

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

(21) **PI0608636-5 A2**



* B R P I 0 6 0 8 6 3 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 14/03/2006
(43) Data da Publicação: 19/01/2010
(RPI 2037)

(51) Int.Cl.:

C07D 213/82 (2010.01)
A61K 31/4412 (2010.01)
A61K 31/4427 (2010.01)
A61K 31/444 (2010.01)
A61P 11/00 (2010.01)
A61P 11/06 (2010.01)
A61P 29/00 (2010.01)
C07D 213/83 (2010.01)
C07D 401/12 (2010.01)
C07D 409/12 (2010.01)
C07D 413/12 (2010.01)

(54) Título: **NOVOS COMPOSTOS II DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE ELASTASE DE NEUTRÓFILO**

(30) Prioridade Unionista: 16/03/2005 SE 0500604-4

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

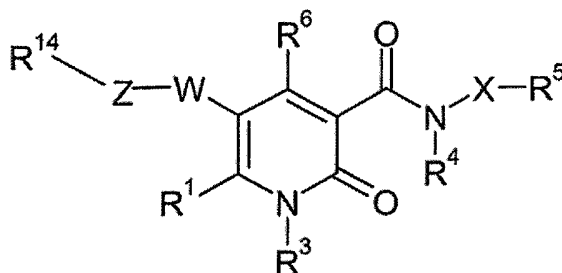
(72) Inventor(es): ANTONIOS NIKITIDIS, ASIM KUMAR RAY, HANS LÖNN, JENNY SANDMARK, KAROLINA LAWITZ, THOMAS BRIMERT

(74) Procurador(es): Magnus Aspeby/Claudio Marcelo Szabas

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006000328 de 14/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/098684 de 21/09/2006

(57) Resumo: NOVOS COMPOSTOS II DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE ELASTASE DE NEUTRÓFILO. A presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (I) em que os substituintes R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{14} , X, W e Z são como definidos no relatório descritivo e/ou no quadro reivindicatório do presente pedido de patente e isômeros óticos, racematos e tautômeros dos mesmos, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. A presente invenção adicionalmente se refere a um processo para a preparação de referidos compostos de fórmula geral (I); a composições farmacêuticas que compreendem os compostos de fórmula geral (I) e bem como à utilização dos compostos de fórmula geral (I) em terapia. A presente invenção também se refere à fabricação de um medicamento para utilização em terapia em que modulação de atividade de elastase de neutrófilo é benéfica, e a um método de tratamento, ou redução do risco, de uma doença ou condição na qual inibição da atividade de elastase de neutrófilo é benéfica que compreende a administração para um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os compostos são inibidores de elastase de neutrófilo humano.



" NOVOS COMPOSTOS II DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO
INIBIDORES DE ELASTASE DE NEUTRÓFILO "

CAMPO TÉCNICO DA PRESENTE INVENÇÃO

5 A presente invenção se refere a derivados de 2-piridona, processos para preparação dos mesmos, composições farmacêuticas contendo os mesmos e utilização dos mesmos em terapia.

10 PANORAMA DO ESTADO DA TÉCNICA DA PRESENTE INVENÇÃO

Elastases são possivelmente as enzimas as mais destrutivas no corpo, possuindo a habilidade para degradar virtualmente todos os componentes de tecido conectivo humano. A degradação proteolítica não controlada pelas
15 elastases está implicada em um número de condições patológicas. Elastase de neutrófilo humano (*hNE*), um membro da superfamília quimotripsina (*chymotrypsin*) de proteases serina é uma enzima **33-KDa** armazenada nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Em neutrófilos a concentração
20 de **NE** excede **5 mM** e sua quantidade celular total foi estimada ser acima de **3 pg**. Sob ativação, **NE** é rapidamente liberada a partir dos grânulos para o espaço extracelular com alguma porção permanecendo ligada para membrana plasmática de neutrófilo (ver Kawabat e outros, **2.002**, *Eur. J. Pharmacol.*, **451**, **1 - 10**). A principal função fisiológica intercelular de **NE** é degradação de moléculas orgânicas estranhas fagocitosadas pelos neutrófilos, enquanto que a
25 alvo principal para elastase extracelular é elastina (Janoff e Scherer, **1.968**, *J. Exp. Med.*, **128**, **1.137 - 1.155**). **NE** é única, como comparada para outras proteases
30

