32 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 1H).

Exemplo 27.

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

Um ácido m-cloroperbenzóico a 70% (500 mg) foi

212

adicionado pouco a pouco durante duas horas à solução de 50 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona em 4 ml de cloreto de metileno seguido por agitação com resfriamento com gelo. Uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada também, a mistura foi parcionada a acetato de etila- água, a camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema acetato de etila/hexano) para fornecer 5 mg do composto título como um sólido amarelo.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 3,11 (s, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,50 (dt, 1H), 7,61-7,82 (m, 7H), 8,20 (d, 2H), 8,30-8,33 (m, 2H), 8,60-8,63 (m, 1H).

Exemplo 28.

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

O composto título foi preparado de acordo com o Exemplo 1.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,29 (d, 1H), 7,42-7,57 (m, 6H), 7,65 (dt, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 10,10 (s, 1H).

Exemplo 29.

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

213

Uma solução de 20 mg de 3-(2-cianofenil)5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, 0,1 ml de uma solução a 2M de dietilamina em tetrahidrofurano e 0,1 ml de ácido acético em 2 ml de tetrahidrofurano foram agitados em temperatura ambiente por 15 minutos, 20 mg de triacetoxiboroidreto de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada por mais 3 horas. Uma solução aquosa 2N de hidróxido de sódio foi adicionada também, a mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel NH para fornecer 15 mg do composto título como pó branco.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 1,38 (t, 6H), 2,99 - 3,20 (m, 4H), 4,57 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,40 - 7,58 (m, 8H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (d, 1H) .

Exemplo 30.

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

Triacetoxiboroidreto de sódio (10 mg) foi adicionado à solução de 10 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona em 2 ml de tetrahidrofurano e a mistura foi agitada por 1 hora. Uma solução aquosa a 10% de carbonato de sódio foi

214

adicionada também, a mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel NH para fornecer 8 mg do composto título como pó branco.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 4,86 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 6H), 7,60 - 7,65 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,91 (d, 1H) .

MS (ESI) : 385 (MH^+)

Exemplo 31.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-diidropiridin-2-ona

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-2 (1H)-piridona (46 mg), 36 mg de álcool de benzila e 88 mg de trifenilfosfina foram dissolvidas em 2 ml de tetrahidrofurano, 147 mg de uma solução a 40% de dicarboxilato de dietilazo em tolueno foram adicionados com resfriamento com gelo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução de reação foi concentrada em vácuo e purificado por uma cromatografia de sílica gel (sistema hexano- acetato de etila) para fornecer 12 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 5,33 (s, 2H), 7,18 (ddd, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,53 (dd,

1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 1H) .

Exemplo 32.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona

3-Bromo-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona (5,39 g) foi adicionada em 200 ml de dimetilformamida, em seguida 6,42 g de carbonato de césio, 3,69 g de 2-(2'-cianofenil)-1,3,2-dioxaborian e 949 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionado também e a mistura foi agitada em 120°C por 1 hora. A solução de reação foi resfriada em temperatura ambiente, água e acetato de etila foram adicionados também, a camada orgânica foi parcionada, lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidroso, o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna de sílica gel (sistema hexano-acetato de etila) para fornecer 4,8 g do composto título como uma substância amorfa incolor.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,62 (dt, 1H), 7,66 (td, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 3H), 7,97 (ddd, 1H), 8,32 (s, 2H), 8,61 (ddd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,80 - 8,81 (m, 1H) .

ESI-Mass; 351 [M^+ + H]

Os seguintes compostos foram sintetizados pela

mesma método como mencionado no Exemplo 1.

Exemplo 33.

3-(2-Piridil)-5-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ; δ (ppm) 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,49 - 7,64 (5H, m), 7,77 - 7,81 (2H, m), 7,86 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,22 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,66 - 8,71 (2H, m) .

Exemplo 34.

3-(2-Cianofenil)-5-(3-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,38 (dd, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 6H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H) .

Exemplo 35.

3-(2-Cianofenil)-5-(4-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,44 (dd, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 6H), 7,66 (ddd, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,66 (dd, 2H).

Exemplo 36.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

217

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,26 - 7,59 (m, 7H), 7,62- 7,72 (m, 3H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 2H).

ESI-Massa; 374 [M^+ + H].

Exemplo 37.

3,5-Difenil-1-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,36 - 7,40 (3H, m), 7,41 - 7,47 (4H, m), 7,52 - 7,56 (2H, m), 7,74-7,78 (2H, m), 7,84 -7,90 (2H, m), 7,98 - 8,01 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,61 - 8,63 (1H, m).

Exemplo 38.

3-fenil-5-(2-cianofenil)-1-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,34-7,40 (2 H, m), 7,40 - 7,50 (3H, m), 7,53 (2 H, dd), 7,67 (1H, dt), 7,75 - 7,81 (2H, m), 7,83 (1H, d), 7,88 (1H, dt), 8,02 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,59 - 8,62 (1H, m).

Exemplo 39.

3-(2-cianofenil)-5-fenil-1-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ; δ (ppm) 7,33 - 7,40 (2H, m), 7,41 - 7,50 (3 H, m), 7,54 - 7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dt), 7,75 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 7,88

218

(1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,60 - 8,64 (1 H, m).

Exemplo 40.

3-(2-cianofenil)-5-(2-cianofenil)-1-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,45 - 7,51 (2H, m), 7,61 - 7,66 (1H, m), 7,66 - 7,71 (2H, m), 7,75 - 7,80 (3H, m), 7,86 - 7,91 (2H, m), 8,05 - 8,09 (1H, m), 8,34 (1H, d), 8,59 - 8,62 (1H, m).

Exemplo 41.

3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,32- 7,37 (m, 1H), 7,41 - 7,56 (m, 10H), 7,63 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,98 (d, 1H).

ESI - Massa ; 349 [M^+ + H].

Exemplo 42.

3-(2-cianofenil)-5-(2-metóxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 3,88 (s, 3H), 6,95 - 7,04 (m 3H), 7,29 - 7,54 (m, 7H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,95 (d, 1H).

Exemplo 43.

3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetóxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

219

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,40 - 7,59 (m, 6H), 7,60 - 7,68 (m, 2H), 7,76 - 7,79 (m, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,97 (d, 1H).

Exemplo 44.

3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,24 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 6H), 7,63 (dt, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 7,96 (d, 1H) .

Exemplo 45.

3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,16 (ddd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 6H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,74 - 7,81 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H) .

Exemplo 46.

3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,07 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,43 - 7,56 (m,

220

6H), 7,64 (dt, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,93 (d, 1H).

Exemplo 47.

3-(2-cianofenil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

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

Exemplo 48.

3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-(fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 6,55 (dd, 1H), 7,42 - 7,56 (m, 7H), 7,58 (d, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,74 -7,79 (m, 2H), 7,82 (d, 1H).

Exemplo 49.

3-(2-cianofenil)-5-(2-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,12 - 7,24 (m, 2H), 7,42 - 7,55 (m, 6H), 7,58 - 7,65 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,74 - 7,77 (m, 2H).

Exemplo 50.

3-(2-cianofenil)-5-(2,4-dimetóxipirimidin-5-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

221

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,03 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,42- 7,57 (m, 5H), 7,60 - 7,70 (m, 3H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,29 (s, 1H) .

Exemplo 51.

3-(2-cianofenil)-5-(3-metóxipiridin-5-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,92 (s, 3H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,44-7,58 (m, 6H), 7,65 (ddd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 1H), 8,36 - 8,40 (m, 1H).

Exemplo 52.

3-(2-cianofenil)-5-(2-metóxifenil)-1-(piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,89 (s, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,03 - 7,08 (ddd, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,46 - 751 (ddd, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,77 - 7,80 (dd, 1H), 7,82- 7,88 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,47 - 8,52 (d, 1H), 8,75 - 8,80 (m, 1H), 8,96 (brs, 1H).

Exemplo 53.

3-(2-cianofenil)fenil-5-[2-metóxi-5-(2-cianofenil)]-1-(3-piridil)-1,2- diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,97 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,54 - 7,62 (m, 3H), 7,62 - 7,68 (ddd, 2H), 7,70 - 7,80 (m, 5H), 8,03 (d, 1H),

222

8,32 - 8,38 (m, 1H), 8,71 - 8,76 (m, 1H), 8,93 (brs, 1H).

Exemplo 54.

3-(2-cianofenil)-5-(3-metil-2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 7,42 - 7,70 (m, 10H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 8,46 - 8,54 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados para o método que é o mesmo que ou de acordo com o método mencionado no exemplo 4.

Exemplo 55.

3-(2-metóxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 3,76 (3H, s), 7,00 (1H, dt), 7,09 (1H, d), 7,25 - 7,40 (3H, m), 7,46 - 7,60 (4H, m), 7,76 - 7,84 (2 H, m), 7,94 (1H, d), 8,23 (1 H, d), 8,38 (1 H, d), 8,55 - 8,58 (1H, m).

Exemplo 56.

3-(2-metóxifenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,82 (3H, s), 6,97 - 7,05 (2H, m), 7,16 - 7,23 (2H, m), 7,24 - 7,32 (1H, m), 7,36 (1H, dt), 7,44 (1H, dd), 7,50 - 7,66 (2H, m),

223

7,74 - 7,90 (1H, m), 8,02 - 8,08 (1H, m), 8,18 - 8,45 (2H, m), 8,58 - 8,64 (1H, m).

Exemplo 57.

3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) ; δ (ppm) 6,76 - 6,81 (2H, m), 6,86 - 6,91 (1H, m), 7,17 - 7,22 (2H, m), 7,26 - 7,75 (5H, m), 7,61 (1H, d), 7,78 - 7,86 (1H, m), 8,11 (1H, d), 8,41 (1H, brs), 8,60 - 8,64 (1H, m).

Exemplo 58.

3-(2-metóxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 3,65 (3H, s), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,47 - 7,71 (8H, m), 7,78 - 7,86 (2H, m), 8,01 - 8,20 (1H, m), 8,33 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,58 - 8,60 (1H, m).

Exemplo 59.

3-(2-metilaminocarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 2,65 (3H, d), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,40 - 7,45 (1H, m), 7,46 - 7,53 (5H, m), 7,53 - 7,59 (2H, m), 7,80 - 7,86 (1H, m), 7,96 (1H, d), 8,06 - 8,12 (1H, m), 8,22 (1H, d), 8,37 (1H, d), 8,57 - 8,60 (1 H, m).

Exemplo 60.

224

3-(2-tolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona . ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 2,24 (3H, s), 7,22- 7,34 (4H, m), 7,47 - 7,60 (6H, m), 7,78 - 7,84 (1H, m), 7,99 (1H, d), 8,21 - 8,24 (1H, m), 8,44 - 8,47 (1H, m), 8,55 - 8,59 (1H, m).

Exemplo 61.

3-(2-fenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona . ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,41 - 7,47 (2H, m), 7,49 - 7,54 (2H, m), 7,56 - 7,60 (3H, m), 7,76 - 7,86 (3H, m), 8,02 (1H, dd), 8,42 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,58 - 8,61 (1H, m).

Exemplo 62.

3-(2-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

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

Exemplo 63.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,46 - 7,66 (m, 8H), 7,78 (td, 1H), 8,10 (dt, 1H), 8,16

223

(t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,61 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 64.

3-(4-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,22- 7,26 (m, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 6H), 7,70 - 7,78 (m, 3H), 7,95 - 7,98 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,61 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 65.

3-(4-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,21 - 7,36 (m, 3H), 7,47 - 7,76 (m, 5H), 7,58 - 7,60 (m, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H), 7,84 - 7,87 (m, 1H), 8,23 - 8,26 (m, 2H), 8,60 - 8,63 (m, 1H).

ESI-Massa; 359 [M^+ + H] .

Exemplo 66.

3-(4-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,44-7,60 (m, 5H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,12- 8,16 (m, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 2H), 8,62 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 359 [M^+ + H] .

Exemplo 67.

226

3-(3-Piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,22- 7,52 (m, 1H), 7,33- 7,37 (m, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 5H), 7,59 - 7,61 (m, 1H), 7,56 (td, 1H), 8,24 - 8,27 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,61 - 8,63 (m, 1H), 8,95 - 8,96 (m, 1H).

ESI-Massa ; 359 [M^+ + H] .

Exemplo 68.

3-(2-Aminocarbonil-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 5,46 (brs, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 6H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,58 (brs, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,59 (ddd, 1H).

Exemplo 69.

3-(3-Metóxifenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,92 (ddd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,42- 7,55 (m, 6H), 7,57 - 7,59 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 355 [M^+ + H].

Exemplo 70.

3-(4-Metóxifenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-

227

ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,42- 7,55 (m, 5H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,77 - 7,81 (m, 2H), 8,18 - 8,20 (m, 2H), 8,59 - 8,20 (m, 1H).

ESI-Massa ; 355 [M^+ + H]

Exemplo 71.

3-(2-fluorofenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,13 - 7,22 (m, 3H), 7,31 - 7,59 (m, 7H), 7,66 (td, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,29 (d,1H), 8,58 - 8.60 (m, 1H).

Exemplo 72.

3-(3-fluorofenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,03 - 7,08 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,35 - 7,63 (m, 9H), 7,74 (td, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,59 - 8.62 (m, 1H) .

Exemplo 73.

3-(4-fluorofenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,44-7,60 (m, 6H), 7,74 (td, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H).

228

Exemplo 74.

3-(2-Fluorofenil-5-(2-piridil)-1-(3-metóxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,57 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 75.

3-(2,4-Dimetóxifenil-5-(2-piridil)-1-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,93 (s, 6H), 6,93 (d, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,41 - 7,57 (m, 6H), 7,58 - 7,60 (m, 1H), 7,74 (td, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H).

ESI-Massa; 385 [M^+ + H] .

Exemplo 76.

3-(2-Fluoro-3-(2-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 5H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,26 (ddd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

ESI-Massa; 344 [M^+ + H].

Exemplo 77.

229

3-(2-Metóxi-5-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,98 (s, 3H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,44 - 7,59 (m, 6H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,50 - 8,52 (m, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

ESI-Massa; 356 [M^+ + H] .

Exemplo 78.

3-(3-ciano-2-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($DMSOd_6$, 400 MHz); δ (ppm) 7,30 - 7,34 (ddd, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 4H), 7,62 - 7,66 (dd, 1H), 7,82 - 7,87 (ddd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,39 - 8,43 (dd, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,94 - 8,96 (dd, 1H).

Exemplo 79.

3-(6-Ciano-2-piridil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) ; δ (ppm) 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,72- 7,76 (m, 2H), 8,07 - 8,11 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 1H), 8,82 - 8,84 (m, 1H), 8,93 - 8,66 (dd, 1H).

Exemplo 80.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metóxifenil)-1,2-

230

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,99 - 7,10 (m, 3H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H), 8,23 - 8,32 (m, 2H), 8,32- 8,37 (m, 1H), 8,58 - 8,64 (m, 1H).

Exemplo 81.

3-(2-Metóxi-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 3,98 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 6H), 7,74 (dt, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,25 - 8,28 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 82.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,18 - 7,30 (m, 4H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,20 - 8,27 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,31 - 8,35 (m, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H).

Exemplo 83.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-pirimidin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,79 (ddd, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 1H),

231

8,24 - 8,27 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,34 - 8,37 (m, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1 H), 9,01 (s, 2H), 9,32 (s, 1H).

Exemplo 84.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-metiltiofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 2,53 (s, 3H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,19 - 8,27 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

ESI-Massa; 390 [M^+ + H].

Exemplo 85.

3-(2-Piridon-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 6,67 (d, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 6H), 7,75 (td, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,62 (m, 1H).

ESI-Massa; 342 [M^+ + H].

Exemplo 86.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(2-metóxi-5-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 4,00 (s, 3H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,44-7,79 (m, 5 H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,27 - 8,29 (m, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

232

Exemplo 87.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-fenil-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 8,06 - 8,10 (m, 1H), 8,16 - 8,28 (m, 4 H), 8,66 - 8,70 (m, 1H), 8,80 - 8,82 (m, 1H).

Exemplo 88.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,17 - 7,33 (m, 5 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,20 - 8,27 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,32 - 8,35 (m, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 89.

3-(2-Dimetilamino-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 1,70 (s, 6H), 7,19 (ddd, 1H), 7,41 - 7,60 (m, 7H), 7,71 (td, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H).

ESI-Massa; 369 [M^+ + H] .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 7.

Exemplo 90.

233

3,5-Difenil-1-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,33 - 7,40 (3H, m), 7,41 - 7,47 (4H, m), 7,54 (2H, dd), 7,76 (2H, dd), 7,86 - 7,90 (2H, m), 7,99 (1H, ddd), 8,11 (1H, d), 8,61 - 8,64 (1H, m).

Exemplo 91.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,18 - 7,25 (m, 3H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,72 - 7,81 (m, 3 H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,58 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 92.

3-(2-Cianofenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 8,28 - 8,33 (m, 2 H), 8,57 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 93.

3-(2-Cianofenil-5-(2-piridil)-1-(4-cianofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz); δ (ppm) 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,49 (dt, 1H), 7,61 - 7,86 (m, 9H), 7,28 - 8,30 (m, 2H), 8,60 - 8,62 (m, 1 H).

234

Exemplo 94.

3-(2-Cianofenil-5-(2-piridil)-1-(3-cianofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 7,49 (dt, 1H), 7,61 - 7,89 (m, 9H), 9,30 (s, 2H), 8,60 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 95.

3-(2-Cianofenil-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,86 (s, 3H), 7,02 (d, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,42 - 7,80 (m, 8H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H).

Exemplo 96.

3-(2-Cianofenil-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,85 (s, 3H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,20 - 7,22 (m, 1H), 7,41 - 7,81 (m, 7H), 8,31 (s, 2H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 97.

3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 3 H), 8,20 - 8,23 (m, 2H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

235

Exemplo 98.

3-fenil-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,18 - 7,24 (m, 3H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 8,19 - 8,23 (m, 2H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 99.

3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,16 - 7,24 (m, 3H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,45 - 7,54 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,70 - 7,76 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 100.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,48 (ddd, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (d, 5H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 8,29 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 10,10 (s, 1H).

Exemplo 101.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,61 - 7,70 (m, 3H), 7,73 - 7,83 (m, 4H), 8,06 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,57 - 8,60 (m, 1H), 10,05 (s, 1H).

Exemplo 102.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 3 H), 8,27 - 8,31 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 103.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,43 (s, 3H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 3 H), 7,39 - 7,48 (m, 2H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1 H) .

Exemplo 104.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorofenilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,61 - 7,82 (m, 9H), 8,31 (m, 2H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

237

Exemplo 105.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen)-3-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,59 - 7,67 (m, 3H), 7,74 - 7,80 (m, 3H), 8,27 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 106.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,83 - 6,86 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 2H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H).

Exemplo 107.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,41 (s, 3H), 7,18 - 7,22 (m, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 5H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 7,71 - 7,80 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H) .

Exemplo 108.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

238

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,48 (td, 1H), 7,61 - 7,82 (m, 9H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (d, 1H).

Exemplo 109.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxipiridin)-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,00 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,59 - 7,62 (m, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 4H), 8,28 - 8,31 (m, 3H), 8,60 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 381 [M^+ + H] .

Exemplo 110.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,52 - 7,58 (m 2H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,72 - 7,85 (m, 5H), 8,51 (d, 1H), 8,68 - 8,72 (m, 1H), 8,77 (d, 1H).

Exemplo 111.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(piridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24-7,32 (m, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,61 - 7,72 (m, 2H), 7,73 - 7,85 (m, 3H), 8,31 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,60 - 8,65 (m, 1H), 9,04 (s, 2H), 9,32 (s, 1H) .

239

Exemplo 112.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,01 - 2,07 (m, 4H), 3,49 - 3,52 (m, 4H), 6,44 (dd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 3H), 7,72 (dd, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,23 (dd, 1H), 8,28 (dd, 2H), 8,59 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 420 [M^+ + H] .

Exemplo 113.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[2-(4-benzilpiperazin-1-il)-piridil-5-il]-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,57 (t, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (t, 4H), 6,70 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 5H), 7,45 (td, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 2H), 8,26 - 8,29 (m, 3H), 8,58 - 8,60 (m, 1 H).

Exemplo 114.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-benziloxietoxipiridin)-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,84 - 3,87 (m, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,47 (td, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 4H), 8,27 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

240

ESI-Massa ; 501 [$M^+ + H$] .

Exemplo 115.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,64 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5 H), 7,48 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 3H), 7,95 - 7,98 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,72 (d, 1H) .

Exemplo 116.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,41 (t, 3H), 3,23 (q, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,60 (dt, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,60 (ddd, 1H) .

Exemplo 117.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,49 (td, 1H), 7,55 - 7,57 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (td, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 8,82 (d, 2H).

ESI-Massa; 351 [$M^+ + H$] .

241

Exemplo 118.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin)-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,91 (s, 3H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 119.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroxietoxipiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,04 (brs, 1H), 3,97 - 4,03 (m, 2H), 4,51 - 4,54 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,27 - 8,30 (m, 3H), 8,61 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 411 $[M^+ + H]$.

Exemplo 120.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,61 (dt, 1H).

ESI-Massa; 385 $[M^+ + H]$.

Exemplo 121.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,37 (s, 3H), 2,54 (t, 4H), 3,66 (t, 4H), 6,73 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 3H), 8,27 - 8,29 (m, 3H), 8,58 - 8,60 (m, 1H).

ESI-Massa; 449 [M^+ + H] .

Exemplo 122.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-terc-butildimetilsililoximetilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 0,13 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 4,85 (s, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,45 - 7,81 (m, 7H), 7,88 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

Exemplo 123.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[2-(4-fluoropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,11 (dd, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,42 - 7,84 (m, 6H), 8,08 (ddd, 1H), 8,30 (t, 2H), 8,41 (dd, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 369 [M^+ + H] .

Exemplo 124.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etilpiridina-5-il)-1,2-

243

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,36 (t, 3H), 2,91 (q, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (td, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 7,86 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

ESI-Massa; 379 [M^+ + H] .

Exemplo 125.

3-Fenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 7,24 - 7,54 (6H, m), 7,62 - 7,81 (4H, m), 7,93 (1H, dt), 8,11 (1H, d), 8,57 (1H, d), 8,69 - 8,72 (1H, m), 8,89 - 8,94 (1H, m).

Exemplo 126.

3-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 3,80 (3H, s), 7,12 (1H, t), 7,24 -7,33 (2H, m), 7,44 (1H, dd), 7,49 (1H, dt), 7,59 (1H, dt), 7,71 (1H, d), 7,75 - 7,86 (2H, m), 7,90 - 8,00 (2H, m), 8,42 (1H, d), 8,47 (1H, d), 8,56 - 8,60 (1H, m).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no exemplo 32.

Exemplo 127.

3-Fenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-

244

ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 4H), 7,60 (td, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,94 (ddd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 - 8,79 (m, 1H).

ESI-Massa; 326 $[M^+ + H]$.

Exemplo 128.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,56 - 7,59 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H).

ESI-Massa; 360 $[M^+ + H]$.

Exemplo 129.

3-(2-Metoxifenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,84 (s, 3H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (td, 1H), 7,94 - 7,97 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,79 (d, 1H).

ESI-Massa; 356 $[M^+ + H]$.

Exemplo 130.

3-(2-Formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1-(3-

245

piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,50 - 7,79 (m, 2H), 7,92 - 7,96 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61 - 8,63 (m, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,99 (d, 1H).

Exemplo 131.

3-(2,4-Diclorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 - 7,61 (m, 4H), 7,74 - 7,79 (m, 1H), 7,93 - 7,96 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H), 8,69 - 8,72 (m, 1H), 8,79 (d, 1H).

ESI-Massa; 394 $[M^+ + H]$.

Exemplo 132.

3-(2-Trifluorometilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 4H), 7,59 - 7,63 (m, 2H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,94 (ddd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,78 - 8,79 (m, 1H).

ESI-Massa; 394 $[M^+ + H]$.

Exemplo 133.

3-(Tiofen)-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

246

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,60 - 7,63 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,93 (ddd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 8,72 - 8,73 (m, 1H), 8,77 (d, 1H).

ESI-Massa; 332 $[M^+ + H]$.

Exemplo 134.

3-(1-terc-butoxicarbonilpirrol-2-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,47 (s, 9H), 6,25 (t, 1H), 6,36 - 634 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H).

ESI-Massa ; 415 $[M^+ + H]$.

Exemplo 135.

3-(2,6-Dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,23 (s, 6H), 7,11 - 7,27 (m, 3H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 7,65 - 8,02 (m, 2H), 8,20 - 8,33 (m, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,68 - 8,81 (m, 3H).

ESI-Massa; 354 $[M^+ + H]$.

Exemplo 136.

3-(3-Acetilaminofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-

247

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,08 (s, 3H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,58 - 7,61 (m, 2H), 7,75 (td, 1H), 7,82 (brs, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,89 - 7,92 (m, 1H), 8,20 - 8,23 (m, 2H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 8,69 - 8,71 (m, 1H), 8,77 - 8,78 (m, 1H).

ESI-Massa ; 383 $[M^+ + H]$.

Exemplo 137.

3-(2-Cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,61 - 74 (m, 3H), 7,79 (td, 1H), 7,91 - 7,94 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,60 - 8,61 (m, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H).

ESI-Massa ; 357 $[M^+ + H]$.

Exemplo 138.

3-(2-Ciano-6-metóxifenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,82 (s, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 7,35 - 7,38 (dd, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,98 - 8,02 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H), 8,67 - 8,72 (m, 1H), 8,83 (d, 1H).

Exemplo 139.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-

248

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,70 - 8,73 (m, 1H), 8,79 (d, 1H).

O seguinte composto foi sintetizado pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 15.

Exemplo 140.

3-(2-Aminocarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-(1-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,17 (1H, brs), 7,26 - 7,31 (1H, m), 7,40 - 7,64 (10H, m), 7,82 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,21 (1H, d), 8,36 (1H, d), 8,56 - 8,59 (1H, m).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 18.

Exemplo 141.

3-(2-Hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 6,87 - 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,30 (1H, ddd), 7,38 (1H, dd), 7,48 - 7,60 (5H, m), 7,82 (1H, d), 7,99 (1H, d), 8,41 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57 - 8,60 (1 H, m), 9,43 (1H, s).

Exemplo 142.

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

249

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz); δ (ppm) 6,86 - 6,93 (2H, m), 7,22 (1H, dt), 7,30 (1H, ddd), 7,36 - 7,44 (3H, m), 7,62 - 7,68 (2H, m), 7,83 (1H, dt), 7,98 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,45 (1H, d), 8,57 - 8,60 (1H, m), 9,40 (1H, s).

Exemplo 143.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,71 - 6,76 (m, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 7,19 - 7,34 (m, 4H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 19.

Exemplo 144.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,89 (s, 6H), 3,41 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,43 - 7,51 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 145.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

250

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,98 (t t, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,46 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 1H), 7,72 (ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 146.

3-(2-Clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,96 (t t, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,58 - 8,63 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 21.

Exemplo 147.

3-(2-Hidroximetilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

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

Exemplo 148.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-hidroximetilfenil-1,2-

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,81 (t, 1H), 4,78 (d, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 4H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,28 - 8,32 (m, 2H), 8,28 - 8,32 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 149.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, CDC_3) ; δ (ppm) 3,35 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,46 - 7,57 (m, 3H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,26 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 22.

Exemplo 150.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,84 (s, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 3H), 7,65 (ddd, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 3H), 8,28 - 8,32 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 151.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

252

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,81 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 7,24 (ddd, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 3H), 7,73 - 7,81 (m, 2 H), 8,22 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 27.

Exemplo 152.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etilsulfonilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,36 (t, 3H), 3,47 (q, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 3H), 8,23 - 8,29 (m, 2H), 8,31 - 8,33 (m, 2H), 8,61 - 8,63 (m, 1H), 8,97 - 8,98 (m, 1H).

ESI-Massa; 443 [M^+ + H] .

Exemplo 153.

3-(2-Fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,11 (s, 3H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 3H), 8,12 (t, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,17 - 8,24 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,61 - 8,63 (m, 1H).

ESI-Massa; 422 [M^+ + H] .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo

mesmo método como mencionado no Exemplo 29.

Exemplo 154.

diidrocloreto de 3-(2-Dimetilaminometilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz,); δ (ppm) 2,06 (6H, s), 3,37 (2H, s), 7,25 - 7,39 (4H, m), 7,44 - 7,61 (6H, m), 7,81 (1H, dt), 7,96 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,55 - 8,58 (1H, m).

Exemplo 155.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-dimetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,16 (s, 6H), 3,30 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,55 - 7,66 (m, 3H), 7,70 - 7,79 (m, 3H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 156.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,28 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 5H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 157.

3-(2-Cianofenil)-5-(6-dietilaminometil)-2-piridil)-1-fenil-

254

1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,49 (6H, t), 3,10 - 3,33 (4H, m), 4,36 (2H, brs), 7,46 - 7,60 (7H, m), 7,63 - 7,68 (2H, m), 7,79 - 7,89 (3H, m), 8,28 (1H, d), 8,39 (1H, d).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo mesmo método como mencionado no Exemplo 31.

Exemplo 158.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenetil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,18 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,62 - 7,74 (m, 4H), 7,96 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,56 - 8,60 (m, 1H).

Exemplo 159.

3-(2-Cianofenil)-1-(2-piridil)-5-piridil-1,2-diidropiridin-2-ona.

Uma mistura de 0,05 g de 1-(2-piridil)-5-(piridil)-3-bromo-1,2-diidropiridin-2-ona, 0,04 g de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 0,02 de paládio de tetracistrifenilfosfina e 0,1 g de carbonato de césio foi agitada a 120°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas em dimetilformamida. A mistura foi diluída com água, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida água de salina saturada, e

secada por anidrido de sulfato de magnésio. O solvente foi concentrado sob a vácuo, e o resíduo foi refinado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano = 3 : 1), para obter 0,04g do composto objeto em pó, branco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,33 (dd, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,84 - 7 90 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,07 (dt, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,83 (d, 1H) .

Exemplo 160.

1-(2-Cianofenil)-3-(2-piridil)-5-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

5 ml de uma solução de dimetilformamida contendo 0,26g de 3-(2-piridil)-5-fenil-2(1H)-piridona foram incorporados com 0,04 g de hidreto de sódio. Após 15 minutos, a solução também incorporada com 0,15 g de 2-fluorobenzonitrilo e 0,10 g de iodeto cuproso, e agitada rigorosamente a 100°C durante 2 horas. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e em seguida água de salina saturada, e secada por anidrido de sulfato de magnésio. O solvente foi destilado sob um vácuo, e o resíduo foi refinado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano = 1 : 2), para obter 0,03 g do composto objeto em pó,

256

amarelo claro.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,34 - 7,42 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 3H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 7,96 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,71 - 8,74 (m, 1H), 8,88 (d, 1H) .

Exemplo 161.

1-Fenil-3-(1-fenilacetilen-2-il)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

100 mg de 3-bromo-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-diidropiridin-2-ona, 55 mg de fenilacetileno, 1 mg de iodeto de cobre (I) e 4 mg de paládio de diclorobis(trifenilfosfina) foram adicionados a um solvente misto de 1,5 ml de trietilamina e 1 ml de dimetilformamida, e agitado a 50°C em uma atmosfera de nitrogênio durante uma noite. A mistura da reação foi distribuída no acetato de etila e camadas de água. A camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada, e o resíduo foi refinado por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 7 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 (dd, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 3H), 7,46 - 7,60 (m, 8H), 7,75 (dt, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

Exemplo 162.

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

257

diidropiridin-2-ona.

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

5,50g de 5-bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, 45,5 g de estanho de bistributila e 907 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a 60 ml de xileno, e a mistura foi agitada a 120°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 40 minutos. A mistura da reação foi refinada por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 3,42 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 0,90 (t, 9H), 1,07 - 1,11 (m, 6H), 1,30 - 1,39 (m, 6H), 1,52 - 1,60 (m, 6H), 7,29 (d, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 5H), 7,49 - 7,52 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,71 - 7,75 (m, 2H).

(162b) - 5-(5-Acetoxipiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

3,42g de 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(tri-n-butil-estanil)-1,2-diidropiridin-2-ona, 1,57 g de 5-acetóxi-2-cloropiridina e 352 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a 40 ml de xileno, e a mistura foi agitada a 120°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 8,5 horas. A mistura da reação foi refinada por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 953 mg do

composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,36 (s, 3H), 7,44 - 7,56 (m, 6H), 7,62 - 7,68 (m, 3H), 7,77 - 7,80 (m, 2 H), 8,27 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Exemplo 163.

3-(2-Cianofenil)-5-hidroxipiridin-2-il)-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,19 (dd, 1H), 7,49 - 7,52 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 5H), 7,71 (dd, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,37 (d, 1H) .

Exemplo 164.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-piridimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

63 mg de pirimidina de estanho de 2-tributila,

259

preparados de acordo com Tetrahedron 50 (1), 275, (1994), 50 mg de 5-bromo-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona e 5 mg paládio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a 2 ml de xileno, e a mistura foi agitada durante 120°C em uma atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura da reação foi refinada por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 10 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,15 (t, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 6H), 7,64 (dt, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).

Exemplo 165.

3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

20 mg de 3-(2-metoxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(piridin-2-il)-1,2-diidropiridin-2-ona são adicionados a 3 ml de 5N de ácido de hidroclórico. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, a qual 0,05 ml de ácido hidroclórico concentrado foram adicionados, e ainda agitada durante 1 hora. A mistura da reação foi concentrada a vácuo e lavada com éter, para quantitativamente obter o composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6,44 (d, 1H), 7,08 (brs, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 6H), 8,02 -

260

8,06 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H).

Exemplo 166.

1-(2-Aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

150 mg de 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona e 63 mg de tiocianato de amônio foram adicionados a 2 ml de ácido acético. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, à qual 0,022 ml de bromo foi adicionado, e também agitada durante 1 hora. A mistura da reação foi ditribuída no acetato de etila e camadas de água, e neutralizada com 20% de solução aquosa de carbonato de potássio. A camada orgânica foi lavada com água, secada e concentrada, e o resíduo foi refinado por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 58 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 5,37 (brs, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 1H), 7,41 - 7,80 (m, 8H), 8,28 - 9,40 (m, 2H), 8,59 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 167.

1,3-Difenil-4-metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto objeto foi obtido, em uma produção de 27% , de acordo com o método para os Exemplos Referenciais 4, 5, e 6 e Exemplo 32 de 2,5-dibromo-4-metilpiridina.

261

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,10 (s, 3H), 7,27 (ddd, 1H), 7,30 - 7,51 (m, 12H), 7,76 (ddd, 1H), 8,66 - 8,70 (m, 1H).

Exemplo 168.

1-Fenil-3-[N-(N'-fenilureilenil)]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

50 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona e 25 mg de isocianato de fenila foram dissolvidos em 1 ml de tetrahidrofurano, e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e a 60°C durante 2 horas. A solução de reação foi deixada esfriar em temperatura ambiente, à qual o éster de dietila foi adicionado. O cristal resultante foi separado por filtragem, para obter 30 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,03 - 7,14 (m, 3H), 7,17 - 7,33 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,59 (br s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 8,54 - 8,57 (m, 1H), 8,58 (br s, 1H), 9,00 (d, 1H).

Exemplo 169.

3-Benzoilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

30 mg de 3-amino-1fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 1 ml de cloreto de metileno e 1 ml de piridina, aos quais 19 mg de cloreto de benzoíla foram adicionados com resfriamento com gelo, e a

mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi concentrada, diluída com acetato de etila, e lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi secada por sulfato de magnésio, e refinada por cromatografia de sílica de gel NH (acetato de etila). O solvente foi concentrado, e o cristal cru resultante foi lavado com acetato de etila / hexano, para obter 35 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 8H), 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,28 (d, 1H), 9,35 (br s, 1H).

Exemplo 170.

3-Benzoilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

40 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona e 10 mg de hidreto de sódio foram adicionados a 1 ml de tolueno, aos quais 30 mg de cloreto de benzila foram adicionados em gotas a 70°C. A mistura foi agitada durante 30 minutos, e aquecida durante 1 hora sob refluxo. A mistura de reação foi deixada esfriar em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, e lavada com uma água e uma água de salina saturada . A camada orgânica foi secada por sulfato de magnésio, e refinada por cromatografia de sílica de gel NH (solvente

com base em acetato de etila / hexano), para obter 13 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,48 (d, 2H), 5,60 (br t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,15 (ddd, 1H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,56 (m, 9H), 7,66 (ddd, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 1H).

Exemplo 171.

3-(2-Cianofenil)-1-ciclopentil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

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

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,73 - 2,02 (m, 6H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 5,37 (quintet, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 3H), 8,11 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 172.

1-{3-[1-(Benzoloxicarbonil)piperidin-4-il-oxi]fenil}-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

0,99 g de 3-bromo-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foi obtido de acordo com o método

de Exemplo 18 de 1,02 g de 3-bromo-1-(3-metoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridil-2-ona, sintetizado de acordo com o método para o Exemplo Referencil 6. Foram dissolvidos 30 ml de tetrahidrofurano e 10 ml de N,N-dimetiformamida, aos quais 1,52 g de fosfino de trifenila e 1,36 g de N-benziloxicarbonil-4-piperidinol foram adicionados, e ainda 2,52 g de uma solução de 40% de tolueno de dietilazodicarboxilato foram adicionados em gotas com resfriamento com gelo, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A solução da reação foi concentrada sob vácuo e refinada por cromatografia de sílica de gel (solvente com base em acetato de etila / hexano), para obter 0,98 g de 1-{3-[N-benziloxicarbonil)piperidin-4-il-oxi]fenil}-3-bromo-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona, dos quais 0,85 g do composto objeto foi obtido de acordo com o método do Exemplo 32.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,73 - 1,87 (m, 2H), 1,88 - 2,02 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 4,50 - 4,58 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 5H), 7,40 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 173.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-óxido)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

1,00 g de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona foi dissolvida em 30 ml de clorofórmio, a qual 0,99 g de ácido m-cloroperbenzóico a 60% foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Outra 1,00 g de ácido m-cloroperbenzóico a 60% foi adicionado à mistura, e a mistura foi agitada durante 3 horas. A solução de reação foi incorporada com 50 ml de uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água de salina saturada, secada por anidreto de sulfato de magnésio, e o solvente foi destilado sob um vácuo. O resíduo foi recristalizado de acetato de etila / éter de dietila, para obter 0,46 g do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,50 - 7,54 (m, 4H), 7,61 (dd, 1H), 7,63 (dt, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H).

Exemplo 174.

3-Fenilamino-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona

53 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona e 23 mg de anilina foram dissolvidos em 10 ml de tolueno, aos quais 2 mg de acetato de paládio, 7

mg de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno e 23 mg de terc-butóxido de sódio foram adicionados, e a mistura foi agitada a 110°C durante uma noite. A solução de reação foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada por sílica gel e lavada com éter, e o filtrado foi destilado sob um vácuo para remover o solvente. O resíduo foi refinado por cromatografia de sílica gel (sílica NH) (solvente com base em hexano / acetato de etila), para obter 47 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,06 (tt, 1H), 7,15 - 7,19 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 7,38 (tt, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 5H), 7,67 (d, 1H), 7,69 (td, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H).

ESI - Massa; 340 [M^+ + H]

Exemplo 175.

3-Fenóxi-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

100 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona e 58 mg de fenol foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida, aos quais 84 mg de carbonato de potássio e 6 mg de iodeto de cobre foram adicionados, e a mistura foi agitada a 150°C durante 5 horas. A solução de reação foi resfriada em temperatura ambiente, para que a água de amônia seja adicionada, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água de salina saturada e secada por anidreto de sulfato de magnésio, e o

solvente foi destilado sob um vácuo. O resíduo foi refinado por cromatografia de sílica gel (solvente com base em hexano / acetato de etila), para obter 66 mg do composto objeto.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,13 - 7,19 (m, 3H), 7,26 - 7,27 (m, 2H), 7,36 - 7,54 (m, 7H), 7,60 - 7,61 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,03 - 8,04 (m, 1H), 8,54 - 8,57. ESI - Massa; 341 [M^+ + H]

Exemplo 176.

3-(1-Adamantilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

27 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona e 130 mg de 1-adamantilamina foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. À mistura foram adicionados 20 mg de hidreto de sódio, seguido por agitação a 130°C em atmosfera de nitrogênio. Após a solução de reação ser resfriada em temperatura ambiente, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e água foram adicionados a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 3 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,19 - 2,29 (m, 16H), 7,06 - 7,33 (m, 3H), 7,34 - 7,61 (m, 5H), 7,66 - 7,69 (m, 1H), 8,08 - 8,11 (m, 2H).

ESI - Massa; 398 [M^+ + H]

Exemplo 177.

3-[4-(2-Cianofenil)piperadin-1-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

29 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 200 ml de 1- (2-cianofenil) piperazina, seguido por aquecimento a 130°C durante 72 horas. Após a solução de reação ser resfriada em temperatura ambiente, água foi adicionado a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 8 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,20 - 3,22 (m, 4H), 7,00 - 7,13 (m, 3H), 7,32 - 7,61 (m, 10H), 7,79 - 7,84 (m, 2H) .

ESI - Massa; 434 [M^+ + H]

Exemplo 178.

3-(1-Adamantil)- 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

40 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tetraidrofurano. À mistura foi adicionado 5 mg de [1,1-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II) e 1,2 mg de iodeto de cobre (I). Ao mesmo tempo que agitando a mistura em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante a noite, 0,4 ml de brometo de zinco de 1-adamantila (0,5 M de solução de tetraidrofurano) foi adicionado a isto. Após agitação em atmosfera de nitrogênio durante a noite, uma amônia aquosa foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 12 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,44 - 2,19 (m, 15H), 7,13 (ddd, 1H), 7,31 - 7,55 (m, 6H), 7,66 (td, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,55 - 8,58 (m, 1H) .

ESI - Massa; 383 [M^+ + H]

Exemplo 179.

3-(1,1-Dicicloexil-1-hidroximetil)-5- (2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

13 mg de 3-metoxicarbonil-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2- diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 20 ml de tetraidrofurano, seguido pela adição em gotas de 0,05 ml de

270

magnésiocloreto de cicloexil (2,0 M de solução de éter de dietila) em atmosfera de nitrogênio, sob resfriamento com gelo e agitação. Após a mistura ter sido agitada durante 3 horas ao mesmo tempo que aquecendo para temperatura ambiente, uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 8 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 0,89 - 1,84 (m, 20H), 2,72 - 2,90 (m, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 7,25 - 7,49 (m, 8H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 8,50 - 8,54 (m, 1H) .

ESI - Massa; 443 [M^+ + H]

Exemplo 180 .

3-(2-Cianofenil)-5- (2-piridil)-1-(1-benzil-1,2,5,6-tetraidropiridin- 3-il)-1,2- diidropiridin-2-ona.

718 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1- (3-piridil) - 1,2- diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 40 ml de acetonitrilo. 383 mg de brometo de benzila foi adicionado a isto, seguido por agitação a 70°C durante a noite. Além disso, 383 mg de brometo de benzila foram adicionados a isto, seguido por agitação a 70°C durante 2 noites. Após resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi

271

evaporada. O resíduo foi dissolvido em 30 ml de metanol, seguido por resfriamento a 0°C sob agitação. 265 mg de boroidreto de sódio foram adicionados a isto, seguido por agitação durante a noite sob aquecimento de 0°C para temperatura ambiente. Água foi adicionado a isto, o solvente foi evaporado , e então o resíduo foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sob sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 550 mg de 3-bromo-5- (2-piridil -1- (1-benzil-1,2,5,6 -tetraidropiridin-3-il) -1,2-diidropiridin-2-ona. 179 mg de 2- (2-cianofenil) -1,3,2-dioxaborinato, 313 mg de carbonato de césio e 15 mg de paladio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a isto, seguido por agitação a 120°C durante 1 hora. Após resfriar em temperatura ambiente, água foi adicionado a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 174 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,38 - 2,42 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,05 (t, 1H),

272

7,21 (dd, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 3H), 8,19 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H) .

Exemplo 181 .

3-(2-Cianofenil)-5-fenilamonocarbonil-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

41 mg de carboxilato obtido hidrolizando-se o grupo de éster de 3- (2-cianofenil) -5- (metoxicarbonil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona foram dissolvido em 5 ml de diclorometano. Sob resfriamento com gelo, uma solução de 25 mg de cloreto de oxalila em diclorometano foi adicionada em gotas a isto e uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A solução de reação foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometanol. A solução foi adicionada em gotas em uma solução de 13 mg de anilina e 0,03 ml de trietilamina em diclorometano sob resfriamento com gelo. Após aquecimento para temperatura ambiente, foi agitada em atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. Sob resfriamento com gelo, a mistura foi derramada em uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel

(sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 11 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,15 (tt, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 6H), 7,56 - 7,60 (m, 2H), 7,65 (td, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,85 (brs, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H) .

Exemplo 182 .

3-(2-Cianofenil)-5-(1-fenilbenzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

24 mg de carboxilato obtido hidrolizando-se o grupo de éster de 3-(2-cianofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano. Sob resfriamento com gelo, uma solução de 16 mg de cloreto de oxalila em diclorometano foi adicionada em gotas a isto. Uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A solução de reação foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometanol. A solução foi adicionada em gotas em uma solução de 21 mg de N-fenil-1,2-fenilenodiamina em diclorometano, sob resfriamento com gelo. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente, seguido por agitação em atmosfera de nitrogênio durante a noite. Diclorometano foi evaporado, 10 ml de ácido acético foi adicionado, e a mistura foi agitada a 100°C durante 5

horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, o ácido acético evaporado. Sob resfriamento com gelo, o resíduo foi derramado em uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 18 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,19 - 7,30 (m, 4H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 4H), 7,44 - 7,45 (m, 1H), 7,46 - 7,47 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 3H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,87 (d, 1H) .

ESI - Massa; 465 [M^+ + H]

Exemplo 183 .

3-(2-Clorofenil)-5-(2-benzotiazol-2-il) -1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona.

19 mg de carboxilato obtido hidrolizando-se o grupo de éster de 3- (2-clorofenil) -5- (metoxicarbonil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona (sintetizados de 3-bromo-5-(metoxicarbonil) -1-fenil-1,2- diidropiridin- 2-ona e ácido 2-clorofenilborônico de acordo com o método para Exemplo referencial 3) foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano.

Sob resfriamento com gelo, uma solução de 11 mg de cloreto de oxalila em diclorometano foi adicionada em gotas a isto e uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A solução de reação foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometanol. A solução foi adicionada em gotas em uma solução de 22 mg de 2-aminobenzotiol em diclorometano sob resfriamento com gelo. Após aquecimento para a temperatura ambiente, o diclorometano foi evaporado. Ao resíduo foi adicionado 1 ml de ácido polifosfórico, seguido por agitação a 180°C durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de solução aquosa de hidróxido de sódio e solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio sob resfriamento com gelo e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 4 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 4H), 7,51 - 7,55 (m, 4H), 7,87 - 7,89 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,42 (d, 1H) .

ESI - Massa; 415 [M^+ + H]

276

Exemplo 184 .

3-(2-Clorofenil)-5-(2-benzoxazol-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

19 mg de carboxilato obtido hidrolizando-se o grupo de éster de 3-(2-clorofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona (sintetizados de 3-bromo-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona e ácido 2-clorofenilborônico de acordo com o método para Exemplo referencial 3) foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano. Sob resfriamento com gelo, uma solução de 11 mg de cloreto de oxalila em diclorometano foi adicionada em gotas a isto e uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A solução de reação foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometanol. A solução foi adicionada em gotas em uma solução de 19 mg de 2-aminofenol em diclorometano sob resfriamento com gelo. Após aquecimento para a temperatura ambiente, o diclorometano foi evaporado. Ao resíduo foi adicionado 1 ml de ácido polifosfórico, seguido por agitação a 180°C durante a noite. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi neutralizada com 1N de solução aquosa de hidróxido de sódio e solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio sob resfriamento com gelo. A mistura foi extraída com acetato de etila, e a camada orgânica resultante foi lavada com

277

salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 3 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,31 - 7,38 (m, 4H), 7,45 - 7,57 (m, 8H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H) .

ESI - Massa; 399 [M^+ + H] .

Exemplo 185 .

3-(2-Clorofenil)-5-fenoximetil-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

24 mg de 3-(2-Clorofenil)-5-hidroximetil-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tetraidrofurano. 9,4 mg de fenol, 33 mg de polímero de trifenilfosfina (3 mmol / g de resina e 17 mg de 1,1'-azobis (N, N-dimetilformamida) foram adicionados a isto, seguido por agitação a 60°C durante a noite. Além disso, 50 mg de polímero de trifenilfosfina (3 mmol / g de resina e 30 mg de 1,1'-azobis (N, N-dimetilformamida) foram adicionados, seguido por agitação a 60°C durante a noite. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o acetato de etila foi adicionado a isto e o polímero de trifenilfosfina foi removido por filtração através de Celite. O filtrado foi lavado com água e 1N de solução aquosa de hidróxido de

sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 12 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,87 (s, 2H), 6,97 (dd, 2H), 7,01 (dd, 1H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 7,40 - 7,51 (m, 7H), 7,54 - 7,56 (m, 1H), 7,60 (d, 1H) .

ESI - Massa; 388 [M^+ + H]

Exemplo 186 .

3-(2-Cianofenil)-5-(1-metil-1,2,3,6-tetraidropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

99 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 10 ml de acetonitrilo. 2 ml de benzenosulfonato de metila foram adicionados a isto, seguido por agitação a 100°C durante 2 noites. Após resfriamento para a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol, seguido por resfriamento para 0°C sob agitação. Boroidreto de sódio foi adicionado 5 vezes em intervalos de 5 horas, 1 g para cada vez, seguido por outra agitação a 0°C durante a noite. E então o solvente foi evaporado e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada

279

em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 107 mg de 3-bromo-5-(1-metil-1,2,3,6-tetraidropiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona. O produto foi dissolvido em 10 ml de dimetilformamida. 81 mg de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 142 mg carbonato de césio e 7 mg de paladio de tetracistrifenilfosfina foram adicionados a isto, seguido por agitação a 140°C durante 2 horas. Após resfriar para temperatura ambiente, água foi adicionado a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 41 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,26 (s, 3H), 2,30 - 2,50 (m, 1H), 2,90 - 2,98 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,31 - 3,40 (m, 1H), 3,85 (t, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 5,79 - 5,85 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,40 - 7,57 (m, 5H), 7,60 (td, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,72 - 7,73 (m, 1H), 7,74 - 7,75 (m, 1H), 7,76 (d, 1H) .

Exemplo 187 .

3-(2-Piridiletenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

280

23 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de acetonitrilo. À mistura foram adicionados 0,2 mg de acetato de paládio, 4,3 mg de tri-o-tolifosfina e 0,04 ml de trietilamina, seguido por agitação a 110°C em atmosfera de nitrogênio durante a noite. À mistura foram adicionados 9,2 mg de 2-vinilpiridina, seguido por agitação a 110°C em atmosfera de nitrogênio durante 5 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 2 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,55 (m, 2H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,64 (dt, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,57 - 8,63 (m, 2H) .

ESI - Massa; 352 [M^+ + H] .