(por exemplo, proteinase 3) em que ela possui a habilidade para degradar quase toda a matriz extracelular e proteínas plasmáticas chave (ver Kawabat e outros, 2.002, *Eur. J. Pharmacol.*, 451, 1 - 10). Ela degrada uma faixa abrangente de proteínas de matriz extracelular tal como elastina, colágenos Tipo 3 e Tipo 4, laminina, fibronectina, citocinas, etc. (Ohbayashi, H., 2.002, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 11, 965 - 980). NE é um mediador mais comum de muitas mudanças patológicas verificadas em doenças pulmonares crônicas incluindo dano epitelial (Stockley, R.A., 1.994, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 150, 109 - 113).

O papel destrutivo da NE foi solidificado há quase 40 anos atrás quando Laurell e Eriksson relataram uma associação de obstrução de fluxo de ar crônica e enfisema com deficiência de soro de α_1 -antitrypsin (Laurell e Eriksson, 1.963, *Scand. J. Clin. Invest.*, 15, 132 - 140). Subseqüentemente, foi determinado que α_1 -antitripsina é o inibidor endógeno o mais importante de NE humana. O equilíbrio (balanço) entre NE humano e antiprotease endógena é acreditado para provocar NE humano em excesso em tecidos pulmonares o que é considerado como um fator patogênico principal em doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). A NE humana excessiva mostra um perfil destrutivo proeminente e ativamente toma parte na destruição das estruturas pulmonares normais, seguida pela ampliação irreversível dos espaços de ar respiratórios, como observado principalmente em enfisema. Existe um aumento no recrutamento neutrófilo para os pulmões o que está associado com carga de elastase de pulmão aumentada e

enfisema em camundongo deficiente em inibidor α_1 -antitripsina (Cavarra e outros, 1.996, *Lab. Invest.*, 75, 273 - 280). Indivíduos com níveis mais altos de complexo inibidor de protease **NE- α_1 -antitripsina** em fluido de lavagem bronquioalveolar mostram declínio significativamente acelerado em funções dos pulmões comparados com aqueles (indivíduos) com níveis mais baixos (Betsuyaku e outros, 2.000, *Respiration*, 67, 261 - 267). Instilação de **NE** humano por intermédio da traquéia em ratos provoca hemorragia pulmonar, acumulação neutrópila durante fase aguda e mudanças enfisematosas durante fase crônica (Karaki e outros, 2.002, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 166, 496 - 500). Estudos mostraram que a fase aguda da enfisema pulmonar e hemorragia pulmonar provocadas pela **NE** em hamsters podem ser inibidas pelo pré-tratamento com inibidores de **NE** (Fujie e outros, 1.999, *Inflamm. Res.*, 48, 160 - 167).

Inflamação de vias aéreas de predominância em neutrófilo e obstrução mucosa das vias aéreas são as maiores características patológicas de **COPD**, incluindo fibrose cística e bronquite crônica. **NE** prejudica produção de mucina, conduzindo para obstrução mucosa das vias aéreas. **NE** é reportada aumentar a expressão do principal gene de mucina respiratório, **MUC5AC** (Fisher, B.M & Voynow, 2.002, *Am. J. Respir. Cell Biol.*, 26, 447 - 452). Administração de aerosol de **NE** para porcos guinea produz danos epiteliais extensivos dentro de 20 minutos de contato (Suzuki e outros, 1.996, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 153, 1.405 - 1.411). Adicionalmente, **NE** reduz a frequência de batida ciliar do epitélio respiratório humano *in vitro*

(Smallman e outros, 1.984, *Thorax*, 39, 663 - 667) o que é consistente com a folga mucociliar reduzida que é observada em pacientes de **COPD** (Currie e outros, 1.984, *Thorax*, 42, 126 - 130). A instilação de **NE** para as vias aéreas conduz para hiperplasia de glândula de muco em hamsters (Lucey e
5 outros, 1.985, *Am. Resp. Crit. Care., Med.*, 132, 362 - 366). Um papel para **NE** está também implicado em hipersecreção de muco em asma. Em um modelo de asma aguda de porco guinea sensível a alergênio, um inibidor de **NE**
10 preveniu desgranulação de célula goblet e hipersecreção de muco (Nadel e outros, 1.999, *Eur. Resp. J.*, 13, 190 - 196).

NE foi também mostrada desempenhar um papel na patogênese de fibrose pulmonar. Complexo inibidor de **NE: α_1 -proteinase** é aumentado em soro de pacientes com fibrose
15 pulmonar, o que se correlaciona com os parâmetros clínicos nestes pacientes (Yamanouchi e outros, 1.998, *Eur. Resp. J.* 11, 120 - 125). Em um modelo de murina de fibrose pulmonar humana, um inibidor de **NE** reduziu fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Taooka e outros, 1.997, *Am. J. Resp. Crit.*
20 *Care Med.*, 156, 260 - 265). Adicionalmente, investigadores mostraram que camundongos deficientes em **NE** são resistentes à fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Dunsmore e outros, 2.001, *Chest*, 120, 35S - 36S). Nível de **NE** plasmático foi verificado ser elevado em pacientes que
25 progrediram para **ARDS** implicando a importância de **NE** em patogênese de doença **ARDS** prematura. (Donnelly e outros, 1.995, *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 151, 1.428 - 1.433). As antiproteases e **NE** complexada com antiprotease foram aumentadas em área de câncer de pulmão (Marchandise e
30 outros, 1.989, *Eur. Resp. J.* 2, 623 - 629). Estudos

recentes mostraram que polimorfismos na região promotora do gene de **NE** estão associados com desenvolvimento de câncer de pulmão (Taniguchi e outros, 2.002, *Clin. Cancer Res.*, 8, 1.115 - 1.120).

5 Lesão de pulmão aguda provocada pela endotoxina em animais de laboratório está associada com elevados níveis de **NE** (Kawabata e outros, 1.999, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 161, 2.013 - 2.018). Inflamação de pulmão aguda provocada pela injeção intratraqueal de lipopolissacarídeo
10 em camundongos mostrou elevar a atividade de **NE** em fluido de lavagem bronco-alveolar que é significativamente inibida por um inibidor de **NE** (Fujie e outros, 1.999, *Eur. J. Pharmacol.*, 374, 117 - 125; Yasui e outros, 1.995, *Eur. Resp. J.*, 8, 1.293 - 1.299). **NE** também desempenha um
15 importante papel no aumento induzido por neutrófilo de permeabilidade microvascular pulmonar observada em um modelo de lesão de pulmão aguda provocada pelo fator α de necrose de tumor (**TNF α**) e acetato de miristato de forbol (**PMA**) em pulmões de coelho aspergidos isolados (Miyazaki e
20 outros, 1.998, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 89 - 94).

Um papel para **NE** foi também sugerido em espessamento de parede vascular pulmonar induzida por monocrotalina e hipertrofia cardíaca (Molteni e outros, 1.989, *Biochemical*
25 *Pharmacol.*, 38, 2.411 - 2.419). Inibidor de elastase de serina reverte a hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina e remodelação em artérias pulmonares de rato (Cowan e outros, 2.000, *Nature Medicine*, 6, 698 - 702). Estudos recentes mostraram que elastase de serina, ou seja,
30 **NE** ou elastase vascular são importantes em muscularização

induzida por fumaça de cigarros de pequenas artérias pulmonares em porcos guinea (Wright e outros, 2.002, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166, 954 - 960).