Exemplo 188.

3-(4-Clorofeniltio)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

25 mg de 3-bromo-5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-

diidropiridin- 2-ona foram dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida. À mistura foram adicionados 17 mg de 4-clorotiofenol, 3 mg de hidróxido de sódio e 2 mg de iodeto de cobre, seguido por agitação a 150°C em atmosfera de nitrogênio durante a noite. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em água. Uma amônia aquosa foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 8 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,17 (ddd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,39 - 7,56 (m, 9H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (td, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,52 - 8,54 (m, 1H) .

ESI - Massa; 391 [M^+ + H] .

Exemplo 189.

3-(2-Clorofenil)-5-cicloexil-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

30 mg de 5-bromo-3- (2-clorofenil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona sintetizados de 5-bromo-1-fenil-3-iodo- 1,2-diidropiridin-2-ona e ácido borônico de 2-clorofenil de acordo com o método do Exemplo Referencial 3 foram dissolvidos em 20 ml de tetraidrofurano, seguido

282

adicionando-se 1 mg de cloreto de níquel de [1,3-bis (difenilfosfino)propano] (II). Sob agitação em atmosfera de nitrogênio, 0,1 ml de cloreto de magnésio de cicloexil (2,0 M de solução de éter) foi adicionado em gotas a isto. Após agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante a noite, a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 6 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,15 - 1,47 (m, 5H), 1,53 - 1,93 (m, 5H), 2,33 - 2,37 (m, 1H), 6,99 - 7,34 (m, 3H), 7,36 - 7,60 (m, 8H) .

ESI - Massa; 364 [M^+ + H] .

Exemplo 190.

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

25 mg de carboxilato obtido desprotegendo-se o grupo de éster de 3-metoxicarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona de uma maneira de conversão foram dissolvido em 20 ml de diclorometano. Sob resfriamento com

283

gelo, uma solução de 16 mg de cloreto de oxalila em diclorometano foi adicionada em gotas a isto e uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A solução de reação foi evaporada, e ao resíduo foi adicionado diclorometanol. A solução foi adicionada em gotas em uma solução de 17 mg de o-fenilenodiamina em diclorometano sob resfriamento com gelo. Após aquecimento para temperatura ambiente, a mistura foi agitada em atmosfera de nitrogênio durante a noite. Diclorometano foi evaporado, em seguida adicionando-se metanol e aquecendo sob refluxo durante 5 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada em uma solução aquosa saturada resfriada com gelo de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi refinado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 1,3 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,10 - 7,94 (m, 13H), 8,57 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 9,43 (d, 1H) .

ESI - Massa; 365 [M^+ + H] .

Exemplo 191 .

3-(2-Piridon-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

40 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona e 23 mg de 2-hidroxipiridina foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. 34 mg de carbonato de potássio e 3 mg de iodeto de cobre foram adicionados a isto, seguido por agitação a 140°C durante a noite. Após resfriamento da mistura de reação para a temperatura ambiente, uma amônia aquosa foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sílica NH) sistema clorofórmio / metanol), para produzir 10 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,24 (td, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 6H), 7,73 (td, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H) .

Exemplo 192.

3-Cicloexil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

34 mg de 3-bromo-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de tetraidrofurano, seguido adicionando-se 1 mg de cloreto de níquel de [1,3-bis (difenilfosfino)propano] (II). Sob

285

agitação em atmosfera de nitrogênio, 0,1 ml de cloreto de magnésio de cicloexil (2,0 M de solução de éter) foi adicionado em gotas a isto. A mistura foi agitada em temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio durante 1 hora, seguido por aquecimento sob refluxo durante 72 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, água foi adicionada a isto, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de clorofórmio / metanol), para produzir 5 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,22 - 1,52 (m, 5H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,81 - 1,89 (m, 2H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,53 - 7,55 (m, 6H), 7,71 (td, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H) .

Exemplo 193.

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

53 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)- 1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de etanol contendo 20% de água. 19 mg de hidrocloreto de hidroxilamina e 17 mg de acetato de sódio foram adicionados a isto, seguido por aquecimento sob refluxo durante 24

286

horas. Além disso, 19 mg de hidrocloreto de hidroxilamina e 17 mg de acetato de sódio foram adicionados a isto, seguido por aquecimento sob refluxo durante 36 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi evaporada, e os cristais resultantes foram lavados com água, secados, e 50 mg de composto de amidoxima foram coletados por filtração. 20 mg do produto foi dissolvido em 4 ml de tolueno. 16 mg de anidreto acético foram dissolvidos nisto, seguido por aquecimento sob refluxo durante 96 horas. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com carbonato de potássio sob resfriamento com gelo. Após a extração com acetato de etila, o extrato foi sucessivamente lavado com água e salmoura, e secado em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema hexano / acetato de etila), para produzir 4 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,56 (s, 3H) , 7,18 (ddd, 1H), 7,38 - 7,59 (m, 8H), 7,72 (ddd, 1H), 7,71 (ddd, 1H), 8,08 (ddd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H) .

ESI - Massa; 410 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares ao, ou de acordo com o método para o Exemplo 1.

287

Exemplo 194.

3-(2-Cianofenil)-5-(1-metilpirazol- 4 -il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,01 (s, 3H), 7,46 - 7,56 (m, 8H), 7,62 - 7,68 (m, 3H), 7,78 - 7,81 (m, 2H) .

Exemplo 195.

3-(2-Cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,40 - 7,66 (m, 9H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,30 (d, 1H) .

Exemplo 196.

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

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,36 (s, 3H), 7,42 - 7,56 (m, 8H), 7,63 (dt, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,41 - 8,42 (m, 1H) .

Exemplo 197.

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

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,36 (s, 3H), 7,43 - 7,57 (m, 8H), 7,63 (dt, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,41 - 8,42 (m, 1H) .

Exemplo 198.

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

288

diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 6H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (dt, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,55 (d, 1H) .

Exemplo 199.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirazinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,57 (m, 6H), 7,66 (dt, 1H), 7,75 - 7,81 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,93 (d, 1H) .

Exemplo 200.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHZ, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,69 (s, 3H), 6,67 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 - 7,66 (m, 8H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (d, 1H) .

Exemplo 201.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,31 (d, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 6H), 7,65 (dt, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,77 - 7,80 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,25 (d, 1H) .

Exemplo 202.

289

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(4-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,59 (m, 7H), 7,66 (dt, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 8,31(d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8.74(d, 1H), 9,16 (d,1H) .

Exemplo 203.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil- 5-(5-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,47 - 7,58 (m, 6H), 7,66 (dt, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,78 - 7,81(m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,92 (s, 2H), 9,22 (s, 1H) .

Exemplo 204.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil- 5-(3-piridazinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,56 (m,7H), 7,66 (dt, 1H), 7,77 - 7,83 (m,3H), 8,32 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,15 (dd, 1H) .

Exemplo 205.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(4-piridazinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,48 - 7,61 (m, 7H) , 7,67 (dt, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,40 (dd, 1H) .

Exemplo 206.

290

3-(2-Cianofenil)-5-(6-metoxipiridin- 2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,96 (s, 3H), 6,67 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H) , 7,44 - 7,66 (m, 8H) , 7,77 - 7,81 (m, 2H) , 8,27 (d, 1H) , 8,33 (d,1H) .

Exemplo 207 .

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(tiazol-4-il)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,57 (m, 6H) , 7,66 (ddd, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,76 (s, 1H) .

Exemplo 208.

3-(2-Cianofenil)-5-(3-oxo-1-cicloexen-1-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,12 - 2,19 (m, 2H), 2,46 - 2,50 (m, 2H), 2,65 - 2,69 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,45 - 7,57(m, 6H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,76 - 7,79 (m, 2H), 7,88 (d, 1H) .

Exemplo 209.

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-diidro-1,4-dioxin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,12 - 4,14 (m, 2H), 4,21 - 4,23 (rn, 2H), 7,42 - 7,78 (m, 12H).

Exemplo 210.

3-(2-Cianofenil)-5-(1-naftil)-1-(3-piridil)-,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,41 - 7.67 (m, 9H), 7,55 - 7,83 (rn, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 8,02 (ddd, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,83 (d, 1H) .

ESI-Massa; 400 [M^+ + H]

Exemplo 211.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-naftil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,44 - 7,58 (m, 4H), 7,61 - 7,70 (m, 3H), 7,78 - 7,82 (m, 2H), 7,83 - 7,90 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,95 - 7,96 (m, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H) .

ESI-Massa; 400 [M^+ + H].

Exemplo 212.

3-(2-Cianofenil)-5-(8-quinolinil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,60 - 7.69 (m, 2H), 7,75 - 7,79 (m, 1H) , 7,81 - 7,87 (m, 2H) , 8,03 - 8,10 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,68 - 8,72 (m, 2H), 8,87 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H).

ESI-Massa; 401 [M^+ + H].

Exemplo 213.

3-(2-Cianofenil)-5-(3-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-

diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,45 - 7,51 (m, 1H) , 7,59 (ddd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 8,15 - 8,20 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,39 - 8,41 (m, 1H), 8,53 - 8,56 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,98 - 8,90 (m, 1H) .

ESI-Massa; 351 [M^+ + H] .

Exemplo 214.

5-[(1-Benzenosulfonil)indol-2-il]-3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,70 (d, 1H), 7,23 - 7,43 (m, 4H), 7,45 - 7,56 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,68 (td, 2H), 7,78 (td, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,02 (ddd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H).

ESI-Massa; 529 [M^+ + H] .

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

Exemplo 215.

1-(4-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,86 (brs, 2H), 6,76 (td, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,28 (td, 2H), 7,44 (dt, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H) .

Exemplo 216.

5-(3-Aminopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,05 (br s, 2H), 7,07 - 7,08 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,51 - 7,53 (m, 4H), 7,62 (ddd, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 1H), 7,79 - 7,82 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,15 (dd, 1H) .

Exemplo 217.

5-(5-Aminopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,77 (brs, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,39 - 7,59 (m, 7H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,22 (d, 1H) .

Exemplo 218.

1-(3-Aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,85 (brs, 2H), 6,76 (ddd, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,86 (ddd, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,63 (dt, 1H), 7,71 - 7,78 (m, 2H), 8,69 - 8,71 (m, 3H), 8,75 (d, 1H) .

Exemplo 219.

3-(2-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,23 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,66 (m,

5H), 7,88 (ddd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 220.

3-(3-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,70 (br s, 2H), 6,68 - 6,72 (m, 1H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 7,42 - 7,56 (m, 5H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 2H), 8,22 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 221.

3-(4-Aminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,77 (br s, 2H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,42 - 7,60 (m, 6H), 7,64 - 7,75 (m, 3H), 8,15 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 222.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,21 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 (td, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,78 (td, 2H), 8,29 (s, 2H), 8,59 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 379 $[M^+ + H]$

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o

Exemplo 3.

Exemplo 223

3-Benzenosulfonilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 2H), 7,44 - 7,60 (m, 7H), 7,76 (dt, 1H), 7,92 - 7,95 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,56 - 8,58 (m, 1H) .

Exemplo 224.

3-(2-Cianofenil)-5-benzenosulfonilamino-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,26 - 7,27 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,41 - 7,65 (m, 10H), 7,70 - 7,73 (m, 1H), 7,83 - 7,86 (m, 2H) .

Exemplo 225.

3-(2-Cianofenil)-5-[(3-metilsulfonilaminopiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,40 (s, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 4H), 7,50 - 7,54 (m, 4H), 7,64 - 7,66 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,77 (dd, 1H) .

Exemplo 226.

3-(2-Metilsulfonilamino)fenil-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,96 (s, 3H), 7,25 (ddd, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,43 - 7,63 (m, 9H), 7,76 (ddd, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 227.

3-[4-(Metanosulfonilamino)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,01 (s, 3H), 6,57 (br s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 7,45 - 7,61 (m, 6H), 7,77 (ddd, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 228.

3-(3-Metilsulfonilamino)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,92 (s, 3H), 6,98 (br s, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,36 - 7,61 (m, 8H), 7,69 - 7,78 (m, 2H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 10.

Exemplo 229.

5-(6-Acetilaminopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

297

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,22 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,44 - 7,80 (m, 10H), 7,85 (d, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (d, 1H) .

Exemplo 230.

3-(2-Acetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 1,96 (s, 3H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,30 (ddd, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 4H), 7,72 (d, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,16 (br s, 1H) .

Exemplo 231.

3-(2-Diacetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,28 (s, 6H), 7,18 (ddd, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,42 - 7,60 (m, 9H), 7,71 (ddd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,54 - 8,58 (m, 1H) .

Exemplo 232.

3-(3-Acetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,11 (s, 3H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,56 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 3H), 7,83 - 7,87 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 233.

3-(4-Acetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,15 (s, 3H), 7,21 (ddd, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,44 - 7,57 (m, 8H), 7,59 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,21 (s, 2H), 8,59 - 8,62 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 12.

Exemplo 234.

3-(4-Dimetilaminofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,00 (s, 6H), 6,75 - 6,80 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,14 - 8,17 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 15.

Exemplo 235.

5-(6-Aminocarbonilpiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,60 (m, 6H), 7,64 (dt, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 2H), 8,14 - 8,17 (m, 2H), 8,52 (d, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 16, Rota 1.

Exemplo 236.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-cianopiridin- 6-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,57 (m, 6H), 7,60 (dd, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 3H), 7,89 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,41 (d, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 18.

Exemplo 237.

3-(3-Hidroxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6,74 - 6,78 (m, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 3H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,47 - 7,61 (m, 5H), 7,83 (ddd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,57 - 8,62 (m, 1H), 9,43 (br s, 1H) .

Exemplo 238.

3-(4-Hidroxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

300

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6,79 - 6,84 (m, 2H), 7,28 (ddd, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 5H), 7,61 - 7,66 (m, 2H), 7,82 (ddd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H), 9,57 (br s, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos mesmos métodos como no Exemplo 19.

Exemplo 239.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,34 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 4,10 (t, H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 2), 7,21 (ddd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61) (m, 1H) .

Exemplo 240.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-piperidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,39 - 1,48 (m, 2H), 1,56 - 1,64 (m, 4H), 2,46 - 2,56 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 241.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-pirrolidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-

1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,76 - 1,86 (m, 4H), 2,57 - 2,70 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,03 (ddd, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 242.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-diidropropilaminoetoxifenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,03 (d, 12H), 2,83 (t, 2H), 3,04 (heptet, 2H), 3,92 (t, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 8,29 - 8,32 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 243.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,96 (tt, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 7,00 (ddd, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 244.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-piperidinopropoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

302

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,37 - 1,50 (m, 2H), 1,53 - 1,64 (m, 4H), 1,97 (tt, 2H), 2,30 - 2,45 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 245.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-morfilinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,48 - 2,65 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 3,68 - 3,80 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 1H), 7,06 - 7,13 (m, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 7,78 (dd, 2H), 8,28 - 8,33 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 246.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-dietilaminoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,07 (t, 6H), 2,64 (q, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 7,01 (ddd, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,31 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 247.

3-(3-Dimetilaminoetoxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,34 (s, 6H), 2,74 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,92 - 6,98 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 6H), 7,57 - 7,62 (m, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,59 - 8,63 (m, 1H) .

Exemplo 248.

3-(4-Dimetilaminoetoxifenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,35 (s, 6H), 2,76 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,95 - 7,00 (m, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 5H), 7,59 (ddd, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H), 8,17 - 8,20 (m, 2H), 8,59 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 249.

3-(2-Cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutóxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,38 - 1,46 (m, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 4H), 1,62 - 1,71 (m, 2H), 1,75 - 1,83 (m, 2H), 2,30 - 2,43 (m, 6H), 4,01 (t, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,03 - 7,08 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 29.

Exemplo 250.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-(pirrolidinometilfenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,74 - 1,84 (m, 4H), 2,48 - 2,58 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H). .

Exemplo 251.

1-[3-(4-Acetilpiperazinometil)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,07 (s, 3H), 2,45 (dd, 4H), 3,45 (dd, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,63 (dd, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,40 - 7,54 (m, 5H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 32.

Exemplo 252.

3-(2-Cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,61 - 7,82 (m, 7H), 8,31 (dd, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,60 - 8,63 (m, 1H) .

Exemplo 253.

1-Fenil-3-(2-pirazinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 5H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 9,14 (d, 1H), 9,87 (d, 1H) .

Exemplo 254.

1-Fenil-3-(2-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 (ddd, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H) .

Exemplo 255.

1-Fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 6H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,59 - 8,61 (m, 1H), 9,29 (d, 1H) .

Exemplo 256.

1-Fenil-3-(4-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 5H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 8,53 (d, 1H),

8,60 - 8,62 (m, 1H), 8,73 - 8,77 (m, 2H), 9,27 (dd, 1H), 9,40 (d, 1H) .

Exemplo 257.

1-Fenil-3-(5-pirimidinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 7H), 7,77 (dt, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,63 (ddd, 1H), 9,21 (d, 1H), 9,22 (s, 1H) .

Exemplo 258.

1-Fenil-3-(3-piridazinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 6H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,14 (dd, 1H), 9,34 (d, 1H) .

Exemplo 259.

1-Fenil-3-(4-piridazinil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,47 - 7,62 (m, 6H), 7,78 (dt, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,63 - 8,65 (m, 1H), 9,23 (dd, 1H), 9,62 (dd, 1H) .

Exemplo 260.

3-(6-Metoxipiridin-2-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

307

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,07 (s, 3H), 6,73 (dd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 5H), 7,62 - 7,70 (m, 2H), 7,78 (ddd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,66 (ddd, 1H), 9,21 (d, 1H) .

Exemplo 261.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,18 (t, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 7,65 (dt, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 8,72 - 8,85 (m, 5H), 8,82 (dd, 1H) .

Exemplo 262.

3-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,16 (t, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 2H), 7,48 - 7,57 (m, 5H), 8,19 - 8,23 (m, 2H), 8,69 - 8,76 (m, 3H) .

Exemplo 263.

3-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,19 (t, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 1H), 7,94 (ddd, 1H), 8,17 (ddd, 1H), 8,70 - 8,80 (m, 7H) .

Exemplo 264.

3-(2-Cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,17 (t, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 6H), 8,14 (dd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,85 (d, 1H) .

Exemplo 265.

3-(2-Cianopiridin-3-il)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 (t, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,97 (ddd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,71 - 8,76 (m, 4H), 8,78 (d, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H) .

Exemplo 266.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 (t, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 5H), 7,98 (ddd, 1H), 8,36 (ddd, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,73 - 8,77 (m, 3H) .

Exemplo 267.

1-Fenil-5-(2-piridil)- 3-(tiazol-4-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 5H), 7,64 (td, 1H), 7,79 (dt, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,64 - 8,66 (m, 2H), 8,85 (d, 1H) .

Exemplo 268.

3-(3-Oxo-1-cicloexen-1-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-

309

diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,09 - 2,16 (m, 2H), 2,48 - 2,51 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 6,53 (t, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 6H), 7,75 (dt, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H) .

Exemplo 269.

3-(5,6-Diidro-1,4-dioxin-2-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,18 - 4,20 (m, 2H), 4,30 - 4,32 (m, 2H), 7,19 (ddd, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,63 (td, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H) .

Exemplo 270.

3-(2-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)- 1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,40 - 7,61 (m, 9H), 7,68 (ddd, 1H), 7,74 (ddd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,22 - 8,25 (m, 2H), 8,60 - 8,63 (m, 1H) .

Exemplo 271.

3- (4-Bifenil) -1-fenil -5- (2-piridil) -1,2-diidropiridin-2-ona

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 6H), 7,60 - 7,79 (m, 7H), 7,90 - 7,95 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 272.

3- (2-Acetilfenil) -5- (2-piridil) -1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,59 (s, 3H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,40 - 7,60 (m, 8H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 273.

3-(3-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil) -1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,46 - 7,64 (m, 7H), 7,76 (ddd, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H) .

Exemplo 274.

1-Fenil-3-(4-piridil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,46 - 7,62 (m, 6H), 7,73 - 7,81 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H), 8,66 (dd, 2H) .

Exemplo 275.

3-(4-Nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 5H), 7,60 (ddd, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 8,01 -

8,06 (m, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 3H), 8,38 (d, 1H), 8,61 - 8,65 (m, 1H) .

Exemplo 276.

1-(3-Benziloxifenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 5,10 (s, 2H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 7,60 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 3H), 8,29 - 8,32 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 277.

1-(3-Acetilfenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,66 (s, 3H), 7,24 (ddd, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 3H), 7,74 - 7,81 (m, 4H), 8,07 (ddd, 1H), 8,11 (ddd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H) .

Exemplo 278.

3-[4- (terc-Butilaminosulfonil) fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2- ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,26 (s, 9H), 4,46 (s, 1H), 7,24 (ddd, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 5H), 7,58 - 7,61 (m, 1H), 7,76 (ddd, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 4H), 8,26 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 279.

3-(1-Naftil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)- 1,2-

312

diidropiridin- 2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 (dd, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,51 - 7,61 (m, 3H), 7,71 (td, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,87 - 7,90 (m, 2H), 7,96 - 7,99 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,84 (d, 1H) .

ESI-Massa; 376 [M^+ + H] .

Exemplo 280.

3-(1-Naftil)- 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,19 (ddd, 1H), 7,38 - 7,59 (m, 9H), 7,71 (td, 2H), 7,84 - 7,89 (m, 3H), 8,18 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 375 [M^+ + H].

Exemplo 281.

3-(1-Quinolinil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,38 - 7,56 (m, 3H), 7,84 - 7,58 (m, 3H), 7,86 - 8,01 (m, 3H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 8,30 - 8,36 (m, 2H), 8,56 - 8,62 (m, 1H), 8,66 - 8,70 (m, 1H), 8,91 - 8,97 (m, 1H).

ESI-Massa; 377 [M^+ + H]

Exemplo 282.

3-(8-Quinolinil)- 5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

313

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,18 (dd, 1H), 7,39 - 7,5 (m, 4H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H) .

ESI-Massa; 376 [M^+ + H] .

Exemplo 283.

3-(2-Naftil)-5-(2-piridil)- 1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 3H), 7,64 (dt, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,85 - 7,91 (m, 4H), 7,97 (ddd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,64 (ddd, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,81 (d, 1H) .

ESI-Massa; 376 [M^+ + H].

Exemplo 284.

3-(2-Naftil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 (dd, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 4H), 7,53 - 7,56 (m, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 2H), 7,92 (td, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,61 - 8,64 (m, 1H) .

Exemplo 285.

3-(2-Pirrolidinopiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,00 - 2,04 (m, 4H), 3,50 (t, 4H), 7,74 - 7,78 (m, 9H), 8,03 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,57 - 8,60 (m, 2H) .

ESI-Massa; 396 $[M^+ + H]$.

Exemplo 286.

3-(2-Formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 6H), 7,73 (d, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H), 10,00 (s, 1H) .

ESI-Massa; 359 $[M^+ + H]$.

Exemplo 287.

3-(2-Cloropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,24 (ddd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 3H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,76 (td, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H), 8,75 (d, 1H) .

ESI-Massa; 360 $[M^+ + H]$.

Exemplo 288.

3-(2-Fluoropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,99 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H), 7,76 (tdd, 1H),

315

8,25 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,37 (td, 1H), 8,57 - 8,58 (m, 1H), 8,63 (dt, 1H) .

Exemplo 289.

3-(2-Etiltiopiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,39 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 6H), 7,75 (td, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 8,78 (d, 1H) .

ESI-Massa; 386 $[M^+ + H]$.

Exemplo 290.

3-(2-Cianofenil)- 5-(2-piridil)- 1-(2-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona .

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 (ddd, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 2H), 7,62 - 7,67 (m, 3H), 7,76 (td, 1H), 7,81 (td, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 400 $[M^+ + H]$.

Exemplo 291.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1- (2-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 6H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,57 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 400 $[M^+ + H]$.

316

Exemplo 292.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)- 1-(8-quinolinil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,18 (ddd, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,61 (td, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,72 (td, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 - 8,57 (m, 1H), 8,95 (dd, 1H) .

Exemplo 293.

3-(1-Benzenosulfonilindol- 2-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,95 (d, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 3H), 7,42 (dt, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 4H), 7,60 (dt, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 3H), 8,07 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H) .

Exemplo 294.

3-(2-Cianopiridin-3-il)- 5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,94 - 7,97 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H) .

ESI-Massa; 352 [M^+ + H] .

317

Exemplo 295.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirrol-3-il)- 1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,46 - 6,50 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,23 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,72 (brs, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares, ou de acordo com, o método para o Exemplo 162.

Exemplo 296.

3-(2-Cianofenil)-5-(3-nitropiridin-2-il)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,43 - 7,54 (m, 7H), 7,62 - 7,67 (m, 2H), 7,73 - 7,76 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H) .

Exemplo 297.

3-(2-Cianofenil)-5-[2-(2,6-dimetilpirrol- 1-il)piridin-6-il]-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,17 (s, 6H), 5,91 (s, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 6H), 7,61 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 7,88 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,40 (d, 1H) .

Exemplo 298.

5-(2-Aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-

318

diidropiridin- 2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,44 (brs, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 7H), 7,63 (dt, 1H), 7,76 - 7,78 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,26 (d, 1H) .

Exemplo 299.

3-(2-Cianofenil)-5-(5-nitropiridin- 2-il)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,47 - 7,59 (m, 6H), 7,67 (dt, 1H), 7,75 - 7,82 (m, 3H), 8,35 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,39 (dd, 1H).

Exemplo 300.

5-(6-Bromopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,39 (dd, 1H), 7,45 - 7,67 (m, 9H), 7,78 - 7,80 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

Exemplo 301.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,46 - 7,58 (m, 6H), 7,63 - 7,68 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 7,97 (ddd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 - 8,84 (m, 1H).