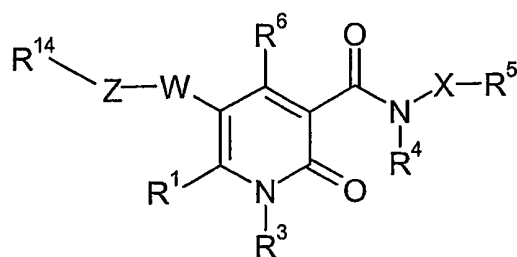
NE desempenha um papel chave em dano isquêmico cerebral experimental (Shimakura e outros, 2.000, *Brain Research*, 858, 55 - 60), lesão de pulmão por reperfusão isquêmica (Kishima e outros, 1.998, *Ann. Thorac. Surg.*, 65, 913 - 918) e isquemia miocárdica em coração de rato (Tiefenbacher e outros, 1.997, *Eur. J. Physiol.*, 433, 563 - 570). Níveis de **NE** humana em plasma são significativamente aumentados acima do normal em doenças de intestino inflamatórias, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa (Adeyemi e outros, 1.985, *Gut*, 26, 1.306 - 1.311). Em adição **NE** foi também assumida estar envolvida na patogênese de artrite reumatóide (Adeyemi e outros, 1.986, *Rheumatol. Int.*, 6, 57). O desenvolvimento de colágeno induziu artrite em camundongo é suprimido por um inibidor de **NE** (Kakimoto e outros, 1.995, *Cellular Immunol.*, 165, 26 - 32).

Por consequência, **NE** humana é conhecida como uma das mais destrutivas proteases de serina e foi implicada em uma variedade de doenças inflamatórias. O inibidor endógeno importante da **NE** humana é α_1 -antitripsina. O equilíbrio (balanço) entre **NE** humana e antiprotease é acreditado dar surgimento a um excesso de **NE** humana resultando em destruição de tecido descontrolada. O balanço de protease/antiprotease pode ser desajustado por uma disponibilidade diminuída de α_1 -antitripsina tanto através de inativação pelos oxidantes tal como fumaça de cigarro, ou quanto como um resultado de inabilidade genética para

produzir níveis de soro suficientes. **NE** humana foi implicada na promoção ou exacerbação de um número de doenças, tais como enfisema pulmonar, fibrose pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda em adulto (**ARDS**),
 5 lesão por reperfusão isquêmica, artrite reumatóide e hipertensão pulmonar.

APRESENTAÇÃO DA PRESENTE INVENÇÃO

Em concordância com a presente invenção, está,
 10 conseqüentemente, proporcionado de um composto de fórmula geral (**I**):



(I)

15 em que:

R¹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

W representa S(O)_m em que m representa um número inteiro 0, 1 ou 2;

Z representa uma ligação simples, -CH₂- ou -NR²⁵-;

20 R¹⁴ representa um átomo de hidrogênio ou OH ou um grupo selecionado a partir de C₁-C₆ alquil e um sistema de anel saturado ou insaturado de 3 até 10 membros opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; cada grupo

sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de fenil, C_1-C_6 alcóxicarbonil, halogênio, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxí, **CN**, **OH**, **NO₂**, C_1-C_3 alquil substituído por um ou mais átomos de **F**, C_1-C_3 alcoxí substituído por um ou mais átomos de **F**, $NR^{12}R^{13}$, $C\equiv CR^{30}$, $CONR^{31}R^{32}$, **CHO**, C_2-C_4 alcânóil, $S(O)_pR^{33}$ e OSO_2R^{34} ;

R^{12} e R^{13} independentemente representam **H**, C_1-C_6 alquil, formil ou C_2-C_6 alcânóil; ou o grupo $-NR^{12}R^{13}$ juntamente representa um anel azacíclico de 5 até 7 membros opcionalmente incorporando um heteroátomo adicional selecionado a partir de **O**, **S** e NR^{26} ;

R^{30} representa **H**, C_1-C_3 alquil, **Si(CH₃)₃** ou fenil;

R^{33} e R^{34} independentemente representam **H** ou C_1-C_3 alquil; referido alquil sendo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de **F**;

R^6 representa **H** ou **F**;

R^3 representa fenil ou um anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 até 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de **O**, **S** e **N**; referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio, C_1-C_6 alquil, ciano, C_1-C_6 alcoxí, nitro, metilcarbonil, $NR^{35}R^{36}$, C_1-C_3 alquil substituído por um ou mais átomos de **F** ou C_1-C_3 alcoxí substituído por um ou mais átomos de **F**;

R^{35} e R^{36} independentemente representam **H** ou C_1-C_3 alquil; referido alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído por um ou mais átomos de **F**;

R^4 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a

partir de flúor, hidroxil e C_1-C_6 alcoxi;

X representa uma ligação simples, O , NR^{24} ou um grupo $-C_1-C_6$ -alquileno- $Y-$, em que Y representa uma ligação simples, átomo de oxigênio, NR^{24} ou $S(O)_w$; e referido alquileno sendo opcionalmente substituído por OH , halogênio, CN , $NR^{37}R^{38}$, $NR^{37}R^{38}$, C_1-C_3 alcoxi, $CONR^{39}R^{40}$, SO_2R^{41} e $SO_2NR^{42}R^{43}$;

ou R^4 e X estão unidos juntamente tal que o grupo $-NR^4X$ juntamente representa um anel azacíclico de 5 até 7 membros opcionalmente incorporando um heteroátomo adicional selecionado a partir de O , S e NR^{44} ; referido anel sendo opcionalmente substituído por C_1-C_6 alquil ou $NR^{45}R^{46}$; referido alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído por OH ;

um ou outro R^5 representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de:

- i) fenoxi,
- ii) fenil,
- iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

iv) um anel hidrocarbíl C_3-C_6 saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de 4 até 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de oxigênio, $S(O)_x$ e NR^{20} , em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente trocado por um grupo carbonil;

ou R^5 representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados a partir

dos sistemas de anéis monocíclicos definidos em **ii)**, **iii)**,
iv) e **v)** anteriormente, em que os **dois** anéis são tanto
fundidos juntamente, ligados diretamente um para o outro ou
quanto estão separados um a partir do outro por um grupo
5 ligante selecionado a partir de oxigênio, **S(O)_t** ou **C₁-C₆**
alquilenos opcionalmente compreendendo um ou mais
heteroátomos internos ou terminais selecionados a partir de
oxigênio, enxofre e **NR²⁷** e sendo opcionalmente substituídos
por pelo menos um substituinte selecionado a partir de
10 hidroxil, oxo e **C₁-C₆** alcoxi,

o sistema de anel monocíclico ou bicíclico sendo
opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte
selecionado a partir de oxigênio, **CN**, **OH**, **C₁-C₆** alquil, **C₁-**
C₆ alcoxi, halogênio, **NR⁴⁷R⁴⁸**, **NO₂**, **OSO₂R⁴⁹**, **CO₂R⁵⁰**, **C(=NH)NH₂**,
15 **C(O)NR⁵¹R⁵²**, **C(S)NR⁵³R⁵⁴**, **SC(=NH)NH₂**, **NR⁵⁵C(=NH)NH₂**, **S(O)_vR²¹**,
SO₂NR⁵⁶R⁵⁷, **C₁-C₃** alcoxi substituído por um ou mais átomos de
F e **C₁-C₃** alquil substituído por **SO₂R⁵⁸** ou por um ou mais
átomos de **F**; referido **C₁-C₆** alquil sendo opcionalmente
adicionalmente substituído com pelo menos um substituinte
20 selecionado a partir de ciano, hidroxil, **C₁-C₆** alcoxi, **C₁-C₆**
alquiltio e **-C(O)NR²²R²³**;

ou **R⁵** pode também representar **H**;

R²⁰ representa hidrogênio, **C₁-C₆** alquil, **C₁-C₆**
alquilcarbonil ou **C₁-C₆** alcoxycarbonil;

25 **R²¹** representa hidrogênio, **C₁-C₆** alquil ou **C₃-C₈**
cicloalquil; referido grupo alquil ou cicloalquil sendo
opcionalmente adicionalmente substituído por um ou mais
substituintes selecionados independentemente a partir de
OH, **CN**, **C₁-C₃** alcoxi e **CONR⁵⁹R⁶⁰**;