Exemplo 302.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-morfolinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-

diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,55 (t, 4H), 3,83 (t, 4H), 6,57 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,43 - 7,66 (m, 8H), 7,77 - 7,80 (m,2H), 8,18 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

Exemplo 303.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-metoxicarbonilpiridin-6-il)-1-fenila-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,99 (s, 3H), 7,44 - 7,57 (m, 6H), 7,65 (dt, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 3H), 7,91 (t, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

O seguinte composto foi sintetizado pelo método similar a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 164.

Exemplo 304.

5-[4-(terc-Butilaminosulfonil)fenil]-3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,25 (s, 9H), 4,72 (br s, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,60 - 7,71 (m, 4H), 7,73 - 7,83 (m, 2H), 7,93 - 8,02 (m, 4H), 8,73 (dd, 1H), 8,79 (d,1H).

O seguinte composto foi sintetizado pelo método similar a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 167.

Exemplo 305.

3-(2-Cianofenil-1-(metil-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

320

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,12 (s, 3H), 7,28 (ddd, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 8H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (ddd, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 8,66 - 8,70 (m,1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 168.

Exemplo 306.

1-Fenil-3-[N-(N'-feniltioureilenil)]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,37 - 7,54 (m, 7H), 7,70 (d, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,92 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,55 - 8,59 (m, 1H), 9,33 (br s, 1H), 10,03 (d, 1H).

Exemplo 307.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-[N-(N'-fenilureilenil)]-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 6,95 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,41 - 7,61 (m, 8H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,56 - 8,66 (m, 1H), 9,02 - 9,10 (m, 1H).

Exemplo 308.

3-{4[N-(N'-butilureilenil)fenil]}-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 0,90 (d, 3H), 1,32 (tt, 2H), 1,42 (tt, 2H), 3,09 (dt, 2H), 6,16 (br t, 1H), 7,29

321

(dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,47 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 4H), 7,69 (d, 2H), 7,82 (ddd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,58 - 8,61 (m,1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 169.

Exemplo 309.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(2-piridincarbonil)amino-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,42 - 7,54 (m, 7H), 7,63 (ddd, 1H), 7,74 - 7,79 (m, 3H), 7,92 (ddd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m,1H), 9,80 (br s, 1H).

Exemplo 310.

1-Fenil-3-[2-(1-pirrolidino)acetilamino]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,78 - 1,86 (m, 4H), 2,66 - 2,74 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 7,20 (ddd, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (ddd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,54 - 8,58 (m, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,15 (br s, 1H).

Exemplo 311.

1-Fenil-3-{3-[1-(4-fenilpiperadino)]propionilamino}-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,66 (t, 2H), 2,69 - 2,76 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 4H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 7,18 (ddd, 1H), 7,22 - 7,29 (m,

322

2H), 7,40 - 7,53 (m, 5H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,53 - 8,57 (m, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,56 (br s, 1H).

Exemplo 312.

3-(3-pirrolidinopropionil)amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,80 - 1,88 (m, 4H), 2,58 - 2,67 (m, 6H), 2,86 (t, 2H), 7,17 (ddd, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,73 (ddd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,53 - 8,57 (m, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,91 (br s, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 170.

Exemplo 313.

5-Benzilamino-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,15 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 8H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,59 (ddd, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 2H) .

Exemplo 314.

3-Dibenzilamino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-1-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,52 (s, 4H), 7,12 (ddd, 1H), 7,16 - 7,33 (m, 10H), 7,37 - 7,54 (m, 7H), 7,63 (ddd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,50 - 8,54 (m, 1H) .

323

Exemplo 315.

3-(2-Cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

52 mg de 1-(3-benziloxifenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona e 20 mg de 5% de paládio-carbono foram adicionadas a 3 ml de metanol, seguido por agitação em temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio durante a noite. Após as substâncias insolúveis resultantes serem filtradas, o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de acetato de etila/hexano), para produzir 26 mg do composto de título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,76 (dd, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,44 (ddd, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 8,25 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H) .

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 171.

Exemplo 316.

1-Benziloximetil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,76 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 5H), 7,47 (ddd, 1H),

7,57 (d, 1H), 7,64 - 7,80 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,60 - 8,64 (m, 1H).

Exemplo 317.

3-(2-Cianofenil)-1-ciclopentilmetil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 2H), 2,53 (ddd, 1H), 4,10 (d, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,71 - 7,79 (m, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 5,59 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 318.

1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,22 - 1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 2,14 - 2,27 (m, 1H), 2,61 - 2,76 (m, 2H), 3,90 - 4,25 (m, 4H), 7,22 (ddd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,73 (ddd, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 319.

1-(1-Benziloxicarbonilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,25 - 1,38 (m, 2H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 2,70 - 2,86 (m, 2H), 3,92 - 4,08 (m, 2H), 4,15 - 4,32 (m, 2H), 5,12 (s, 2H),

325

7,22 (ddd, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 5H), 7,46 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 174.

Exemplo 320.

3-(pirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,33 (t, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 6H), 7,74 (td, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,12 (D, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 314 [M^+ + H].

Exemplo 321.

3-(2-Cianofenilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,06 (ddd, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,41 - 7,65 (m, 9H), 7,71 (td, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 365 [M^+ + H).

Exemplo 322.

3-(2-Piridilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,80 - 6,86 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,44 - 7,58 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (td, 1H),

7,87 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

ESI-Massa; 341 [M^+ + H].

Exemplo 323.

3-(1-Isoquinolilamino)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,15 - 7,24 (m, 3H), 7,46 - 7,59 (m, 5H), 7,66 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,80 (td, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,60 (d, 1H).

ESI-Massa; 391 [M^+ + H].

Exemplo 324.

3-(1-Indazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridim-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,52 (dt, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,31 (td, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 7H), 7,75 (td, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H).

ESI-Massa; 365 [M^+ + H].

Exemplo 325.

3-(9-Carbazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$,); δ (ppm) 7,22 - 7,29 (m, 4H), 7,35 - 7,63 (m, 9H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 8,12 (dd, 2H), 8,43 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

327

Exemplo 326.

3-(Indol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,68 (d, 1H), 7,17 (td, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 7H), 7,62 (d, 1H), 7,66 (d, 1H0, 7,74 (td, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,61 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 364 [M^+ + H].

Exemplo 327.

3-(2-Metil-5-fenilpirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona.

25 mg de 3-amino-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidas em 10 ml de tolueno. À mistura foram adicionados 20 mg de 1-fenil-1,4-pentandiona e 0,2 mg de p-toluenessulfonato (hidrato), seguido por aquecimento sob refluxo durante 1 hora. Após o resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi derramada dentro de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, em seguida extraiu-se com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano/acetato de etila), para produzir 12 mg do composto de título.

328

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,26 (s, 3H), 6,10 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,21 (tt, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 3H), 7,39 - 7,54 (m, 5H), 7,66 (td, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,53 (ddd, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 327.

Exemplo 328.

3-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,16 (s, 6H), 5,92 (s, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 6H), 7,75 (td, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

Exemplo 329.

3-(2-Cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

O composto de intitulado (382 mg) foi obtido hidrogenando-se cataliticamente 590 mg de 1-[1-(benziloxicarbonil)-piperidin-4-il]metil- 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona, utilizando-se de uma maneira convencional empregando 10% de paládio-carbono.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,22 - 1,34 (m, 2H), 1,62 - 1,77 (m, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45

329

(ddd, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

O seguinte composto foi sintetizado pelo método similar a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 329.

Exemplo 330.

3-(2-Cianofenil)-1-[3-(4-piperidiloxi)fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 2,69 - 2,77 (m, 2H), 3,08 - 3,17 (m, 2H), 4,39 - 4,46 (m, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,72 - 7,81 (m, 3H), 8,29 - 8,32 (m, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 331.

1-(1-Benzoilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

30 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio. Sob esfriamento em gelo, 0,04 ml de trietilamina e 19 mg de cloreto de benzoíla foram adicionados também, seguido por agitação em temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi diluída com clorofórmio, e lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e salmoura. A camada orgânica foi secada por sulfato de magnésio, e então

evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/hexano), para produzir 25 mg do composto de título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,22 - 1,52 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 1H), 1,80 - 1,98 (m, 1H), 2,28 - 2,41 (m, 1H), 2,70 - 2,86 (m, 1H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 3,70 - 3,88 (m, 1H), 3,90 - 4,23 (m, 2H), 4,65 - 4,87 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 5H), 7,46 (dd, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,79 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 331.

Exemplo 332.

1- (1-Acetilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,22 - 1,38 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,20 - 2,35 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Exemplo 333.

1-[3-(N-acetilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-

331

(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,77 - 2,02 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 1H), 3,59 - 3,72 (m, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 1H), 4,57 - 4,62 (m, 1H), 7,01 (ddd, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,22 (ddd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 334.

1-[3-(N-benzoilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,75 - 2,13 (m, 4H), 3,30 - 3,47 (m, 1H), 3,58 - 3,72 (m, 1H), 3,75 - 3,87 (m, 1H), 3,88 - 4,03 (m, 1H), 4,56 - 4,68 (m, 1H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 7,07 - 7,13 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 7H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 335.

1-(1-Benzenossulfonilpiperidin-4-il)metil-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

30 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio. Sob esfriamento em gelo, 0,04 ml de trietilamina e 23 mg de cloreto de benzenossulfonila foram adicionados a esses, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A solução de reação foi diluída

com clorofórmio, e lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, e então evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila/hexano), para produzir 30 mg do composto de título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,41 - 1,60 (m, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 2H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,20 - 2,31 (m, 2H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,98 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 6H), 7,70 - 7,79 (m, 4H), 8,15 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com o método para o Exemplo 335.

Exemplo 336.

3-(2-Cianofenil)-1-(1-metilsulfonilpiperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,43 - 1,56 (m, 2H), 1,83 - 1,92 (m, 2H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 4,03 (d, 2H), 7,20 - 7,26 (m, 1H). 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,59 - 8,64 (m, 1H).

Exemplo 337.

1-[3-(1-Benzenossulfonilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-

333

cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,90 - 2,10 (m, 4H), 3,10 - 3,23 (m, 4H), 4,38 - 4,45 (m, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,52 - 7,66 (m, 5H), 7,72 - 7,80 (m, 5H), 8,25 - 8,28 (m, 2H), 8,57 - 8,60 (m, 1H).

Exemplo 338.

3-(2-Cianofenil)-1-[3-(1-metanossulfonilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,98 - 2,10 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 3,30 - 3,41 (m, 4H), 4,56 - 4,62 (m, 1H), 6,98 - 7,02 (m, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 7,23 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 339.

3-(2-Cianofenil)-1-(1-benzilpiperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

80 mg de 3-(2-cianofenil)-1-(piperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 2 ml de clorofórmio. À mistura foram adicionados 73 mg de benzaldeído, 97 mg de boroidreto de sódio de triacetóxi e 41 mg de ácido acético, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 4 horas. A solução de reação foi diluída com clorofórmio, e lavada com uma solução aquosa saturada

de carbonato de hidrogênio de sódio e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. Então a mistura foi evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel NH (sistema de hexano/acetato de etila), para produzir 80 mg do composto de título.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,44 (ddd, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 3H), 2,37 - 2,93 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,45 (ddd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 3H), 8,16 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com o método para o Exemplo 339.

Exemplo 340.

1-(2-Cianofenil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)metil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 2H), 1,88 - 2,05 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 4,01 (d, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,59 - 8,63 (m, 1H) .

Exemplo 341.

1-[3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-

(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 2,23 - 2,37 (m, 5H), 2,60 - 2,73 (m, 2H), 4,33 - 4,42 (m, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 1H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,72 - 7,82 (m, 3H), 8,28 - 8,33 (m, 2H), 8,58 - 8,62 (m, 1H).

Exemplo 342.

1-[3-(N-benzilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H), 2,58 - 2,76 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 1H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,08 (m, 2H), 7,21 (ddd, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,60 (ddd, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 3H), 8,30 (s, 2H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Exemplo 343.

3-(4-Sulfamoilfenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

80 mg de 3-[4-(terc-butilaminosulfonil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de ácido trifluoroacético, seguido por aquecimento sob refluxo durante 1 hora. Foi deixado resfriar para a temperatura ambiente, e então a mistura de

reação foi diluída com acetato de etila/tetraidrofurano, e lavada com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, então evaporada. Os cristais brutos resultantes foram lavados com acetato de etila, para produzir 60 mg da composto de título.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6); δ (ppm) 7,31 (ddd, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 5H), 7,82 - 7,90 (m, 3H), 7,97 - 8,02 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,59 - 8,62 (m, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método para o Exemplo 181.

Exemplo 344.

3-Cicloexilaminocarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,12 - 2,10 (m, 10H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 7,23 (ddd, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 4H), 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,79 (td, 1H), 8,55 - 8,56 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 9,64 (d, 1H). Massa-ESI; 374 (M^+ + H).

Exemplo 345.

3-(2-Cianofenil)-5-(1-adamantilaminocarbonil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

337

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,77 - 1,56 (m, 7H), 1,97 - 2,15 (m, 8H), 5,63 (s, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 6H), 7,63 (td, 1H), 7,74 - 7,78 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Exemplo 346.

3-(1-Adamantilaminocarbonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,50 - 1,72 (m, 12H), 1,99 - 2,15 (m, 3H), 7,21 - 7,29 (m, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,60 (m, 4H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

Exemplo 347.

3-{1-[4-(2-Cianofenil)piperadino]carbonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 3,12 - 3,31 (m, 4H), 3,59 - 3,79 (m, 4H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,27 - 7,62 (m, 8H), 7,75 (td, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 462 [M^+ + H].

Exemplo 348.

3-[(2-fenilidrazino)carbonil]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,53 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 3H), 7,62 - 7,47 (m, 5H), 7,71 - 7,77 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,56 - 8,57 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 11,23 (d, 1H).

ESI-Massa; 383 [M^+ + H].

Exemplo 349.

3-Fenilaminocarbonil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,06 - 7,17 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,46 - 7,62 (m, 5H), 7,73 - 7,83 (m, 4H), 8,58 (ddd, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,29 (d, 1H), 11,86 (brs, 1H).

Exemplo 350.

(350A) 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfinil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

(350B) 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfonil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona.

38 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorofeniltio)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano. Sob resfriamento com gelo, 15,4 mg de ácido m-cloroperbenzóico foram adicionados também, seguido por agitação na mesma temperatura durante uma hora. Além disso, 10 mg de ácido m-cloroperbenzóico foram também adicionados, seguido por agitação durante 2 horas sob resfriamento com gelo. Então, a mistura foi diluída com 30 ml de acetato de etila, e lavada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi

purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano/acetato de etila), para produzir 9 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfinil)-1-(3-piridil) -1.2-diidropiridin-2-ona e 6 mg de 3-(2-clorofenil)-5-(4-clorobenzenossulfonil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona como os compostos de títulos.

(350A)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,27 - 7,33 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 3H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,70 - 8,76 (m, 2H).

ESI-Massa; 441 [M^+ + H].

(350B)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,56 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (dd, 1H).

ESI-Massa; 457 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com o método para o Exemplo 182.

Exemplo 351.

3-(2-Cianofenil)-5-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

340

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,45 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 7H), 7,57 (td, 2H), 7,62 (ddd, 1H), 7,68 (ddd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,27 (d, 1H).

ESI-Massa; 403 [M^+ + H].

Exemplo 352.

3-(2-Cianofenil)-5-(4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,50 (brs, 1,5H), 2,63 (brs, 1,5H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 7H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H), 8,24 (d, 1H).

ESI-Massa; 403 [M^+ + H].

Exemplo 353.

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,39 - 7,49 (m, 6H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,74 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

ESI-Massa; 457 [M^+ + H].

Exemplo 354.

3-(5,6-Dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,27 (ddd, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 6H), 7,82 (td, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 2 H), 8,59 (d, 1H), 8,60 (dt, 1H), 9,38 (d, 1H), 12,15 (s, 1H).

341

ESI-Massa; 433 [M^+ + H].

Exemplo 355.

3-(6-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,50 - 7,63 (m, 6H), 7,78 - 7,88 (m, 3H), 8,58 (dd, 1H), 8,61 (ddd, 1H), 9,40 (d, 1H).

ESI-Massa; 399 [M^+ + H].

Exemplo 356.

3-[1-(Piridin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,10 - 7,13 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,31 - 7,46 (m, 8H), 7,69 (dt, 1H), 7,77 (td, 1H), 7,91 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H), 8,73 - 8,75 (m, 2H) .

ESI-Massa; 442 [M^+ + H].

Exemplo 357

3-[1-(1-Benzilpiperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,01 - 2,20 (m, 4H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 3,02 - 3,07 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 4H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,74 (td, 1H),

342

7,77 - 7,84 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,58 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 538 [M^+ + H].

Exemplo 358

3-(2-Cianofenil)-5-(5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]quinolin-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,30 (qu, 2H), 3,02 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 7H), 7,65 (td, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,22 (d, 1H).

ESI-Massa; 429 [M^+ + H]

Exemplo 359

3-(5,6-Dihidro-4H-imidazo[4,5,1-i,j]quinolin-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,20 (qu, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 7,44 - 7,58 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (dt, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,57 (ddd, 1H), 8,70 (d, 1H).

ESI-Massa; 405 [M^+ + H]

Exemplo 360

3-(1-Fenilbenzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

343

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,05 - 7,21 (m, 3H), 7,25 - 7,45 (m, 6H), 7,47 - 7,65 (m, 7H), 8,10 (d, 1H), 8,54 - 8,59 (m, 1H), 8,85 - 8,95 (m, 1H), 9,22 (d, 1H).

ESI-Massa; 441 [M^+ + H] .

Exemplo 361

3-(2-Clorofenil)-5-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 6,92 (td, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 4H), 7,11 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,24 (d, 1H).

ESI-Massa; 432 [M^+ + H].

Exemplo 362

3-(2-Cianofenil)-5-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,04 - 7,09 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,44 - 7,60 (m, 5H), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,74 - 7,78 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 - 7,96 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

ESI-Massa; 390 [M^+ + H].

Exemplo 363.

3-(6-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

344

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,50 (s, 3H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,45 - 7,69 (m, 7H), 7,81 (td, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1h), 9,40 (d, 1H), 11,95 - 12,07 (m, 1H).

ESI-Massa; 379 [M^+ + H].

Exemplo 364.

3-(5-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 2,49 (s, 3H), 7,12 (t, 1H), 7,24 - 7,27 (m, 1H), 7,31 - 7,72 (m, 7H), 7,80 (td, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H), 9,40 (d, 1H), 11,94 - 12,07 (m, 1H).

ESI-Massa; 379 [M^+ + H].

Exemplo 365.

3-(2-Cianofenil)-5-[1-(1-benzilpiperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 1,92 (dd, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,75 (ddd, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,58 (tt, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 7H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,52 - 7,56 (m, 4H), 7,65 (td, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 3H), 8,01 (d, 1H).

ESI-Massa; 562 [M^+ + H].

Exemplo 366.

3-(2-Cianofenil)-5-(5-metóxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

345

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 3,83 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,24 - 7,47 (m, 8H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (dt, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

ESI-Massa; 419 [M^+ + H].

Exemplo 367.

3-(1H-Imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,19 - 7,28 (m, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 4H), 7,69 - 7,90 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,16 - 8,22 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,58 - 8,62 (m, 1H), 9,44 (d, 1H), 12,20 (brs, 1H).

ESI-Massa; 366 [M^+ + H].

Exemplo 368.

3-(2-Cianofenil)-5-[1-(piridin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,29 - 7,34 (m, 4H), 7,35 - 7,51 (m, 8H), 7,59 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,84 (dt, 1H), 8,91 (dd, 2H).

ESI-Massa; 466 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método do Exemplo 183.

Exemplo 369.

346

3-(2-Clorofenil)-5-(5-trifluorometilbenzotiazol-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,47 - 7,58 (m, 7H), 7,61 (ddd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,21 - 8,23 (m, 1H), 8,39 (d, 1H).

ESI-Massa; 483 [M^+ + H].

Exemplo 370.

3-(5-Trifluorometilbenzotiazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 6H), 7,81 - 7,87 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,50 (d, 1H).

ESI-Massa; 450 [M^+ + H].

Exemplo 371.

3-(2-Benzotiazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 6H), 7,84 (t, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,60 - 8,63 (m, 2H), 9,48 - 9,52 (m, 1H).

ESI-Massa; 382 [M^+ + H].

Exemplo 372.

5-(2-Benzotiazolil)-3-[2-(2-benzotiazolil)fenil]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

347

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 4H), 7,37 (td, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,46 - 7,52 (m, 4H), 7,80 (ddt, 2H), 7,90 (ddt, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

ESI-Massa; 514 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método do Exemplo 184.

Exemplo 373.

5-(2-Benzoxazolil)-3-[2-(2-benzoxazolil)fenil]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,22 - 7,42 (m, 7H), 7,44 - 7,73 (m, 9H), 8,26 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

ESI-Massa; 482 [M^+ + H].

Exemplo 374.

3-(2-Benzoxazolil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,48 - 7,50 (m, 3H), 7,54 - 7,58 (m, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 8,55 - 8,60 (m, 2H), 9,03 (d, 1H).

ESI-Massa; 366 [M^+ + H].

Exemplo 375.

3-(2-Clorofenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-fenil-1,2-

dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,52 - 7,57 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

ESI-Massa; 433 [M^+ + H].

Exemplo 376.

3-(5-Clorobenzoxazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,26 (ddd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,47 - 7,58 (m, 6H), 7,72 (dt, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H), 9,12 (d, 1H).

ESI-Massa; 340 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método do Exemplo 315.

Exemplo 377.

3-[1-(Piperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,01 - 2,15 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,66 - 2,84 (m, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 4,21 - 4,40 (m, 1H), 7,19 - 7,83 (m, 12H), 8,49 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,56 - 8,59 (m, 1H).

ESI-Massa; 448 [M^+ + H] .

Exemplo 378.

(378A) 3-(2-Cianofenil)-5-[1-(piperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(378B) 3-(2-Cianofenil)-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)benzimidazol-2-il]-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(378A)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,90 - 2,02 (m, 2H), 2,65 (ddd, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,28 (d, 2H), 4,69 (tt, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 6H), 7,67 (td, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,67 - 7,83 (m, 4H), 8,05 (d, 1H).

ESI-Massa; 472 [M^+ + H].

(378B)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,35 - 2,40 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,73 - 2,87 (m, 2H), 3,00 - 3,10 (m, 2H), 4,51 - 4,62 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 6H), 7,65 (td, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 5H), 8,03 (d, 1H).

ESI-Massa; 486 [M^+ + H].

Exemplo 379.

(379A) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(piperidin-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(379B) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(N-benzilpiperidin-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(379A)

350

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 1,90 - 2,05 (m, 2H), 2,13 - 2,22 (m, 1H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,70 (td, 1H), 3,05 - 3,12 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,60 - 3,72 (m, 1H), 4,97 - 5,05 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,64 (td, 1H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,62 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 357 [M^+ + H].

(379B)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 2,45 - 2,60 (m, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,55 (s, 2H), 5,15 - 5,20 (m, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,61 - 7,77 (m, 5H), 8,15 (d, 1H), 8,65 (ddd, 1H).

ESI-Massa; 447 [M^+ + H].

Exemplo 380.

3-(2-Cianofenil)-5-(N-metilpiperidin-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 1,24 - 1,39 (m, 2H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H), 3,00 (d, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 5H), 7,59 (td, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 7,72 - 7,74 (m, 1H), 7,74 - 7,76 (m, 2H).

ESI-Massa; 370 [M^+ + H]

O seguinte composto foi sintetizado pelos método

similar ao método do Exemplo 7.

Exemplo 381.

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

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 2,69 (s, 3H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,48 (td, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Exemplo 382

(382A) 3-(4-Clorobenzenosulfinil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(382B) 3-(4-Clorobenzenosulfonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

6 mg de 3-(4-Clorofeniltio)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de diclorometano. Sob resfriamento a gelo, 3 mg de ácido m-cloroperbenzóico foi adicionado também, seguido por agitação na mesma temperatura durante 30 minutos. Após agitação a temperatura ambiente durante 5 horas, a mistura foi diluída com 10 ml de acetato de etila, e lavada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 1,2

352

mg de 3-(4-clorobenzenosulfinil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona e 1,5 mg de 3-(4-clorobenzenosulfonil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona como os compostos títulos.

(382A)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,37 - 7,54 (m, 6H), 7,72 (dt, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,57 - 8,60 (m, 1H), 8,69 (d, 1H).

ESI-Massa; 407 [M^+ + H].

(382B)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,67 (dt, 1H), 7,80 (td, 1H), 8,09 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,60 (ddd, 1H), 9,06 (d, 1H).

ESI-Massa; 423 [M^+ + H].

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos métodos similares a, ou de acordo com, o método do Exemplo 382.

Exemplo 383.

(383A) 3-(2-Etilsulfinilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

(383B) 3-(2-Etilsulfonilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

(383A)

353

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 1,24 (t, 3H), 2,96 (dt, 1H), 3,21 (dt, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (td, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,64 (ddd, 1H), 9,04 (d, 1H).

ESI-Massa; 402 [M^+ + H].

(383B)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,33 (t, 3H), 3,44 (q, 2H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 6H), 7,78 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,64 (ddd, 1H), 9,13 (d, 1H) .

ESI-Massa; 418 [M^+ + H] .

Exemplo 384.

3-(2-Etilpiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

13 mg de 3-(2-cloropiridin-5-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de dimetilformamida, seguido por adição de 10 mg de carbonato de potássio e 2 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina. Sob agitação a temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio, trietilborano (1,0 M de solução de tetra-hidrofurano) foi adicionado em gotas nesta, seguido por aquecimento sob agitação a 100°C durante 1 hora em atmosfera de nitrogênio. Depois que a mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, água foi adicionada também, e extraída com acetato de etila. A

camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 4 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,33 (t, 3H), 2,87 (q, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 7,44 - 7,60 (m, 5H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 7,75 (td, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,60 - 8,62 (m, 1H), 8,84 (d, 1H).