30 **R³⁷** e **R³⁸** independentemente representam **H**, **C₁-C₆** alquil,

formil ou C_2-C_6 alcanoil;

R^{47} e R^{48} independentemente representam H, C_1-C_6 alquil, formil ou C_2-C_6 alcanoil, $S(O)_q R^{61}$ ou $SO_2NR^{62}R^{63}$; referido grupo alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído
5 por halogênio, CN, C_1-C_4 alcoxi ou $CONR^{64}R^{65}$;

R^{41} e R^{61} independentemente representam H, C_1-C_6 alquil ou C_3-C_6 cicloalquil;

p é 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

10 r é 0, 1 ou 2;

t é 0, 1 ou 2;

w é 0, 1 ou 2;

v é 0, 1 ou 2;

R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{31} , R^{32} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} ,
15 R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} ,
 R^{59} , R^{60} , R^{62} , R^{63} , R^{64} e R^{65} cada um independentemente representam hidrogênio ou C_1-C_6 alquil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

No contendo do presente pedido de patente, a menos que
20 de outro modo estabelecido, um grupo substituinte alquil, alquenil ou alquinil ou uma metade alquil em um grupo substituinte pode ser linear ou ramificado. Similarmente, um grupo alquilenil pode ser linear ou ramificado. Na definição de R^{14} , o sistema de anel de 3 até 10 membros
25 saturado ou insaturado pode possuir propriedades alicíclicas ou aromáticas. Um sistema de anel insaturado irá ser parcialmente ou totalmente insaturado.

R^1 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-
30 butil, n-pentil ou n-hexil).

Em uma concretização da presente invenção, R^1 representa um grupo alquil C_1-C_4 ou C_1-C_2 , em particular, um grupo metil.

W representa um grupo S , $S(O)$ ou $S(O)_2$. Em uma
5 concretização da presente invenção, W representa um grupo $S(O)$ ou $S(O)_2$. Em uma outra concretização da presente invenção, W representa $S(O)$.

Z representa uma ligação simples, $-CH_2-$ ou $-NR^{25}-$. Em uma concretização da presente invenção, Z representa uma
10 ligação simples $-CH_2-$, $-NH-$ ou $-NCH_3-$. Em uma outra concretização da presente invenção, Z representa uma ligação simples, de maneira que o grupo W está ligado diretamente para o grupo R^{14} .

R^{14} representa H ou OH ou um grupo selecionado a partir
15 de:

C_1-C_6 alquil (por exemplo metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil); e

um sistema de anel saturado ou insaturado de 3 até 10
20 membros (por exemplo, 3, 4 ou 5 até 6, 7, 8, 9 ou 10 membros) opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel independentemente) selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

25 cada grupo sendo opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo, um, dois, três ou quatro) substituinte independentemente selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, CHO , hidroxil, fenil, nitro, $-S(O)_pR^{33}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$,
30 C_1-C_4 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil,

n -butil, isobutil ou *tert*-butil), C_1 - C_4 alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi, n -propoxi, isopropoxi, n -butoxi, isobutoxi ou *tert*-butoxi), C_2 - C_4 alcanoil [por exemplo, metilcarbonil (acetil), etilcarbonil, n -propilcarbonil ou isopropilcarbonil], C_1 - C_6 alcoxicarbonil (por exemplo, metoxicarbonil, etoxicarbonil, n -propoxicarbonil, isopropoxicarbonil, n -butoxicarbonil, isobutoxicarbonil, *tert*-butoxicarbonil, n -pentoxicarbonil ou n -hexoxicarbonil), C_1 - C_3 alquil substituído por um ou mais átomos de **F** (por exemplo, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $CH(CF_3)_2$ e $CH_2CH_2CF_3$), C_1 - C_3 alcoxi substituído por um ou mais átomos de **F** (por exemplo, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2CH_2F , OCH_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $OCH(CF_3)_2$ e $OCH_2CH_2CF_3$), $NR^{12}R^{13}$, $C\equiv CR^{30}$ e OSO_2R^{34} .