Exemplo 385.

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

O composto título foi sintetizado pelo método similar ao método do Exemplo 188.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,23 - 7,50 (m, 8H), 7,52 (d, 1H), 7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,72 (d, 1H). 7.86 - 7,93 (m, 1 H), 8,66 - 8,76 (m, 2H).

Exemplo 386.

3-(2-Cianofenil)-5-(1H-benzimidazol-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

O composto acima referido foi sintetizado pelo método similar ao método do Exemplo 190.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,32 - 7,50 (m, 7H), 7,54 - 7,76 (m, 4H), 8,20 - 8,21 (m, 1H), 8,28 - 8,34 (m, 1H).

ESI-Massa; 389 [M^+ + H]

Exemplo 387.

3-(2-Adamantil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

O composto acima referido foi sintetizado pelo método similar ao método do Exemplo 178.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 1,21 - 2,06 (m, 12H), 2,48 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 7,18 (ddd, 1H), 7,33 - 7,52 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 7,72 (td, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,11 - 8,13 (m, 1H), 8,60 (ddd, 1H).

Exemplo 388.

3-(2-Cianofenil)-5-(4-metil-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

3 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 3 ml de acetona. À mistura foram adicionados 2 ml de iodeto de metila, seguidos por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada, e o resíduo foi diluído com 1 ml de água. À mistura foram adicionados 20 mg de hidróxido de sódio, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 4 horas. A solução de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidroso, e filtrada. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi purificado por

cromatografia de sílica gel (sílica NH) (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 2 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 4,31 (s, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,43 - 7,61 (m, 7H), 7,64 (td, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,73 (d, 1H).

ESI-Massa; 404 [M^+ + H].

Exemplo 389.

3-(2-Cianofenil)-1-fenil-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

31 mg de ácido carboxílico, obtido por hidrólise de 3-(2-cianofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de diclorometano, seguido pela adição em gotas de uma solução de 20 mg de cloreto de oxalila em diclorometano sob resfriamento com gelo. Uma quantidade catalítica de dimetilformamida foi adicionada também, seguido por agitação a temperatura ambiente durante 1 hora em atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi evaporada, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. A mistura foi adicionada em gotas dentro de uma solução de 16 mg de benzamidoxima e 0,05 ml de trietilamina em tolueno, sob resfriamento com gelo. Depois do aquecimento a temperatura ambiente, ela foi agitada em atmosfera de nitrogênio

357

durante a noite. Ela foi aquecida a 100°C durante 1 hora, resfriada a temperatura ambiente, e em seguida lavada com água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e 28 mg do resíduo foi dissolvido em 10 ml de tolueno, seguido por aquecimento sob refluxo durante 5 horas. Após o resfriamento a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, para produzir 24 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,40 - 7,66 (m, 9H), 7,68 (dd, 2H), 7,80 (dd, 1H), 8,12 (dd, 2H), 8,32 (dd, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Exemplo 390.

3-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

O composto acima referido foi sintetizado pelo método similar ao método do Exemplo 389.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,46 - 7,59 (m, 7H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (td, 1H), 8,20 - 8,23 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,63 (ddd, 1H), 9,14 (d, 1H).

Exemplo 391.

3-(2-Cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona..

22 mg de 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-

358

fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 20 ml de etanol. À mistura foram adicionados 6,4 mg de hidrocloreto de hidroxilamina e 10,1 mg de acetato de sódio, seguido por aquecimento a 80°C durante 3 horas. Após o resfriamento da mistura de reação a temperatura ambiente, ela foi despejada dentro de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo resultante (25 mg) obtido como um composto de oxima foi dissolvido em 10 ml de dimetilformamida, seguido por adição de 0,02 ml de trietilamina. Sob resfriamento com gelo, 43 mg de 1,1'-carbonildiimidazol foram adicionados também, seguido por agitação a 60°C durante 1 hora. Em seguida, ela foi resfriada a temperatura ambiente, água foi adicionada também, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de hexano / acetato de etila), para produzir 15 mg do composto título como cristais brancos.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,23 (ddd, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 5H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,77 (td,

1H), 7,78 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H) .

ESI-Massa; 356 $[M^+ + H]$.

Exemplo 392.

3-[2-(5-Oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-dihidropiridin-2-ona.

13 mg de 3-(2-formilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona foram dissolvidos em 10 ml de metanol. À mistura foram adicionados 11 mg de tosilmetilisocianeto e 8 mg de carbonato de potássio, seguido por aquecimento sob refluxo durante a noite. Depois que a solução de reação foi resfriada a temperatura ambiente, água foi adicionada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. Ela foi filtrada por meio de sílica gel NH e sílica gel, e o filtrado foi evaporado. Os precipitados resultantes foram lavados com éter e secados, para produzir 9 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 6,98 (s, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 7H), 7,54 (dt, 2H), 7,72 (ddd, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,59 (ddd, 1H).

Exemplo 393.

3-[2-(5-Oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-

dihidropiridin-2-ona.

O composto título foi sintetizado pelo método similar ao método do Exemplo 392.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,14 (s, 1H), 7,16 - 7,76 (m, 10H), 7,82 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

Exemplo 394.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridinacarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

(394a) α-(2-Metoxipiridin-5-il)-2-piridinametanol.

50 ml de uma solução de tetra-hidrofurano contendo 3,00 g de 2-metóxi-5-bromopiridina foi resfriada a -78°C, seguido pela adição em gotas de 10 ml de lítio de n-butila (solução de 1,6M de hexano). Após o término da adição em gotas, 1,70 g de aldeído de picolina foi imediatamente adicionado também, seguido por agitação a -78°C durante 1 hora, para fazer voltar a mistura lentamente a temperatura ambiente. À mistura foi adicionado uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, e em seguida ela foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila), para produzir 1,53 g do composto título como um sólido amarelo claro.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 3,93 (s, 3H), 5,87 (brs, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 1H), 7,74 - 7,80 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

(394b) 5-(2-Piridinacarbonil)-2-metoxipiridina.

À uma solução de 0,83 g de α-(2-metoxipiridin-5-il)-2-piridinametanol em 20 ml de acetona foi adicionado 1,70 g de dióxido de manganês ativado, seguido por agitação vigorosa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Os precipitados resultantes foram filtrados e lavados com acetona. Em seguida, o filtrado foi concentrado, para produzir 0,80 g do composto título como um sólido branco.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 4,04 (s, 3H), 6,84 (dd, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 1 H), 8,09 (d, 1H), 8,36 - 8,40 (m, 1H), 8,70 - 8,74 (m, 1H), 9,09 (d, 1H).

(394c) 5-(2-Piridinacarbonil)-1,2-dihidropiridin-2(1H)-ona.

0,79 g de 5-(2-piridinacarbonil)-2-metoxipiridina foi dissolvido em 5,0 ml de 48% de ácido hidrobrômico, e a mistura foi agitada a 70°C durante 30 minutos. Ela foi resfriada com gelo, diluída com água e neutralizada com carbonato de potássio. Os precipitados resultantes foram coletados por filtragem, lavados com água e hexano, e

secados, para produzir 0,51 g do composto título como um pó branco.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) ; δ(ppm) 6,45 (d, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,05 - 8,20 (m, 2H), 8,68 - 8,75 (m, 2H), 12,17 (brs, 1H).

(394d) 5-(2-Piridinacarbonil)-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2(1H)-ona.

A uma solução de 0,23 g de 5-(2-piridinacarbonil)-1,2-dihidropiridin-2(1H)-ona em 2,0 ml de dimetilformamida foi adicionado 0,21 g de N-bromosucinimida a temperatura ambiente, seguido por agitação durante 1 hora. A mistura foi diluída com água, e os precipitados resultantes foram coletados por filtragem, lavados com água e secados, para produzir 0,26 g do composto título como um pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) ; δ(ppm) 7,67 - 7,71 (m, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,73 - 8,75 (m, 1H), 8,79 (brs, 1H), 12,72 (brs, 1H).

(394e) 5-(2-Piridinacarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona.

Uma suspensão de 0,24 g de 5-(2-piridinacarbonil)-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2(1H)-ona, 0,23 g de ácido fenilborônico, 0,30 g de acetato de cobre e 1 ml de trietilamina em 10 ml de tetra-hidrofurano foi agitada a temperatura ambiente durante a

363

noite. À mistura foram adicionados amônio aquoso concentrado (3 ml), água (30 ml) e acetato de etila (100 ml), para separar a camada orgânica. Ela foi lavada com água e salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano), para produzir 0,21 g do composto título como um pó branco.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) ; δ(ppm) 7,50 - 7,60 (m, 5H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 8,02 - 8,09 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,66 - 8,70 (m, 1H), 9,00 (d, 1H).

(394f) 3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridinacarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona

A um líquido misto de 200 mg de 5-(2-piridinacarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona, 130 mg de 2-(2-cianofenil)-1,3,2-dioxaborinato, 400 mg de carbonato de césio e 6 ml de dimetilformamida foi adicionado 60 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina, seguido por agitação a 130°C durante 5 horas em atmosfera de nitrogênio. Após o resfriamento a temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado também. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano), para produzir 45 mg do composto título como um pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 7,40 - 7,58 (m, 8H), 7,62 - 7,68 (m, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 8,11 - 8,25 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,65 - 8,68 (m, 1H), 9,16 (d, 1H).

Exemplo 395.

5-(2-Piridinacarbonil)-1-fenil-3-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

Um líquido misto de 10 mg de 5-(2-piridinacarbonil)-1-fenil-3-bromo-1,2-dihidropiridin-2-ona, 10 mg de ácido fenilborônico, 40 mg de carbonato de césio, 6 mg de paládio de tetracistrifenilfosfina e 1 ml de dimetilformamida foi agitado a 130°C durante 2 horas em atmosfera de nitrogênio. Após o resfriamento a temperatura ambiente, acetato de etila foi adicionado também. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano), para produzir 6 mg do composto título como um pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$); δ (ppm) 7,32 - 7,58 (m, 8H), 7,75 - 7,79 (m, 2H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,63 - 8,66 (m, 1H), 9,01 (d, 1H).

Exemplo 396.

3-(2-Cianofenil)-5-(α-hidróxi-2-picolil)-1-fenil-1,2-

dihidropiridin-2-ona.

A uma solução de 25 mg de 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridinacarbonil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona em 5 ml de metanol foram adicionados 2 mg de borohidreto de sódio sob resfriamento com gelo. Após 30 minutos, a mistura foi diluída com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por extração com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila), para produzir 15 mg do composto título como um pó amarelo claro.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ (ppm) 5,72 (brs, 1H), 7,32 - 7,72 (m, 13H), 7,80 - 7,92 (m, 1H), 8,57 - 8,65 (m, 1H) .

Exemplo 397.

3-(2-Cianofenil)-5-(2-piridin-2-il-vinil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona .

Um líquido misto de 100 mg de 3-(2-cianofenil)- 1-fenil- 5-bromo-1,2-dihidropiridin- 2-ona, 100 mg de 2-vinilpiridina, 6 mg de acetato de paládio, 17 mg de tri-(o-tolil)fosfina e 3 ml de trietilamina foi agitado a 130°C durante 2 horas em atmosfera de nitrogênio. Após o resfriamento a temperatura ambiente, acetato de etila foi

adicionado também. O extrato foi lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (acetato de etila / hexano), para produzir 16 mg do composto título como um pó branco.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ(ppm) 6,95 - 7,00 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 1H), 7,44 - 7,60 (m, 7H), 7,62 - 7,81 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 8,57 - 8,61 (m, 1H) .

Exemplo 398.

3-(2-Etoxicarbonilviniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-dihidropiridin-2-ona.

A uma solução de 7,5 mg de dietilfosfonoacetato de etila em tetra-hidrofurano foi adicionado 1,3 mg de hidreto de sódio em atmosfera de nitrogênio sob resfriamento com gelo, seguido pela adição em gotas de uma solução de 10 mg de 3-(2-formiltiofen- 3-il)- 5-(2-piridil)- 1-fenil-1,2-dihidropiridin- 2-ona em tetra-hidrofurano. Após agitação da mistura a temperatura ambiente durante 1 hora em atmosfera de nitrogênio, água foi adicionada também. Em seguida, ela foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (sistema de

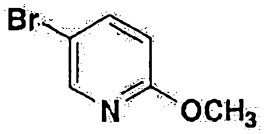
hexano / acetato de etila), para produzir 4 mg do composto título.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ(ppm) 1,28 (t, 3H), 4,21 (q, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 5H), 7,74 (td, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,58 - 8,60 (m, 1H).

ESI-Massa; 429 [M^+ + H] .

Exemplo 399.

5-Bromo-2-metoxipiridina.



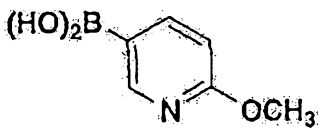
2,5-Dibromopiridina (200 g) e 28% de solução de metanol de metóxido de sódio (1535 g) foram aquecidos sob refluxo durante 30 minutos, seguido por resfriamento a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre água (1,6 L) e éter de terc-butilmetila (1,6 L). A camada orgânica resultante foi lavada com salmoura (1 L) por 3 vezes, e em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidroso durante a noite. A camada orgânica secada foi evaporada a 65°C, para produzir 160 g (96%) do composto título como um óleo marrom.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ; δ(ppm) 3,91 (3H, s), 6,66 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 8,20 (1H, d).

MS: MH^+ 188, 190

Exemplo 400.

Ácido 6-metóxi-3-piridilborônico.

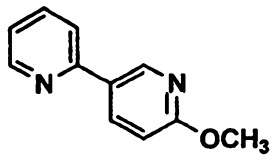


5-Bromo- 2-metoxipiridina (152 g) foi dissolvido em anidrido de tetra-hidrofurano (1520 mL) sob agitação em atmosfera de nitrogênio, seguido por resfriamento a -75,1°C como temperatura de carga. Sob resfriamento e agitação, 380 mL de uma solução de 2,46 mol/L de lítio de butila foi adicionado em gotas dentro desta, seguido pela adição em gotas de 192 mL de trimetoxiborano. O banho de resfriamento foi removido 30 minutos após a conclusão da adição em gotas, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, 1,5 L de uma solução aquosa de 2 mol/L de ácido hidroclórico foi adicionado também, seguido por agitação durante 1,5 horas. Em seguida, ela foi neutralizada com 460 mL de uma solucão aquosa de 5 mol/L de hidróxido de sódio. Ela foi em seguida extraída com 1L de acetato de etila, e a camada aquosa resultante foi extraída novamente com 1L de acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada duas vezes com 1L de água de salina a 10%, secada sobre sulfato de magnésio anidroso, e em seguida evaporada, para produzir 105 g (88%) do composto título como um sólido branco ligeiramente amarelado.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : 3,83 (3H, s), 6,74 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 8,10 (2H, s), 8,50 (1H, s).

Exemplo 401.

2-Metóxi-5-(piridin-2-il)-piridina .



Ácido 6-metóxi-3-piridilborônico (105 g), 2-bromopiridina (90 g), acetato de paládio (3,21 g), trifenilfosfina (15 g), carbonato de potássio (237 g), 1,2-dimetoxietano (900 mL) e água (900 mL) foram aquecidos sob refluxo durante 5 horas e 40 minutos sob agitação. Após o resfriamento da solução de reação, acetato de etila (1 L) foi adicionado também ao extrato. A camada orgânica foi lavada com 1 L de solução aquosa a 10% de cloreto de amônio, 1 L de amônia aquosa a 10% e 1 L de salina a 10%, e em seguida evaporada, para produzir 126 g (87%) do composto título.

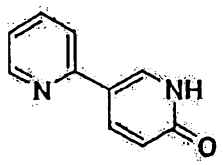
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : 4,00 (3H, s), 6,85 (1H, d), 7,21 - 7,26 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,75 (1H, dt), 8,25 (1H, dd), 8,66 - 8,70 (1H, m), 8,74 (1H, d).

MS: MH^+ 187

Exemplo 402

5-(Piridin-2-il)-2(1H)-piridona..

370



Uma mistura de 2-metóxi-5-(piridin-2-il)-piridina (550 g) e uma solução aquosa de 4 mol/L de ácido hidroclórico (2,4 L) foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após o resfriamento da solução de reação, e lavada com éter de terc-butilmetila (2,2 L). À camada aquosa foi adicionado solução aquosa de 8 mol/L de hidróxido de sódio (1,1 L) sob resfriamento com água gelada, e em seguida a mistura foi lavada duas vezes com éter de terc-butilmetila (2,2 L). Em seguida, ela foi ajustada para pH 8 com ácido hidroclórico concentrado (310 ml) e solução aquosa de 8 mol/L de hidróxido de sódio (100 ml), seguido por separação entre 1-butanol (4,5 L) e salmoura (1,8 L). A camada aquosa foi extraída de novo com 1-butanol (4,5 L), e a camada orgânica combinada foi evaporada a 45 - 50°C. Ao resíduo resultante foi adicionado éter de terc-butilmetila (2,2 L), para produzir cristais. Os cristais resultantes foram coletados por filtragem sob pressão reduzida e secados a ar a 60°C. Em seguida, água (1,6 L) foi adicionada também para dissolver sob aquecimento. Em seguida a mistura foi resfriada a água, e re-cristalizada. Os cristais resultantes foram coletados por filtragem sob pressão reduzida e secados a ar a 60°C,

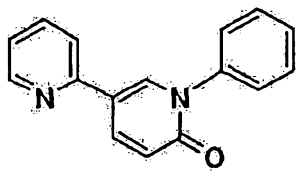
para produzir 188 g (66%) do composto título como cristais brancos acinzentados.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400MHz) : 6,42 (1H, d), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,74 - 7,81 (2H, m), 8,11 (1H, d), 8,17 (1H, dd), 8,52 - 8,55 (1H, m).

MS: MH^+ 173

Exemplo 403.

1-Fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona.



Enquanto agitando-se 5-Piridin-2-il-2(1H)-piridona (185 g), ácido fenilborônico (261 g), acetato de cobre (19,4 g), piridina (173 ml) e dimetilformamida (1480 ml) a temperatura ambiente, soprou-se ar a 2,0 L/minuto nestes, para iniciar as reações. Assim que 26% do reagente permaneceu não reagido 7 horas após o início da reação, o fluxo do ar foi interrompido para suspender as reações. No dia seguinte, o ar foi soprado dentro da solução para recomeçar as reações, e o reagente foi consumido até 0,57% do peso inicial em 5,5 horas. A solução de reação foi despejada dentro de amônia aquosa a 10% resfriada com gelo (7,5 L), para produzir precipitados. Os precipitados resultantes foram coletados por filtragem sob pressão reduzida, e lavados com água (3L). Os cristais resultantes foram suspensos em amônia

372

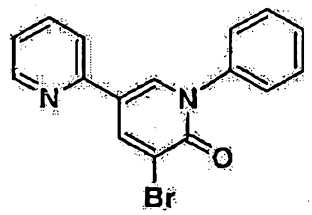
aquosa a 10% (3,6 L) sob agitação a temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida os cristais foram coletados por filtragem sob pressão reduzida, e lavados com água (2 L). Os cristais resultantes foram secados a ar durante a noite, para produzir 187 g (68%) do composto título como cristais marrons.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) : 6,77 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,42 - 7,48 (3H, m), 7,49 - 7,55 (3H, m), 7,72 (1H, dt), 8,04 (1H, dd), 8,21 (1H, d), 8,57 - 8,59 (1H, m).

MS: MH^+ 249

Exemplo 404.

3-Bromo-1-fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona.



1-Fenil-5-(piridin-2-il)-2(1H)-piridona (186 g), N-bromosucinimida (141,7 g) e N,N-dimetilformamida (900 ml) foram agitados a temperatura ambiente. Depois de 2,5 horas, 6,45 g de N-bromosucinimida foi adicionado também. Depois que a depleção do reagente foi confirmada, a solução de reação foi despejada em água (4,5 L) sob resfriamento com gelo, seguido por agitação em um ambiente frio (aproximadamente 4°C) durante a noite. Os cristais resultantes foram coletados por filtragem sob pressão

373

reduzida, seguido por dissolvição em isopropanol (3,25 L) e água (650 ml) sob aquecimento. Depois que a dissolução completa foi confirmada, a solução foi deixada esfriar gradualmente, e em seguida resfriada com gelo. Em seguida, a mistura foi agitada em um ambiente frio durante a noite. Os cristais resultantes foram coletados por filtragem sob pressão reduzida e secados a ar a 60°C, para produzir 191 g (81%) do composto título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,42 - 5,56 (6H, m), 7,74 (1H, dt), 8,19 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,58 - 8,61 (1H, m).

MS: MH^+ 327, 329

Entre os Exemplos acima mencionados, os compostos particularmente preferíveis incluem 3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 33-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-

oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1- (3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetóximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metiltiofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridina-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-

cianofenil)-5-fenil-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen- 3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, 3-(2-metoxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,.2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona; 3-(2-metoxi-5-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-

376

(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metóxi-piridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-

377

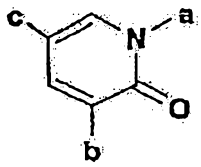
diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil)-1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3- hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2- cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-diidro-piridin- 2-ona; 3-(2-cinofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-

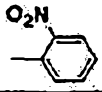
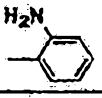
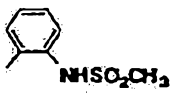
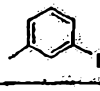
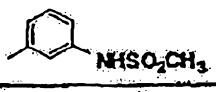
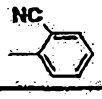
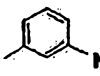
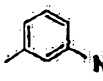
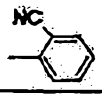
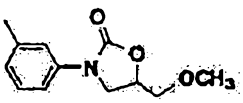
benzil-1,2,5,6-tetraidropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metoxipiridin-1-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-(dimetilaminoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piperidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-pirrolidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-diisopropilamino-etoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutóxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-

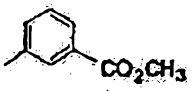
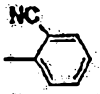
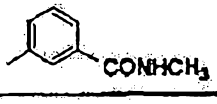
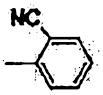
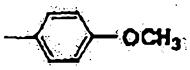
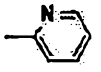
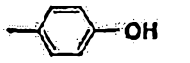
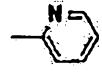
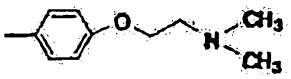
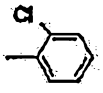
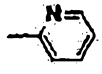
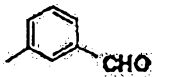
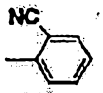
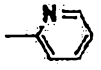
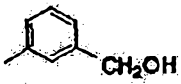
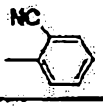
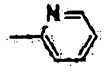
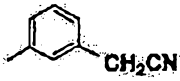
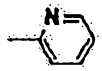
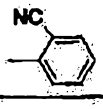
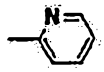
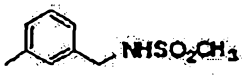
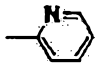
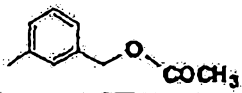
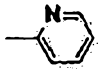
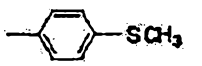
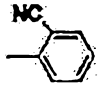
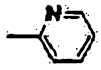
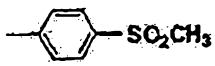
(2-pirimidinil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morforinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidilóxi)]fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin- 4-il-óxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(1-metilsufonilpiperidin-4-il-óxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1- [3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitro-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-

380

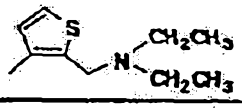
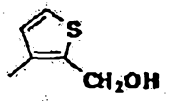
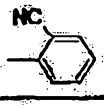
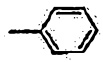
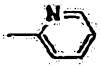
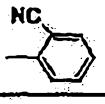
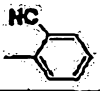
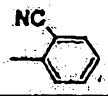
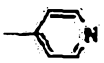
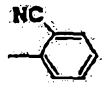
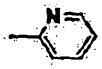
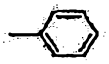
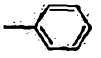
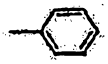
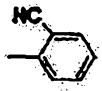
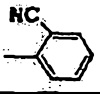
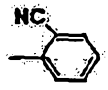
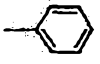
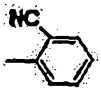
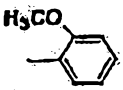
(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; e 3-(2-etoxicarbonilviniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

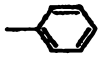
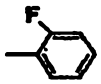
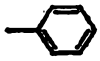
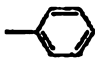
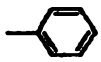
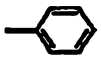
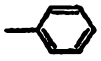
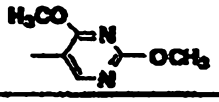
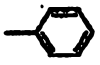
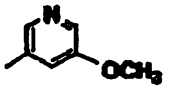
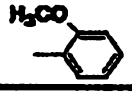
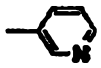
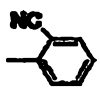
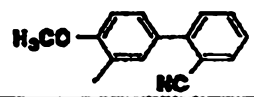
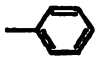
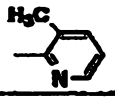
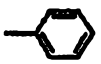
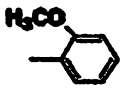
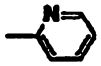
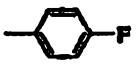
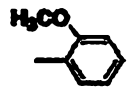
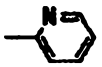
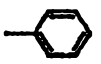
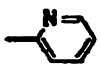
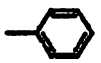


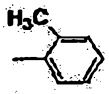
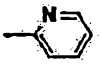
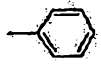
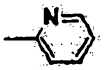
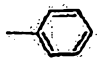
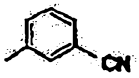
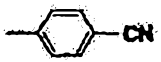
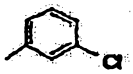
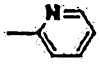
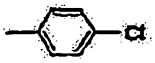
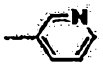
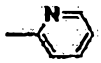
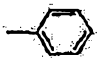
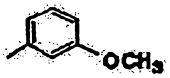
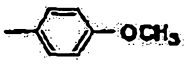
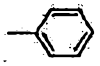
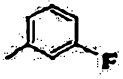
Exemplo	a	b	c
1			
2			
3			
4			
6	H		
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

Exemplo	a	b	c
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

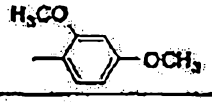
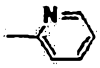
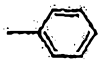
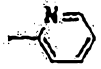
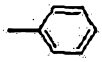
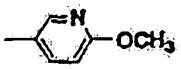
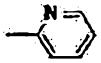
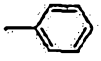
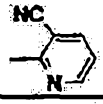
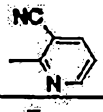
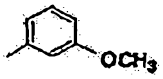
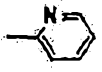
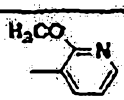
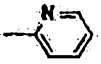
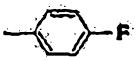
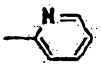
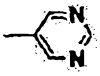
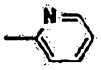
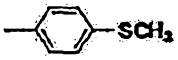
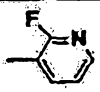
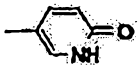
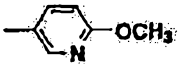
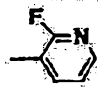
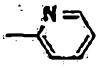
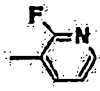
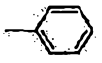
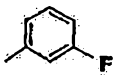
382

Exemplo	a	b	c
29			
30			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			

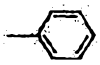
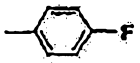
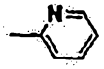
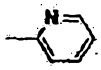
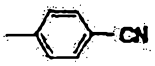
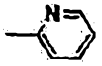
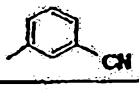
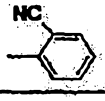
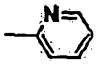
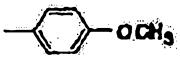
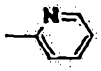
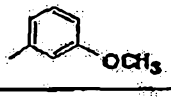
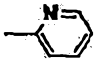
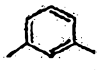
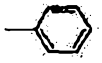
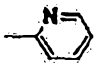
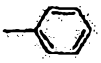
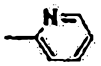
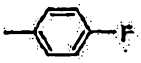
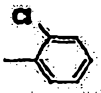
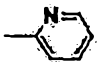
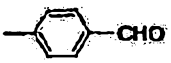
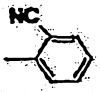
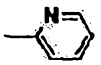
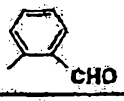
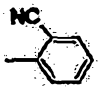
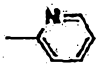
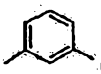
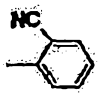
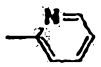
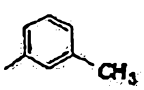
Example	a	b	c
45			
46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

Exemplo	a	b	c
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			

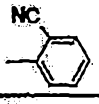
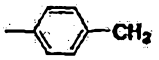
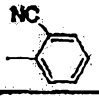
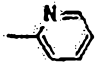
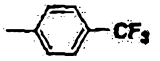
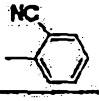
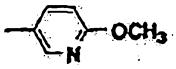
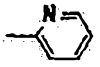
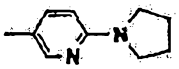
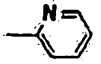
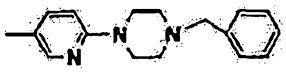
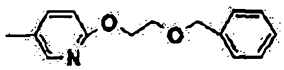
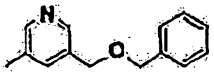
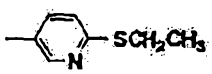
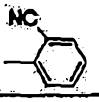
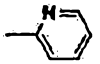
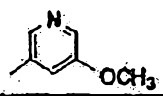
385

Example	a	b	c
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

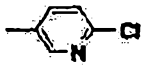
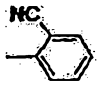
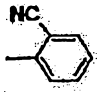
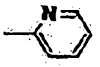
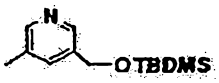
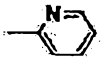
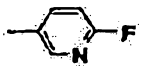
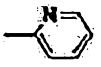
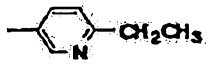
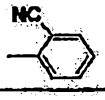
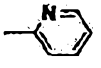
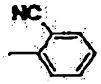
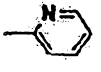
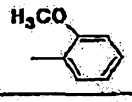
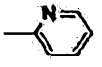
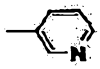
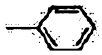
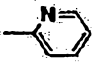
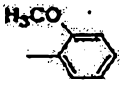
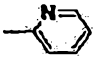
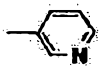
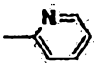
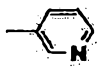
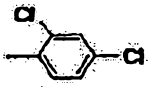
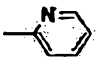
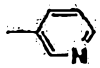
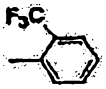
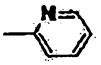
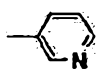
386

	a	b	c
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			
104			

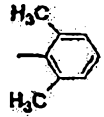
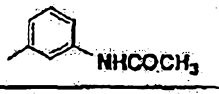
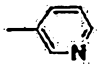
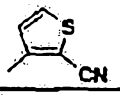
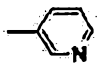
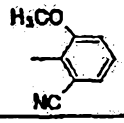
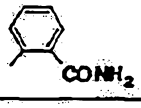
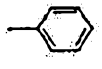
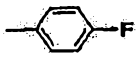
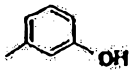
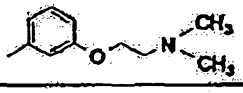
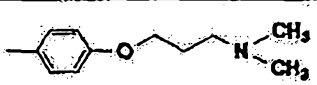
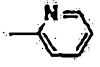
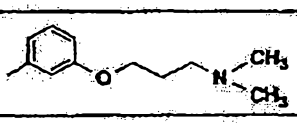
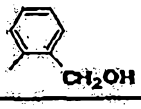
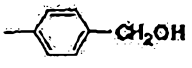
387

Exemplo	a	b	c
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

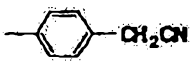
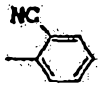
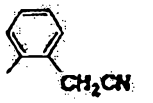
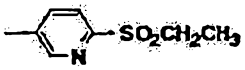
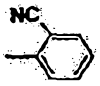
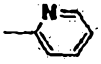
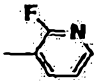
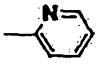
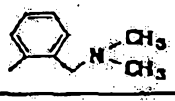
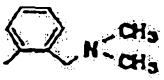
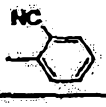
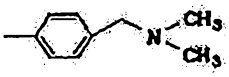
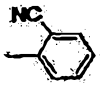
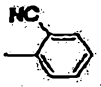
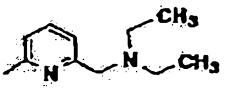
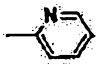
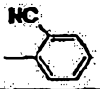
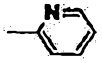
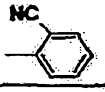
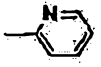
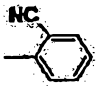
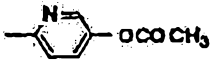
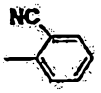
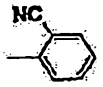
388

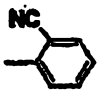
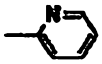
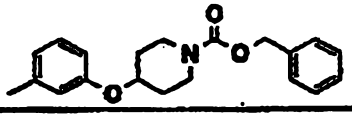
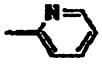
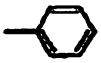
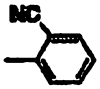
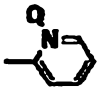
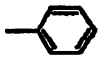
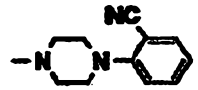
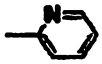
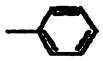
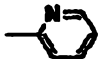
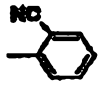
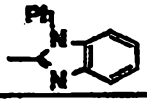
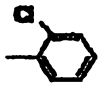
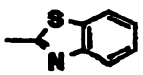
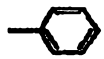
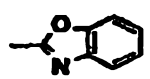
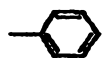
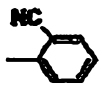
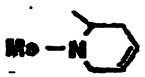
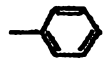
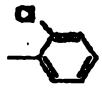
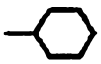
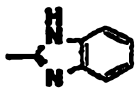
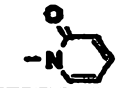
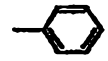
Exemplo	a	b	c
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			

389

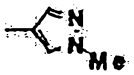
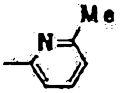
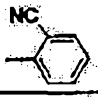
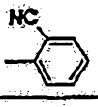
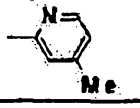
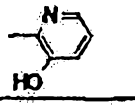
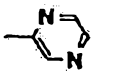
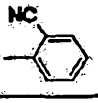
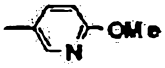
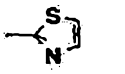
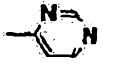
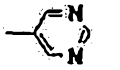
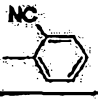
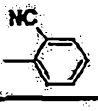
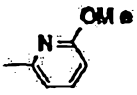
Exemplo	a	b	c
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

390

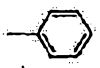
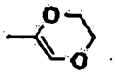
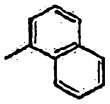
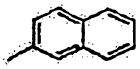
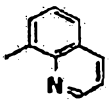
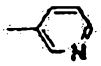
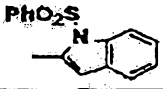
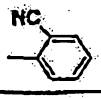
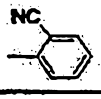
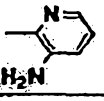
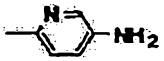
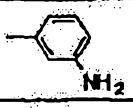
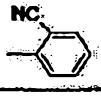
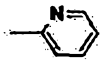
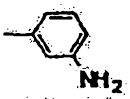
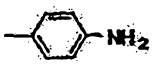
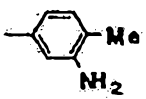
Exemplo	a	b	c
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			
157			
159			
160			
162			
163			
164			
165			
166			

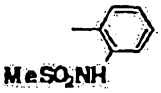
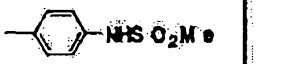
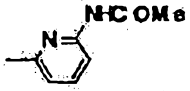
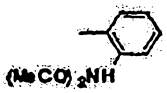
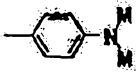
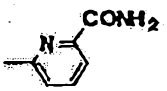
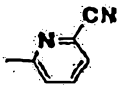
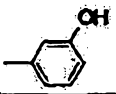
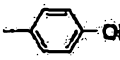
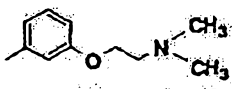
Example	a	b	c
171			
172			
173			
177			
178			
180			
182			
183			
184			
186			
189			
190			
191			
192			
193			

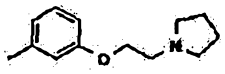
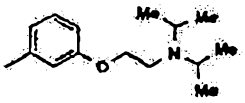
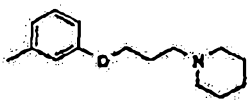
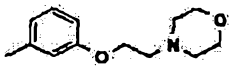
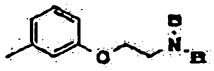
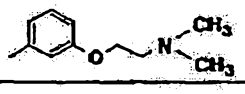
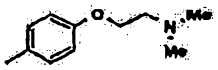
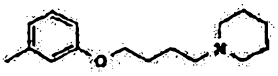
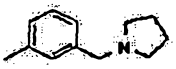
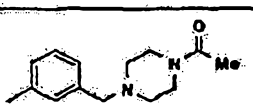
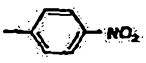
392

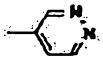
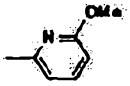
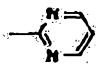
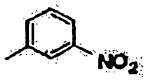
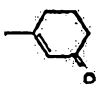
Exemplo	a	b	c
194			
195			
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			
205			
206			
207			
208			

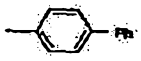
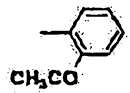
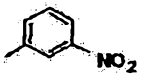
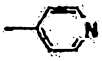
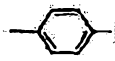
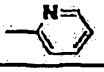
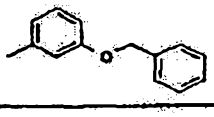
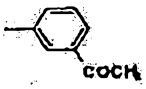
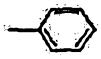
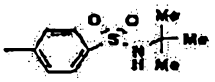
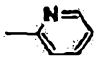
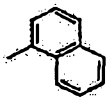
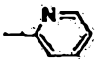
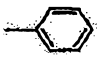
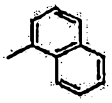
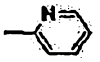
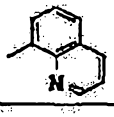
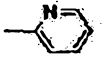
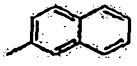
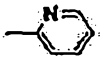
393

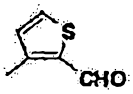
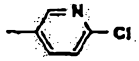
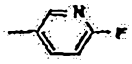
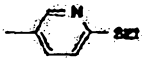
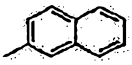
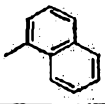
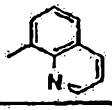
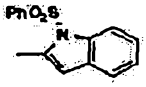
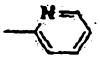
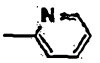
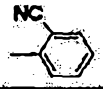
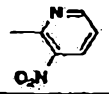
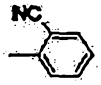
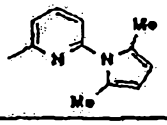
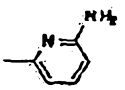
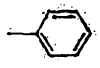
Exemplo	a	b	c
209			
210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			
219			
220			
221			
222			
225			

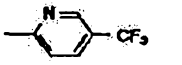
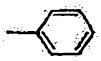
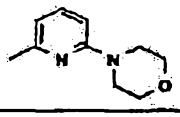
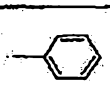
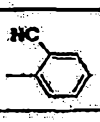
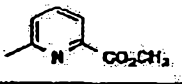
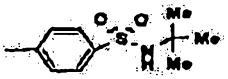
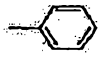
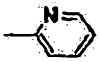
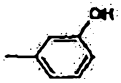
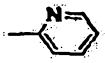
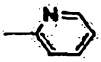
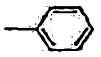
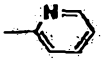
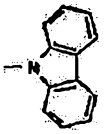
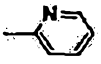
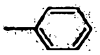
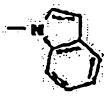
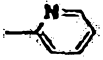
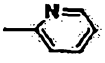
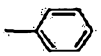
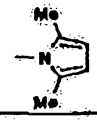
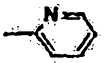
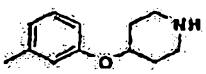
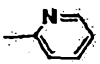
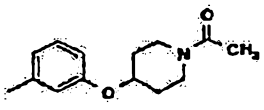
Exemplo	a	b	c
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			
233			
234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			

Exemplo	a	b	c
241			
242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			

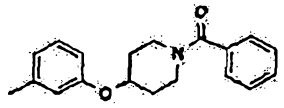
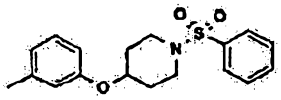
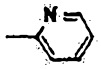
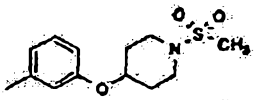
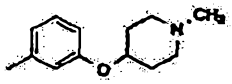
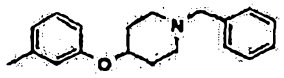
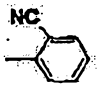
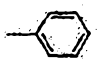
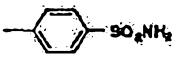
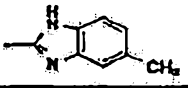
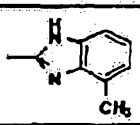
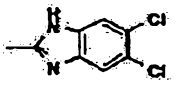
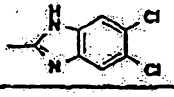
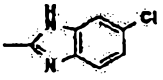
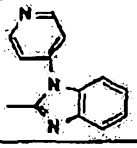
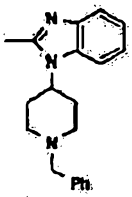
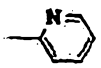
Exemplo	a	b	c
256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			

Exemplo	a	b	c
271			
272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

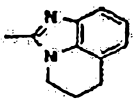
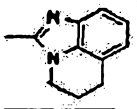
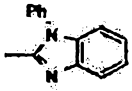
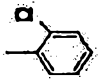
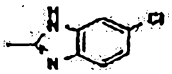
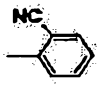
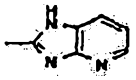
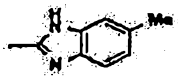
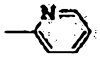
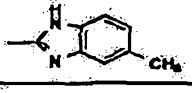
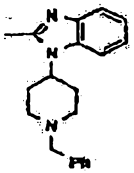
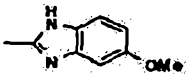
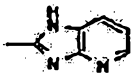
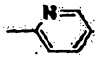
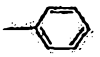
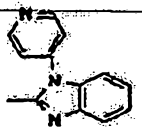
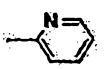
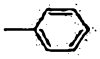
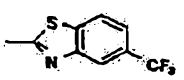
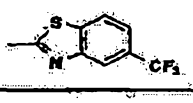
Exemplo	a	b	c
286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			
293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			
300			

Exemplo	a	b	c
301			
302			
303			
304			
308			
315			
320			
324			
325			
326			
327			
328			
330			
333			

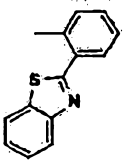
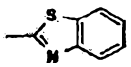
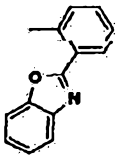
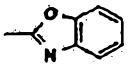
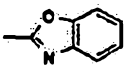
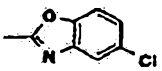
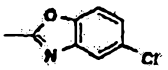
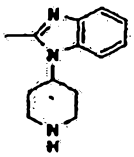
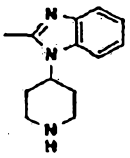
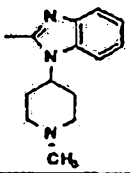
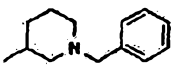
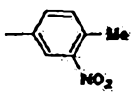
400

Exemplo	a	b	c
334			
337			
338			
341			
342			
343			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			

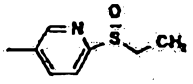
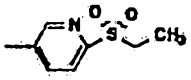
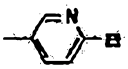
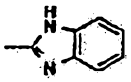
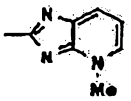
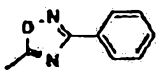
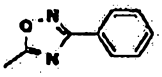
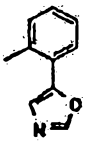
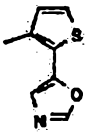
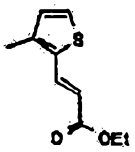
401

Exemplo	a	b	c
358			
359			
360			
361			
362			
363			
364			
365			
366			
367			
368			
369			
370			
371			

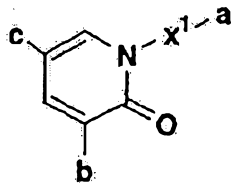
402

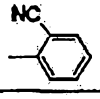
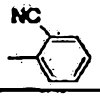
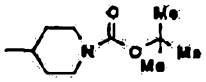
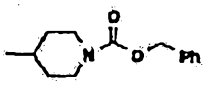
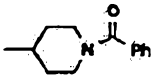
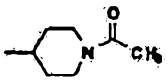
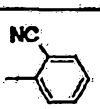
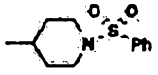
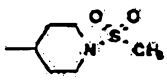
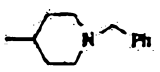
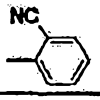
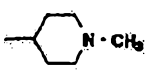
Exemplo	a	b	c
372			
373			
374			
375			
376			
377			
378-A)			
378-B)			
379-A)			
379-B)			
380			
381			

403

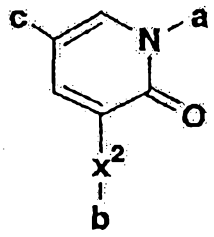
Exemplo	a	b	c
383-A)			
383-B)			
384			
386			
387			
388			
389			
390			
391			
392			
393			
398			

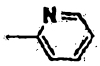
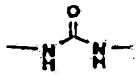
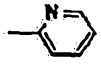
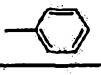
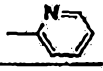
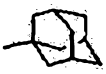
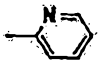
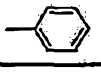
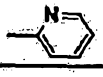
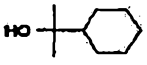
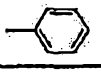
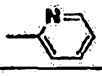
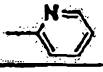
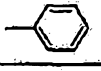
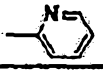
404



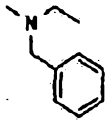
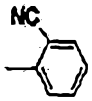
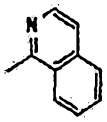
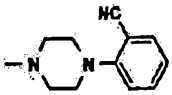
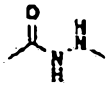
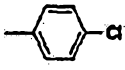
Exemplo	a	b	c	x^1
31				$-CH_2-$
158				$-CH_2CH_2-$
316				
317				$-CH_2-$
318				$-CH_2-$
319				$-CH_2-$
329				$-CH_2-$
331				$-CH_2-$
332				$-CH_2-$
335				$-CH_2-$
336				$-CH_2-$
339				$-CH_2-$
340				$-CH_2-$

403

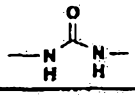
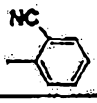
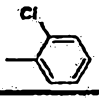
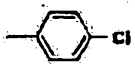
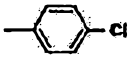


Exemplo	a	b	c	x2
161				
168				
169				
170				
174				
175				
176				
179				
187				
188				
223				
306				
310				
311				
312				

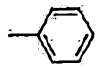
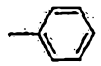
406

Exemplo	a	b	c	x2
314				
321				
322				
323				
344				
346				
347				
348				
349				
382-A				
382-B				

407

Exemplo	a	b	c	X3
181				
185				
224				
307				
309				
313				
345				
350-A				
350-B				
385				
394				
395				
396				
397				

408

Exemplo	a	b	c	d
167				CH_3-
305				CH_3-

Exemplo de Teste 1.

A ação supressora dos compostos da presente invenção para influxo de cálcio dentro da célula nervosa induzida por AMPA foi investigada empregando-se o sistema de cultura primário de células nervosas do córtex cerebral do embrião de rato.

Condições de cultura :

O córtex cerebral foi cortado do cérebro de rato de 18 dias gestacionais e tratado com tripsina e DNase para dispersar as células. As células foram fluidas por MEM contendo 10% de soro, implantadas em um frasco de cultura e astrócitos foram proliferados. Os astrócitos foram redispersos por tripsina e implantados em uma placa de cavidade 96. Após incubação por uma semana, foi confirmado que os astrócitos estavam cobertos todos pelo fundo e então as células nervosas do córtex cerebral que foram dispersas pelo método acima foram implantadas em razão disso. Após a incubação por 24 horas, o veículo foi alterado, a incubação foi realizada por uma semana e, depois disso, o veículo foi alterado para aquele contendo 1 μM de MK-801. Células

nervosas que foram incubadas por não menos que 8 a 10 dias foram empregadas.

Ação Supressora para Influxo de Cálcio dentro de Células Nervosas Induzidas por AMPA

O influxo de cálcio dentro das células foi medido empregando-se Fura2-AM que é um pigmento florescente sensitivo em cálcio. Foi tratado em um veículo contendo Fura2-AM por 1 hora, incorporado dentro das células, permutado por uma solução Tyrode contendo 1 μM MK-801 e a estimulação foi realizada empregando-se 2 μM de AMPA. A alteração na quantidade de cálcio fluido para dentro das células foi medida assim como a alteração na intensidade fluorescente no comprimento de onda de excitação empregando-se a reação resultada no AMPA adicionada a solução Tyrode não contendo nenhum composto como controle. Resultados são mostrados nas Tabelas 1 a 3.

GYKI 52446 (Le Peillet, e outro, Brain Res., 571, 115, 1992) foi empregado como um composto de controle. IC_{50} de GYKI 52466 foi 9,02 μM.

Exemplo de Teste 2.

Ação Anti-Convulsante Induzida por AMPA.

Um composto de teste foi suspendido em uma solução de celulose de metila de 0,5% ou em óleo de gergelim e foi administrado oralmente (25 mg/kg) para machos de rato da variedade ddy. Após 30 minutos ou 1 hora de administração

410

oral, o AMPA foi injetado continuamente (2 nmole/5 µl/minuto/camundongo) dentro do ventrículo lateral para induzir as convulsões. O efeito pode ser julgado por uma ação de extensão de tempo até a convulsão ocorrer por uma injeção contínua de AMPA.

Resultados

O composto representado pela fórmula acima (I) de acordo com a presente invenção mostrou uma excelente ação anticonvulsante. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 4, 7, 9, 12, 16, 32, 41, 47, 57, 61, 76, 78, 91, 126, 128, 137, 139, 164, 199, 261, 262, 264, 270 e 298 mostraram uma significante ação anticonvulsante.

Exemplo de Teste 3.

Modelo de Oclusão de Artérias do Cérebro Médio

A utilidade do composto relacionado com a presente invenção no remédio de estágio agudo de acidente vascular cerebral foi confirmada pelo teste acima. Isto é, a corrente sangüínea de artérias do cérebro médio foi bloqueada inserindo-se uma linha de náilon de sutura de especificação 4-0 cuja borda foi queimada com chama, por 17 mm da ramificação de artéria carótida interna, através da artéria carótida interna da artéria carótida externa de um rato macho Sprange Dawley, e infarto cerebral foi preparada (Zea Longa e outro, Storke 20: 84 - 91, 1989). O tamanho do infarto cerebral foi avaliado preparando-se uma fatia de

411

interseção de cérebro tendo uma espessura de 2 mm e medindo-se a área de uma porção que não foi manchada pelo manchamento TTC. O efeito da substancia testada foi realizado neste modelo comparando-se o tamanho do ninho de infarto entre um grupo tratado com um solvente e um grupo tratado com a substância testada.

Como resultado, o composto relatado para a presente invenção revelou um excelente efeito como agente terapêutico da fase aguda de acidente vascular cerebral.

Exemplo de Teste 4

Efeito Antimetanfetamina

(S) - (+) -N, α-dimetilfenetilamina (aqui em seguida referida como "metanfetamina") foi dosada em injeção intraperitoneal a um rato ou camundongo ao qual o composto testado foi dosado, e uma quantidade de movimento ativa foi medida empregando-se um mecanismo de medição de movimento ativo (SCANET SV-10; fabricado pela Toyo Sangyo Co., Ltd.). A atividade como agente terapêutico de esquizofrenia foi avaliada empregando-se o controle de efeito hiperdinâmico de movimento ativo causado por metanfetamina como um índice (K.E. Vanover, Psychopharmacology 136: 123 - 131, 1998). O efeito da substância testada foi confirmado pelo controle de efeito de uma quantidade de acentuação de movimento ativo em comparação com o grupo dosado com um solvente.

Como resultado, o composto relatado para a presente

invenção revelou um excelente efeito de metanfetamina.

Exemplo de Teste 5

Modelo de rigidez de músculo provocativo de remoção intercarúncula.

Um modelo animal, no qual a miotonia de membros anteroposteriores foi provocada, foi preparado por congelamento elétrico entre o cúmulo superior e o cúmulo inferior de um rato. O efeito de miorrelaxamento foi avaliado baseado no efeito de controle do aumento da descarga de músculo que é gerado quando os membros posteriores neste modelo são movidos para trás e para a frente. O efeito da substância testada foi confirmado pelas alterações de quantidade da descarga de músculo antes da dosagem da substância testada e da quantidade de descarga de músculo após a dosagem dela.

O composto relatado para a presente invenção revelou um excelente efeito de miorrelaxamento.

Exemplo de Teste 6

Teste de claro - escuro

Um camundongo é posto em uma caixa escura a qual é composta de duas caixas, clara e escura, que são ligadas por um túnel, e os itens abaixo foram registrados concernentes ao comportamento do camundongo por 5 minutos após isto.

1. Tempo de permanência nas caixas clara e escura

2. Tempos pelos quais o camundongo ia e voltava entre a caixa clara e a caixa escura.

3. Tempos pelos quais o camundongo ia até a entrada da caixa clara.

O efeito anti-ansiedade do composto testado foi detectado pelo alongamento do tempo de permanência nas caixas clara e escura, pelo aumento dos tempos pelos quais o camundongo ia e voltava entre as caixas clara e escura, e o aumento dos tempos pelos quais o camundongo ia até a entrada da caixa clara, para o grupo dosado com um solvente (Hascoet M., Bourin M., Pharm. Biochem. Behav. 60: 645 - 653, 1998). De acordo com o presente teste, foi confirmado que o composto relatado para a presente invenção tem um excelente efeito anti-ansiedade.

Exemplo de Teste 7

Modelo de destruição de nigroestriamento indutivo de 6-hidroxidopamina

10 mg/kg de L-Diidroxifenilalanina (L-DOPA) (duas vezes por dia) foram dosadas todo dia no abdômen de um rato cujo um lado do neurócito negro foi destruído injetando-se 6-hidroxidopamina dentro da substância negra, por isso o aumento do movimento rotacional para o lado oposto da encefalopatia foi provocado (C. Marin e outro, Synapse 36(4): 267 - 274, 2000). Depois que o solvente ou o composto testado foi dosado ao rato, a influência no movimento rotacional provocado foi estudada. O composto

testado atrasou o tempo até o movimento rotacional primitivo mostrar o valor máximo após a dosagem de L-DOPA, e aumentou o tempo de exibição de rotação o qual é metade ou mais do número rotacional máximo.

Exemplo de Teste 8

Método de contorção em ácido acético.

A condição de angústia, sob a qual a metade inferior do corpo do rato foi torcida, seu abdômen foi dentado e suas pernas traseiras foram estendidas, foi provocada injetando-se ácido acético 0,6% salino no abdômen dos ratos. Depois que o composto de teste e o solvente foram dosados, o ácido acético salino foi injetado no abdômen, e o efeito analgésico foi avaliado comparando-se os tempos dessas ações anormais dentro de um tempo de observação (5 a 15 minutos após a dose de ácido acético) que ocorre após a dosagem (Basic Pharmacology Experiment, editado por Kazuhiko Kubota, páginas 45 - 47, Nankoh-do).

Como resultado, pode ser confirmado que o composto relatado para a presente invenção controla os tempos das ações anormais significantemente e tem um excelente efeito analgésico.

Exemplo de teste 9

Modelo de vômito induzido por cisplatina.

Um cateter para venóclise foi introduzido em um furão, e o rato foi pós operativamente recuperado. Então, a reação de

vômito foi provocada injetando-se 10 mg/kg de cis-diaminadicloroplatina (cisplatina) (A.Fink-Jensen e outro, Neuroscience Letters 137: 173 - 177, 1992). A cisplatina (10 mg/kg) foi injetada em um furão o qual foi preliminarmente tratado o composto testado ou o solvente, então o furão foi posto em uma gaiola de observação, e o tempo (tempo latente) e tempos até a contração rítmica do abdômen (definido como vômito) ocorrer durante o período de observação de 240 minutos foram medidos.

Como resultado, o composto relatado para a presente invenção estendeu o tempo latente e reduziu os tempos de vômito significantemente.

Exemplo de Teste 10

Modelo experimental de encefalomielite autoimune

Fêmeas de ratos Lewis (205 ± 10 g) obtidas de Charles River, Kent UK, foram alojadas em pares sob condições controladas ambientalmente (6:00 h - 18:00 h; ciclo claro/escuro; 22 a 24°C; 45 a 55% de umidade) e permitido o acesso livre a comida e água. Grupos experimentais consistidos de 9 a 12 animais. Os ratos foram imunizados em cada pata traseira com 20 a 50 µl de inóculo contendo 50 µg de proteína básica de mielina de porquinho-da-índia (MBP; concentração final 2 mg/ml), emulsionados em adjuvante completo de Freund (CFA; Sigma, Reino Unido) contendo tuberculose H37Ra Mycobacterium

(concentração final 5,5 mg/ml; Difco Laboratories, Reino Unido). Os animais foram pesados e monitorados diariamente e doenças clínicas classificadas como: (0) sem sinais clínicos; (1) rabo flácido e perda de peso; (2) hipotonia do membro traseiro com mais perda de peso; (3) paralisia completa dos membros traseiros; (4) paraplegia e (5) morte. Em adição, classificações intermediárias foram designadas para animais que mostraram uma perda de tonicidade na metade distal do rabo (classificação = 0,5), paralisia de um membro traseiro (classificação = 2,5) ou paralisia completa dos membros traseiros com fraqueza dos membros dianteiros (classificação = 3,5). Durante o período de administração do composto (10 - 16 dias pós-imunização; dpi) os animais foram classificados 15h após a injeção do veículo ou composto para evitar qualquer efeito agudo de tratamento na classificação da doença. Compostos dissolvidos/suspendidos em 5% de celulose de metila empregando-se um homogeneizador Polytron segurado a mão (PT1200; 2 min). Ratos foram dosados p.o. com qualquer veículo de celulose de metila (2,5 ml/kg) ou composto em 5, 10 e 20 mg/kg. Resultados: O composto da invenção está melhorado em vista de encefalomielite autoimune experimental. Os compostos dos Exemplos 7, 32 76, 139, 164, 261, 262 e 264 são por exemplo fornecidos com um efeito superior ao grupo administrado por veículo.

Tabela 1

Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)
1	0.8	42	0.2	92	0.05
2	1.8	43	0.5	93	1.9
3	0.3	44	0.3	94	1.5
4	0.1	45	0.2	95	0.3
5	0.6	46	0.4	96	0.06
6	9.3	47	0.6	97	0.4
7	0.1	48	0.04	98	0.6
8	0.1	49	0.2	99	0.1
9	0.03	52	1.1	100	0.4
10	0.05	55	0.8	101	0.2
11	0.06	56	3.2	102	0.02
12	0.1	57	0.2	103	0.03
13	0.2	58	0.1	104	0.2
14	0.1	60	1.7	105	0.03
15	0.05	61	0.2	106	0.07
16	0.1	62	3.1	107	0.07
17	0.7	63	1.1	108	0.03
18	0.02	64	2.8	109	0.01
19	0.08	65	0.6	110	2.0
20	0.04	66	2.4	111	0.4
21	0.03	67	6.5	112	0.6
22	0.06	69	0.9	113	1.2
23	0.2	70	3.1	114	0.6
24	0.2	71	0.05	115	0.06
25	0.03	72	0.7	116	0.2
26	0.02	73	1.2	117	0.4
27	0.05	74	0.2	118	0.1
28	0.2	76	0.1	119	1.7
29	0.1	77	0.02	120	0.2
30	0.04	78	1.4	121	0.6
31	0.1	79	2.6	123	0.2
32	0.1	80	0.3	124	0.7
33	0.7	81	2.7	126	0.3
34	3.7	82	0.8	127	0.4
35	3.1	84	0.9	128	0.07
36	1.1	86	1.9	129	2.6
37	0.7	87	1.2	130	0.9
38	6.3	88	0.3	131	3.7
39	0.3	90	0.7	132	3.1
41	0.08	91	0.05	133	0.3

Tabela 2

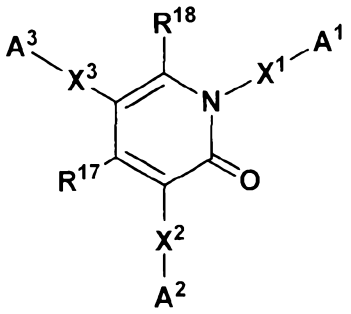
Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)
135	0.04	199	0.7	251	0.9
137	0.05	200	2.0	252	0.3
139	0.3	201	0.2	253	4.7
140	6.6	202	0.7	255	0.5
141	0.7	204	1.6	256	1.2
142	2.2	206	0.5	257	3.7
143	0.1	209	7.0	259	2.0
144	0.01	210	5.2	260	2.7
146	0.2	211	3.6	261	0.08
147	1.6	215	0.1	262	0.3
148	0.8	216	2.4	263	1.0
149	0.1	217	1.3	264	1.0
150	0.3	218	0.1	265	0.7
151	0.3	219	3.7	266	0.1
152	4.0	220	0.6	267	1.0
154	5.0	221	7.1	268	4.2
157	0.5	222	0.2	269	1.9
159	1.6	226	9.5	270	0.14
163	8.2	227	1.8	272	3.3
164	0.08	228	2.7	275	6.1
165	0.4	229	4.2	276	1.9
166	0.3	230	4.0	277	0.6
171	2.3	232	4.3	278	2.8
173	4.2	234	0.9	279	3.7
174	3.3	235	4.4	280	1.3
176	5.4	236	0.6	282	9.0
178	2.0	237	1.5	284	2.8
180	0.5	238	0.6	285	7.2
182	6.0	239	0.3	286	0.3
184	2.3	240	0.1	287	5.6
185	1.7	241	0.4	288	1.2
187	6.1	242	0.5	290	0.2
188	8.5	243	1.2	291	0.14
190	0.6	244	1.8	292	3.3
192	1.1	245	1.2	293	3.3
193	0.4	246	1.1	294	0.6
195	0.2	247	3.6	297	4.2
196	0.3	248	3.4	298	0.3
197	2.9	249	0.3	299	4.4
198	0.3	250	0.9	300	0.3

Tabela 3

Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)	Exemplo	I C_{50} (μM)
302	0.3	334	0.6	367	0.6
303	0.9	337	0.7	371	0.6
307	2.0	338	0.4	379-B	6.4
308	1.6	341	0.2	381	0.4
309	4.1	342	1.3	382-B	2.3
313	5.9	342	3.2	385	1.1
314	4.6	344	4.7	386	3.5
315	0.08	346	3.7	387	7.0
316	2.1	351	3.3	388	2.9
317	0.6	352	1.6	390	1.0
318	3.1	354	1.5	391	0.1
319	2.0	355	0.2	392	0.1
320	2.3	356	2.1	393	0.3
321	4.0	358	1.4	394	1.4
326	0.9	359	2.3	395	0.9
327	8.0	360	3.1	398	0.2
330	0.4	362	3.7		
333	0.3	365	2.7		

- REIVINDICAÇÕES -

1. Composto, **caracterizado** por ser representado pela fórmula apresentada adiante, um seu sal,



(I)

onde um de X^1, X^2 e X^3 indica uma ligação simples e os outros independentemente representam uma ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são diferentes entre si e cada um indica um inteiro de 0, 1 ou 2);com a condição de que X^3 não seja $-O-CH_2-$ quando X^1 e X^2 representam uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8}

cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila ou grupo de morfolila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila,

grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de dioxinila ou grupo de adamantila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, um seu sal, **caracterizado** por um de X^1, X^2 e X^3 representar uma ligação simples e os outros independentemente representarem uma ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila; e m e p são diferentes entre si e cada um indica um inteiro de 0, 1 ou 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila ou grupo de morfolila, um opcionalmente substituído grupo

hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila, ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de ciclohexenila, e grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, um seu sal, **caracterizado** por um de X^1, X^2 e X^3 representar uma ligação simples e os outros independentemente representarem uma ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-CH_2-O-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um

átomo de hidrogênio; e m indica um inteiro de 1 ou 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila e grupo de piperazinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, e um grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, um seu sal, **caracterizado** por um de X^1, X^2 e X^3 representar uma

ligação simples e os outros independentemente representarem uma ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$ ou $-CH_2-O-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{11} independentemente representam um átomo de hidrogênio; e m indica um inteiro de 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila e grupo de piperazinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo tienila, grupo tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, e grupo de

dioxinila, ou um grupo de adamantila; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por X^1, X^2 e X^3 cada um representar uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar átomo de hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila, onde cada um de A^1, A^2 e A^3 pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir do seguinte grupo substituinte b,

o grupo substituinte b consistindo de (1) grupo de hidróxi, (2) um átomo de halogênio, (3) grupo de nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila ou um grupo C_{2-6} alquinila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6}

alquilamino, um grupo de di-(C_{1-6} alquil)amino, um grupo C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenilamino), um grupo C_{2-6} alquinilamino, um grupo di(C_{2-6} alquinilamino), um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo C_{1-6} alquilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquenilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquinilcarbonilóxi, um grupo N-C_{1-6} alquilcarbamoil, um grupo N-C_{2-6} alquenilcarbamoil e um grupo N-C_{1-6} alquinilcarbamoil, (6) um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alquenilóxi ou um grupo C_{2-6} alquinilóxi que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo aralquilóxi e grupo de hidróxi, (7) um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo de C_{2-6} alqueniltio ou um grupo C_{2-6} alquiniltio que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, grupo nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonilóxi e um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoil, (8) um grupo de carbonil substituído por um grupo selecionado do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo amino, um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de di(C_{1-6} alquil)amino, um grupo de

C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenil)amino, um grupo de C_{2-6} alquinilamino, um grupo de di(C_{2-6} alquinil)amino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, e um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino e um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, (9) um grupo amino que pode estar opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e um grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila, (10) um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, (11) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, (12) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, (13) um grupo de C_{1-6} alquilsulfinila, (14) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, (15) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila, (16) um grupo de formila, (17) um grupo de C_{3-8} cicloalquila ou um grupo de C_{3-8} cicloalquenila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (18) um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um

átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (19) um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, um seu sal, **caracterizado** por X^1, X^2 e X^3 cada um representar uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; R^{17} representar um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila e R^{18} representar um átomo de hidrogênio,

onde cada um de A^1, A^2 e A^3 pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir do grupo substituinte b a seguir,

o grupo substituinte b consistindo de (1) grupo de hidróxi, (2) um átomo de halogênio, (3) grupo de nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila ou um grupo C_{2-6} alquinila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de di-(C_{1-6} alquil)amino, um grupo C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenilamino), um grupo C_{2-6} alquinilamino, um grupo di(C_{2-6} alquinilamino), um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo C_{1-6} alquilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquenilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquinilcarbonilóxi, um grupo N-C_{1-6} alquilcarbamoil, um grupo N-C_{2-6} alquenilcarbamoil e um grupo N-C_{1-6} alquinilcarbamoil, (6) um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alquenilóxi ou um grupo C_{2-6} alquinilóxi que podem estar opcionalmente substituídos respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo aralquilóxi e grupo de hidróxi, (7) um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo de C_{2-6} alqueniltio ou

um grupo C_{2-6} alquiniltio que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, grupo nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonilóxi e um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoil, (8) um grupo de carbonil substituído por um grupo selecionado do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo amino, um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de di(C_{1-6} alquil)amino, um grupo de C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenil)amino, um grupo de C_{2-6} alquinilamino, um grupo de di(C_{2-6} alquinil)amino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, e um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino e um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, (9) um grupo amino que pode estar opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e um grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila, (10) um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, (11) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, (12) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, (13) um grupo de C_{1-6} alquilsulfinila, (14) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, (15) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila,

(16) um grupo de formila, (17) um grupo de C_{3-8} cicloalquila ou um grupo de C_{3-8} cicloalquenila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (18) um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (19) um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 6, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila selecionado a partir do grupo que compreende grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila e grupo de cicloheptila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila, e grupo de morfolinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, e grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; R^{17} representar um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila e R^{18} representar um átomo de hidrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 6, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila selecionado a partir do grupo que compreende grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila e grupo de cicloheptila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila e grupo de piperazinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, e grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; R^{17} representar um átomo de hidrogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila e R^{18} representar um átomo de hidrogênio.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 6, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila selecionado a partir do grupo que compreende grupo de ciclopropila, grupo de ciclobutila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila e grupo de cicloheptila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila e grupo de piperazinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, e grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; R^{17} representar um átomo de hidrogênio e R^{18} representar um átomo de hidrogênio.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por um de X^1, X^2 e X^3 indicar uma ligação simples e os outros independentemente representarem uma

ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são diferentes entre si e cada um indica um inteiro de 0, 1 ou 2); com a condição de que X^1, X^2 e X^3 não representarem uma ligação simples ao mesmo tempo e com a condição de que X^3 não seja $-O-CH_2-$ quando X^1 e X^2 representam uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros selecionado a partir do grupo que compreende grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila, e grupo de morfolinila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} selecionado a partir do grupo que compreende grupo de fenila e grupo de naftila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros selecionado

a partir do grupo que compreende grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, e grupo de dioxinila, ou um grupo de adamantila; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, um seu sal, **caracterizado** por cada um de A^1, A^2 e A^3 poder estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados a partir do grupo substituinte b a seguir,

o grupo substituinte b: o grupo consistindo de (1) grupo de hidróxi, (2) um átomo de halogênio, (3) grupo de nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila ou um grupo C_{2-6} alquinila que pode ser opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de di-(C_{1-6} alquil)amino, um grupo C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenilamino), um grupo C_{2-6} alquinilamino, um grupo di(C_{2-6} alquinilamino), um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo N-C_{1-6} alquil-

N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo C_{1-6} alquilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquenilcarbonilóxi, um grupo C_{2-6} alquinilcarbonilóxi, um grupo N-C_{1-6} alquilcarbamoil, um grupo N-C_{2-6} alquenilcarbamoil e um grupo N-C_{1-6} alquinilcarbamoil, (6) um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alquenilóxi ou um grupo C_{2-6} alquinilóxi que podem ser opcionalmente substituídos respectivmente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo aralquilóxi e grupo de hidróxi, (7) um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo de C_{2-6} alqueniltio ou um grupo C_{2-6} alquiniltio que pode ser opcionalmente substituído respectivamente por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, grupo nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonilóxi e um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoil, (8) um grupo de carbonil substituído por um grupo selecionado do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo amino, um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de di(C_{1-6} alquil)amino, um grupo de C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenil)amino, um grupo de C_{2-6} alquinilamino, um grupo de di(C_{2-6} alquinil)amino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, e um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino e um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-

C_{2-6} alquinilamino, (9) um grupo amino que pode ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e um grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila, (10) um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, (11) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, (12) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, (13) um grupo de C_{1-6} alquilsulfinila, (14) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, (15) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila, (16) um grupo de formila, (17) um grupo de C_{3-8} cicloalquila ou um grupo de C_{3-8} cicloalquenila que pode ser opcionalmente substituído respectivamente por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (18) um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (19) um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} que pode ser

opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo do aralquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, um seu sal, **caracterizado** por dois de X^1, X^2 e X^3 representarem uma ligação simples e o outro indicar um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são diferentes entre si e cada um indica um inteiro de 0, 1 ou 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente

substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 11, um seu sal, **caracterizado** por dois de X^1, X^2 e X^3 representarem uma ligação simples e o outro indicar um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SC-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-CH_2-O-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m indica um inteiro de 1 ou 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 11, um seu sal, **caracterizado** por dois de X^1, X^2 e X^3 representarem uma ligação simples e o outro indicar um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente

substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$ ou $-CH_2-O-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{11} independentemente representam um átomo de hidrogênio; e m indica um inteiro de 2); A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 11, um seu sal, **caracterizado** por X^1 indicar um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são diferentes entre si e cada um indica um inteiro de 0, 1 ou 2), X^2 e X^3 independentemente representarem uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um

opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por X^1, X^2 e X^3 serem (1) uma ligação simples, (2) um grupo de C_{1-6} alquileno, um grupo de C_{2-6} alquenileno, ou um grupo C_{2-6} alquinileno que podem ser opcionalmente substituídos, respectivamente com um ou mais grupos selecionados do seguinte grupo a substituinte (3) -O-, (4) -S-, (5) -CO-, (6) -SO-, (7) $-SO_2-$, (8) $-N(R^6)-$, (9) $-N(R^7)-CO-$, (10) $-CO-N(R^8)-$, (11) $-N(R^9)-CH_2-$, (12) $-CH_2-N(R^{10})-$, (13) $-CH_2-CO-$, (14) $-CO-CH_2-$, (15) $-N(R^{11})-S(O)_m-$, (16) $-S(O)_n-N(R^{12})-$, (17) $-CH_2-S(O)_p-$, (18) $-S(O)_q-CH_2-$, (19) $-CH_2-O-$, (20) $-O-CH_2-$, (21) $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou (22) $N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$, (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16}, m, n, p e q têm os mesmos significados como definido na reivindicação 1 acima); e A^1, A^2 e A^3 serem um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo substituinte b apresentado a seguir,

o grupo substituinte a: o grupo substituinte a consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio ou grupo de ciano,

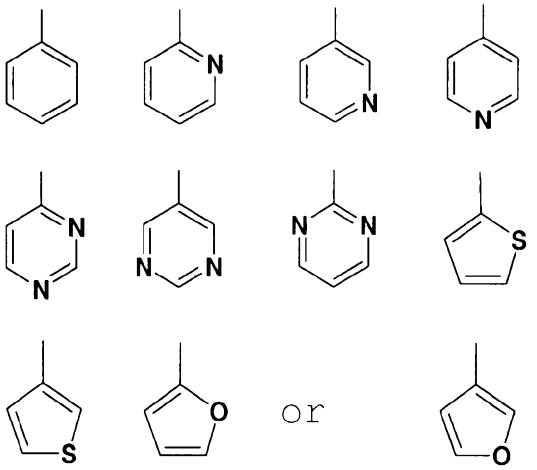
o grupo substituinte b: o grupo consistindo de (1) grupo de hidróxi, (2) um átomo de halogênio, (3) grupo de nitrilo, (4) grupo nitro, (5) um grupo C_{1-6} alquila, um grupo C_{2-6} alquenila ou um grupo C_{2-6} alquinila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, grupo de nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de di-(C_{1-6} alquil)amino, um grupo C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenilamino), um grupo C_{2-6} alquinilamino, um grupo di(C_{2-6} alquinilamino), um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, um grupo aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo C_{1-6} alquilcarboniloxi, um grupo C_{2-6} alquenilcarboniloxi, um grupo C_{2-6} alquinilcarboniloxi, um grupo N-C_{1-6} alquilcarbamoil, um grupo N-C_{2-6} alquenilcarbamoil e um grupo N-C_{1-6} alquinilcarbamoil, (6) um grupo C_{1-6} alcóxi, um grupo C_{2-6} alqueniloxi ou um grupo C_{2-6} alquiniloxi que podem estar opcionalmente substituídos respectivmente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo aralquilóxi e grupo de hidróxi, (7) um grupo C_{1-6} alquiltio, um grupo de C_{2-6} alqueniltio ou

um grupo C_{2-6} alquiniltio que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo hidróxi, grupo nitrilo, um átomo de halogênio, um grupo C_{1-6} alquilamino, um grupo de aralquilóxi, um grupo óxi TBDMS, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonilamino, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonilóxi e um grupo de C_{1-6} alquilcarbamoil, (8) um grupo de carbonil substituído por um grupo selecionado do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alcóxi, grupo amino, um grupo de C_{1-6} alquilamino, um grupo de di(C_{1-6} alquil)amino, um grupo de C_{2-6} alquenilamino, um grupo di(C_{2-6} alquenil)amino, um grupo de C_{2-6} alquinilamino, um grupo de di(C_{2-6} alquinil)amino, um grupo N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquenilamino, e um grupo de N-C_{1-6} alquil-N-C_{2-6} alquinilamino e um grupo N-C_{2-6} alquenil-N-C_{2-6} alquinilamino, (9) um grupo amino que pode estar opcionalmente substituído com um ou dois grupos selecionados do grupo consistindo de um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{2-6} alquenila, um grupo de C_{2-6} alquinila, um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, um grupo de C_{1-6} alquilcarbonila, um grupo de C_{2-6} alquenilcarbonila e um grupo de C_{2-6} alquinilcarbonila, (10) um grupo de C_{1-6} alquilsulfonila, (11) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfonila, (12) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfonila, (13) um grupo de C_{1-6} alquilsulfinila, (14) um grupo de C_{2-6} alquenilsulfinila, (15) um grupo de C_{2-6} alquinilsulfinila,

(16) um grupo de formila, (17) um grupo de C_{3-8} cicloalquila ou um grupo de C_{3-8} cicloalquenila que pode estar opcionalmente substituído respectivamente com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo do grupo hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (18) um grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, (19) um grupo hidrocarbocíclico aromático de C_{6-14} que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila, e (20) um grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros que pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo de grupo de hidróxi, um átomo de halogênio, um grupo de nitrilo, um grupo de C_{1-6} alquila, um grupo de C_{1-6} alquilóxi, um grupo de C_{1-6} alquilóxi C_{1-6} alquila e um grupo de aralquila.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar um grupo de fenila, grupo de pirrolila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila, grupo de carbazolila, grupo de ciclopentila, grupo de ciclohexila, grupo de ciclohexenila, grupo de dioxinila, grupo de adamantila, grupo de pirrolidinila, grupo de piperidinila, grupo de piperazinila ou grupo de morfolila, que podem opcionalmente ter um substituinte, respectivamente.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual ser um grupo representado pela fórmula :



que pode estar substituída.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual estar opcionalmente substituído com um grupo de hidroxila, um átomo de halogênio, grupo de amino ou grupo de nitrilo.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 6, um seu sal, **caracterizado** por os substituintes A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes ou do outro e cada qual ser um grupo de hidroxila, um átomo de halogênio ou, grupo de amino, grupo de nitrilo ou grupo de nitro.

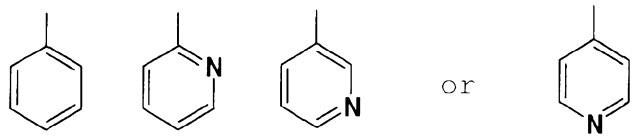
22. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por X^1, X^2 e X^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representar uma ligação simples, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-O-$ ou $-CO-$.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por X^1, X^2 e X^3 serem ligações simples.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um átomo de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, grupo de metila, grupo de etila, grupo de n-propila ou grupo de iso-propila.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por R^{17} e R^{18} representarem um átomo de hidrogênio.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 19, um seu sal, **caracterizado** por A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada um representar um grupo representado pelas fórmulas a seguir:



as quais podem estar substituídas.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por o sítio de ligação do substituinte a A^1, A^2 e/ou A^3 estarem na posição alfa da ligação do átomo de carbono ao grupo X^1, X^2 e X^3, respectivamente.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 1, um seu sal, **caracterizado** por ser qualquer um dos compostos selecionados de: 3-(2-cianofenil)-5-(2-metilsulfonilaminofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cloro-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitrofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-aminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminofenil)- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(1-

cianofenil)-5-(2-piridil)-1-[3-(5-metoximetil-2-oxazolidinon-3-il)-fenil]-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxicarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilaminocarbonilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2 piridil)-1-(4-hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-hidroximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin 2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilaminometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-acetóximetilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metiltiofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metilsulfonilfenil)-1,2-diidropiridin 2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-formiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2 ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-dietilaminometiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-hidroximetiltiofen-3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridina-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-

piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-fenil-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1,5-difenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-metoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3,4-dimetoxifenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil) -5-(tiofen- 3-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-fluorofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(tiofen-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-furil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, 3-(2-metoxicarbonilfenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-fenil-1,.2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluorofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil- 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-flúor-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin- 2-ona; 3-(2-metoxi-5-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-flúor-3-piridil)-5-(2-piridil) 1-(3 metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-flúor-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-

metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-fluorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-formilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-clorofenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(tiofen-3-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-furil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metóxi-piridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(pirimidin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-benziloximetilpiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-etiltiopiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-metoxipiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cloropiridin-5-il)-1,2-

diidropiridin-2-ona; 3-(2-ciano-fenil)-5-(2-piridil) 1-(2-fluoropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-metoxifenil)-1,2-diidropiridin 2-ona; 3-fenil-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(tiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2,6-dimetilfenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-flúor-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3- hidroxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminoetoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-clorofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-dimetilaminopropoxifenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2- cianofenil) -5-(2-piridil)-1-(2-hidroximetilfenil)-1,2 diidropiridin-2-ona; 3-(2-cinofenil)-5-(2-piridil)-1-(4-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-cianometilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-dietilaminometil-2-piridil)-1-fenil-1,2-diidro-piridin- 2-ona; 3-(2-cinofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-hidroxipiridin-6-il)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(2-aminobenzotiazol-6-il)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-

benzil-1,2,5,6-tetraidropiridin-5-il)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil) -5-(6-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(5-metilpiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(3-hidroxipiridin-2-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(6-metoxipiridin-1-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(4-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-(3-aminofenil)-3-(2-cianofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-amino-4-metilfenil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-(dimetilaminoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piperidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-pirrolidinoetoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-diisopropilamino-etoxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidinobutóxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(4-nitrofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-fenil-5-(2-piridil)-3-(2-tiazolil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-fluoropiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-

diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-nitrofenil)-5-(2-pirimidinil)-1,2- diidropiridin-2-ona; 3-(2-nitrofenil)-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-formiltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(2-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(1-naftil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(2-aminopiridin-6-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 5-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-cianofenil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-morforinopiridin-6-il)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-(3-hidroxifenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(4-piperidilóxi)]fenil-5-(2 piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1-[3-(N-acetilpiperidin- 4-il-óxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-1-[3-(1-metilsufonilpiperidin-4-il-óxi)fenil]-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 1- [3-(N-metilpiperidin-4-il-oxi)fenil]-3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-nitro-4-metilfenil) 1,2-diidropiridin-2-ona; 3-(2-cianotiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona; 3-[2-(5-oxazolil)fenil]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-

ona; 3-[2-(5-oxazolil)tiofen-3-il]-1-fenil-5-(2-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona; e 3-(2-setoxicarbonilviniltiofen-3-il)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona.

29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-flúor- 3-piridil)-5-(2-piridil)-1-fenil-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-flúor-3-piridil)-5-(2-piridil)-1-(3-piridil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-cianofenil)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

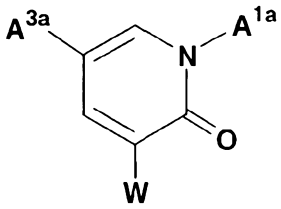
34. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-cianofenil)-1-(3-piridil)-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-fluorpiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado** por ser 3-(2-cianopiridin-3-il)-1-fenil-5-(2-pirimidinil)-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

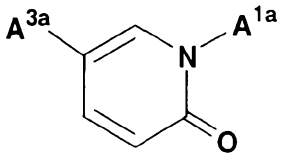
37. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser 3-(2-cianofenil)-5-(2-piridil)-1-benzil-1,2-diidropiridin-2-ona, ou um sal do mesmo.

38. Processo para a produção de um composto, representado pela fórmula:



(VII)

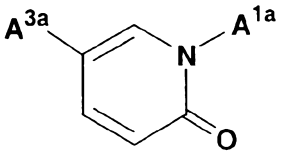
(onde, cada um de A^{1a} e A^{3a} tem o mesmo significado como definido adiante; e W representa um átomo de halogênio) ou um sal do mesmo, **caracterizado** por ser compreender submeter o composto representado pela fórmula:



(VI)

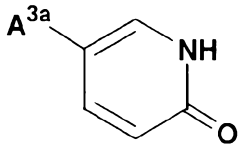
(onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros) ou um sal do mesmo a uma reação de halogenação.

39. Processo para a produção de um composto representado pela fórmula:



(VI)

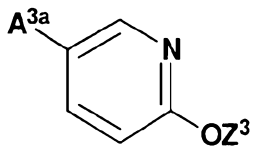
(onde A^{1a} e A^{3a} têm os mesmos significados como definido acima) ou um sal do mesmo, **caracterizado** por compreender submeter o composto representado pela fórmula:



(VIII)

(onde A^{3a} tem o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (onde A^{1a} representa o anel de hidrocarboneto aromático de C_{6-14} opcionalmente substituído ou um opcionalmente substituído heteroanel aromático de 5 a 14 membros) a uma reação de acoplamento em presença de um composto de cobre.

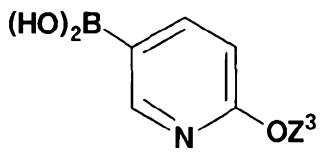
40. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** por compreender submeter o composto representado pela fórmula (VIII) acima ou um seu sal produzido pela submissão do composto representado pela fórmula:



(IX)

(onde A^{3a} tem o mesmo significado como acima definido, e Z^3 indica um grupo de proteção de um grupo de hidróxi alcoólico) a uma reação de desproteção e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (onde A^{1a} tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

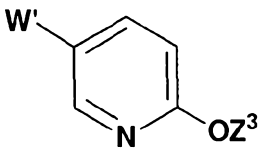
41. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** por produzir o composto representado pela fórmula (VIII) ou um sal deste submetendo-se o composto representado pela fórmula (IX) ou um sal deste produzido submetendo-se um derivado de ácido borônico representado pela fórmula :



(X)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula A^{3a} - Z^1 (onde A^{3a} tem o mesmo significado como acima definido; e Z^1 representa um átomo de halogênio) ou um sal deste para uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio, para uma reação de desproteção; e então submetendo-se o composto (VIII) ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (onde A^{1a} tem o mesmo significado como definido acima) para uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

42. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado por produzir o composto representado pela fórmula acima mencionada (X) ou um sal deste reagindo-se o composto representado pela fórmula :

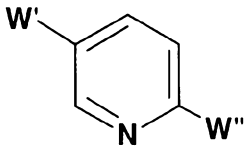


(XI)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido; e W' representa um átomo de halogênio) ou um sal deste e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo-se o composto representado pela fórmula acima (IX) ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal e o composto representado pela fórmula A^{3a} - Z^1 (onde A^{3a} e Z^1 têm os mesmos significados como acima definido) ou um sal deste para uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo-se o composto representado pela fórmula acima (VIII) ou um sal deste submetendo-se o composto (IX) ou um sal deste a uma reação de desproteção; e então submetendo-se o composto (VIII) e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (onde A^{1a} tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

43. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizado** por produzir o composto representado pela fórmula (X) acima mencionada ou um sal

deste produzido reagindo-se o composto representado ela fórmula (XI) ou um sal deste produzido pela reação do composto representado pela fórmula:



(XI)

(onde W' e W'' são iguais ou diferentes um do outro, e cada qual representa átomos de halogênio) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula Z^3OM (onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido; e M representa um átomo de metal de alcalino) e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo-se o composto representado pela fórmula (IX) acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula A^{3a} Z^1 (onde A^{3a} e Z^1 tem os mesmos significados como acima definido) ou um sal deste, a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo-se o composto representado pela fórmula (VIII) acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (IX) ou um sal deste a uma reação de desproteção; e em seguida submeter o composto (VIII) e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $A^{1a}B(OH)_2$ (onde A^{1a} tem o mesmo significado como definido acima) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

44. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 38, **caracterizado** por submeter o composto

representado pela fórmula (VI) acima mencionada e produzido pelo processo de produção de acordo com qualquer das reivindicações 39 a 43 ou um sal deste a uma reação de halogenação.

45. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 38 ou 44, **caracterizado** pro W ser bromo ou iodo.

46. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 38 ou 44, **caracterizado** por a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste ser (1) uma reação de bromination empregando-se N-bromosucinimida ou bromo-ácido acético ou (2) uma reação de iodinação empregando-se N-iodosucinimida ou iodo.

47. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 38 ou 44, **caracterizado** por a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste ser realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente.

48. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 38 ou 44, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo e

benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila.

49. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 43, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila opcionalmente substituídos.

50. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 44, **caracterizado** por o composto de cobre empregado para uma reação de acoplamento que utiliza o composto (VIII) ou um sal deste ser acetato de cobre ou cloreto de di-μ-hidroxo-bis[(N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina cobre (II)] .

51. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 44, **caracterizado** por a reação de acoplamento empregando o composto (VIII) ou um sal deste ser realizada na presença de uma base.

52. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 51, **caracterizado** por a base ser trietilamina, piridina ou tetrametilendiamina.

53. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 44, por a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste ser realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente.

54. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 44, **caracterizado** por Z^3 ser um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} aralquila.

55. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 40 a 44, **caracterizado** por a reação de desproteção do composto (IX) ou um sal deste ser realizada na presença de um ácido.

56. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 55, **caracterizado** por o ácido ser ácido hidroclórico d.

57. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 41 a 44, **caracterizado** por o catalisador na reação de acoplamento que utiliza o composto (X) ou um sal deste ser acetato de paládio e trifenilfosfina.

58. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 41 a 44, **caracterizado** por a reação de acoplamento empregando o composto (X) ou um sal deste ser realizada na presença de uma base.

59. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado** por a base ser carbonato de césio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio.

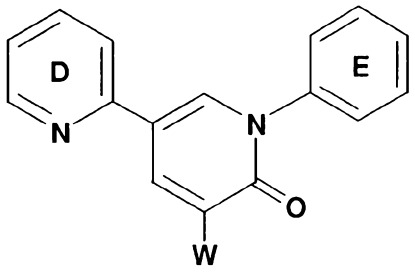
60. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 42 a 44, **caracterizado** por W' ser bromo.

61. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 42 a 44, **caracterizado** por a base empregada para a reação do composto (XI) ou um sal deste com trimetoxiborano ser n-butillítio.

62. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, **caracterizado** por W' e W'' serem bromo.

63. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 43 ou 44, **caracterizado** por o composto representado pela fórmula Z^3OM ser metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

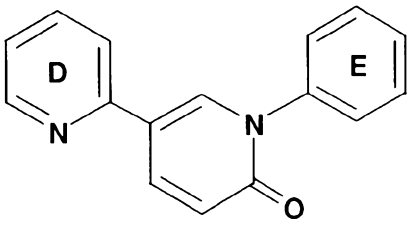
64. Processo para a produção de um composto, representado pela fórmula:



(VII)'

(onde, o anel D e o anel E têm os mesmos significados como definido adiante; e W tem o mesmo significado como definido

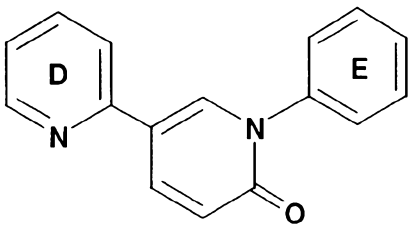
acima) ou um sal deste, **caracterizado** por compreender submeter um composto representado pela fórmula:



(VI)'

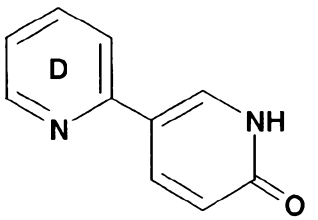
(onde, o anel D representa um opcionalmente substituído anel piridina; e o anel E representa um opcionalmente substituído anel benzênico) ou um sal deste a uma reação de halogenação.

65. Processo para produzir um composto representado pela fórmula:



(VI)'

(onde, o anel D e o anel E have têm os mesmos significados como definido acima) ou um sal deste, **caracterizado** por compreender submeter o composto representado pela fórmula:

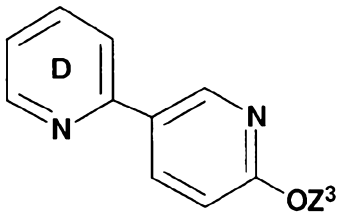


(VIII)'

(onde o anel D tem o mesmo significado como definido acima) ou um sal deste e um derivado borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph indica um opcionalmente

substituído grupo fenila) a uma reação de acoplamento em presença de um composto de cobre.

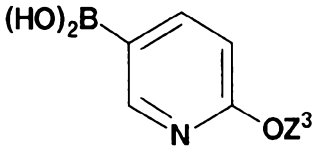
66. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** por submeter o composto representado pela fórmula (VIII)' acima ou um sal deste produzido submetendo-se o composto representado pela fórmula :



(IX)'

(onde o anel B e Z^3 têm os mesmos significados como definidos acima) ou um sal deste a uma reação de desproteção, e o derivado de ácido borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

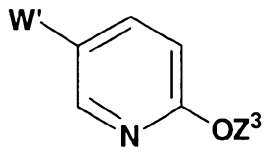
67. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** por produzir o composto representado pela fórmula (VII)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto representado pela fórmula (IX)' acima mencionada ou um sal deste produzido submetendo-se um derivado de ácido borônico representado pela fórmula:



(X)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido) ou um sal deste e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio para uma reação de desproteção; e em seguida submetendo-se o composto (VIII)' ou um sal deste e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

68. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** por produzir o composto representado pela fórmula (X) acima ou um sal deste reagindo-se o composto representado pela fórmula:

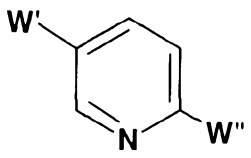


(XI)

(onde Z^3 tem o mesmo significado como acima definido; e W' representa um átomo de halogênio) ou um sal deste e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo o composto representado pela fórmula (IX)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal deste e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo o composto representado pela fórmula (VIII)' acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (IX)' ou um sal a uma reação de desproteção; e

então submetendo-se o composto (VIII)' e um derivado de ácido borônico representado pela fórmula $PhB(CH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) na presença de um composto de cobre.

69. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 65, **caracterizado** por produzir o composto representado pela fórmula (X) acima mencionada ou um sal deste reagindo-se o composto representado pela fórmula (XI) acima mencionada ou um sal deste produzido reagindo-se o composto representado pela fórmula:



(XII)

(onde W' e W'' são iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa átomos de halogênio) ou um sal deste e o composto representado pela fórmula Z^3OM (onde Z^3 e M têm os mesmos significados como acima definido), e trimetoxiborano na presença de uma base; produzindo o composto representado pela fórmula (IX)' acima ou um sal deste submetendo-se o composto (X) ou um sal e uma 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ou um sal deste a uma reação de acoplamento na presença de um catalisador de paládio; produzindo o composto representado pela fórmula (VIII) acima mencionada ou um sal deste submetendo-se o composto (IX)' ou um sal deste a uma reação de desproteção; e em seguida submetendo-se o composto (VIII)' e um derivado de

ácido borônico representado pela fórmula $PhB(OH)_2$ (onde Ph tem o mesmo significado como acima definido) a uma reação de acoplamento na presença de um composto de cobre.

70. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** por submeter o composto representado pela fórmula (VI)' acima mencionada e produzido pelo processo de produção de acordo com qualquer das reivindicações 44 a 47 ou um sal deste a uma reação de halogenação.

71. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 64 ou 70, **caracterizado** por W ser bromo ou iodo.

72. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 64 ou 70, **caracterizado** por a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste ser (1) uma reação de bromination empregando-se N-bromosucinimida ou ácido acético-bromo, ou (2) uma reação de iodinação empregando-se a N-iodosucinimida ou iodo.

73. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 64 ou 70, **caracterizado** por a reação de halogenação para produzir o composto (VII) ou um sal deste ser realizada empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente.

74. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 64 ou 70, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representa

grupo de fenila opcionalmente substituído, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isc-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila.

75. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 65 a 69, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de iso-quinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila.

76. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 65 a 70, **caracterizado** por o composto de cobre empregado para a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste ser acetato de cobre ou cloreto de di-μ-hidroxo-bis[(N,N,N′,N′-tetrametiletilenodiamina)cobre (II)].

77. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 65 a 70, **caracterizado** por a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste ser realizada na presença de uma base.

78. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 77, **caracterizado** por a base ser trietilamina, piridina ou tetrametilendiamina.

79. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 65 a 70, **caracterizado** por a reação de acoplamento empregando-se o composto (VIII) ou um sal deste ser realizado empregando-se N,N-dimetilformamida como um solvente.

80. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 66 a 70, **caracterizado** por Z^3 ser grupo C_{1-6} alquila ou um grupo aralquila.

81. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 66 a 70, **caracterizado** por a reação de desproteção do composto (IX) ou um sal deste ser realizada na presença de um ácido.

82. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 81, **caracterizado** por o ácido ser ácido hidroclórico.

83. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 67 a 70, **caracterizado** por um catalisador na reação de acoplamento empregando-se o composto (X) ou um sal deste ser acetato de paládio e trifenilfosfina.

84. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 67 a 70, **caracterizado** por a reação de acoplamento empregando-se o composto (X) ou um sal deste ser realizada na presença de uma base.

85. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 84, **caracterizado** por a base ser um carbonato de césio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio.

86. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 68 a 70, **caracterizado** por W' ser bromo.

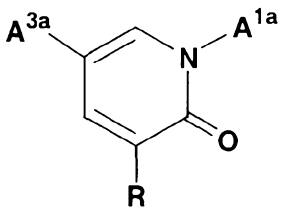
87. Processo de produção, de acordo com as reivindicações 68 a 70, **caracterizado** por a base empregada para a reação do composto (XI) ou um sal deste com trimetoxiborano ser n-butillítio.

88. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 69 a 70, **caracterizado** por W' e W'' serem bromo.

89. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 69 ou 70, **caracterizado** por o composto representado pela fórmula Z^3 OM ser metóxido de sódio ou etóxido de sódio.

90. Processo de produção, de acordo com qualquer uma das reivindicações 67 a 70, **caracterizado** por a 2-halogenopiridina opcionalmente substituída ser uma 2-bromopiridina opcionalmente substituída.

91. Composto, **caracterizado** por ser representado pela fórmula seguinte, um seu sal:



(XIII)

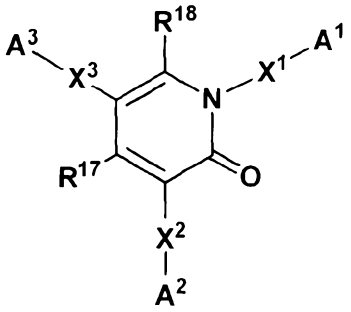
onde A^{1a} e A^{3a} são iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual representa um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R representar um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.

92. Composto, de acordo com a reivindicação 91, um seu sal, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um opcionalmente substituído grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de piridazinila, grupo de pirimidinila, grupo de pirazinila, grupo de tienila, grupo de tiazolila, grupo de furila, grupo de naftila, grupo de quinolila, grupo de isoquinolila, grupo de indolila, grupo de benzimidazolila, grupo de benzotiazolila, grupo de benzoxazolila, grupo de imidazopiridila ou grupo de carbazolila.

93. Composto, de acordo com a reivindicação 91, um seu sal, **caracterizado** por A^{1a} e A^{3a} serem iguais ou diferentes um do outro e cada qual representar um grupo de fenila, grupo de piridila, grupo de pirimidinila, grupo de tienila ou grupo de furila, opcionalmente substituídos.

94. Composto, de acordo com a reivindicação 91, um seu sal, **caracterizado** por R ser átomo de hidrogênio ou bromo.

95. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender um composto representado pela fórmula seguinte, um seu sal,:



(I)

onde um de X^1, X^2 e X^3 representa uma ligação simples e os outros independentemente representam uma ligação simples ou um opcionalmente substituído grupo de C_{1-6} alquileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquenileno, um opcionalmente substituído grupo de C_{2-6} alquinileno, -O-, -S-, -CO-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^6)-$, $-N(R^7)-CO-$, $-CO-N(R^8)-$, $-N(R^9)-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{10})-$, $-CH_2-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-N(R^{11})-S(O)_m-$, $-S(O)_n-N(R^{12})-$, $-CH_2-S(O)_p-$, $-S(O)_q-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-N(R^{13})-CO-N(R^{14})-$ ou $-N(R^{15})-CS-N(R^{16})-$ (onde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{16} independentemente representam um átomo de hidrogênio, um grupo de C_{1-6} alquila ou um grupo de C_{1-6} alcóxi; e m, n, p e q são diferentes entre si e cada um representa um inteiro de 0, 1 ou 2); com a condição de que X^3 não seja $-O-CH_2-$ quando X^1 e X^2 representam uma ligação simples; A^1, A^2 e A^3 serem iguais ou

diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquila, um opcionalmente substituído grupo de C_{3-8} cicloalquenila, um opcionalmente substituído grupo heterocíclico não aromático de 5 a 14 membros, um opcionalmente substituído grupo hidrocarbocíclico aromático C_{6-14} ou um opcionalmente substituído grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 membros; e R^{17} e R^{18} serem iguais ou diferentes uns dos outros e cada qual independentemente representar um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo de C_{1-6} alquila.

96. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 95, **caracterizada** por ser um agente terapêutico ou preventivo para epilepsia, doença de Parkinson, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.

97. Uso da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 95, **caracterizado** por ser para a fabricação de um agente terapêutico ou preventivo para tratar epilepsia, doença de Parkinson, síndrome de Parkinson ou esclerose múltipla.