Exemplos de sistemas de anéis de **3** até **10** membros saturados ou insaturados que podem ser utilizados, que podem ser monocíclicos ou policíclicos (por exemplo, bicíclicos) em que os dois ou mais anéis são fundidos, incluem um ou mais (em qualquer combinação) de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, oxazolil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, pirazinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, benzimidazolil, triazolil, tetrazolil e piridinil. Sistemas de anéis preferidos incluem ciclopropil, isoxazolil and pirazolil.

Em uma concretização da presente invenção, R^{14} representa um grupo selecionado a partir do C_1-C_6 alquil ou C_1-C_4 alquil, e um sistema de anel de 3 até 6 membros saturados ou insaturados opcionalmente compreendendo um ou
 5 **dois** heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, ciano, hidroxil, nitro, $-S(O)_pR^{33}$, $-C(O)NR^{31}R^{32}$, C_1-C_4 alquil,
 10 C_1-C_4 alcoxi, C_2-C_4 alcanoil, C_1-C_3 alquil substituído por um ou mais átomos de **F**, C_1-C_3 alcoxi substituído por um ou mais átomos de **F**, $NR^{12}R^{13}$ e $C\equiv CR^{30}$.

Em uma concretização da presente invenção, R^{14} representa um grupo selecionado a partir de C_1-C_4 alquil e
 15 um sistema de anel de 3 até 6 membros saturado ou insaturado opcionalmente compreendendo um ou dois heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; cada grupo sendo opcionalmente substituído por um ou **dois** substituintes
 20 independentemente selecionados a partir de halogênio, ciano, nitro, CF_3 e $C\equiv CH$.

Em uma concretização adicional da presente invenção, R^{14} representa fenil ou um sistema de anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo um até **três** anéis
 25 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; cada anel sendo opcionalmente substituído por um ou **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de **F**, **Cl**, **Br**, ciano, nitro, CF_3 e $C\equiv CH$.

30 Exemplos de um sistema de anel heteroaromático de 5 ou

6 membros incluem furanil, tienil, pirrolil, oxazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, isoxazolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil e pirazinil. Anéis
5 heteroaromáticos preferidos incluem tienil, imidazolil, piridinil, pirimidinil e pirazinil, especialmente piridinil.

Em uma concretização adicional da presente invenção, R^{14} representa fenil opcionalmente substituído por **um** ou
10 **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de **F**, **Cl**, **Br**, ciano, nitro, **CF₃** e **C≡CH**.

Em uma concretização da presente invenção, R^6 representa **H**.

Em uma concretização da presente invenção, R^3
15 representa um anel fenil ou piridinil substituído com pelo menos um substituinte (por exemplo, **um**, **dois** ou **três** substituintes) independentemente selecionado a partir de halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), ciano, nitro, metil, trifluorometil ou metilcarbonil.

20 Em uma concretização da presente invenção, R^3 representa um grupo fenil substituído com **um** ou **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de flúor, cloro, ciano, nitro, trifluorometil ou metilcarbonil.

25 Em uma outra concretização da presente invenção, R^3 representa um grupo fenil substituído com **um** ou **dois** substituintes selecionados a partir do flúor, cloro ou trifluorometil.

Em ainda uma outra concretização da presente invenção,
30 R^3 representa um grupo fenil substituído com um

substituente trifluorometil (preferivelmente ligado na posição *meta*).

R^4 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil) opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte (por exemplo, **um** ou **dois** substituintes) independentemente selecionado a partir de flúor, hidroxil e C_1-C_6 alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi ou *n*-hexoxi).

Em uma concretização da presente invenção, R^4 representa hidrogênio ou C_1-C_4 alquil opcionalmente substituído com **um** ou **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de hidroxil e C_1-C_4 alcoxi.

Em outra concretização da presente invenção, R^4 representa hidrogênio.

X representa uma ligação simples, **O**, NR^{24} ou um grupo $-C_1-C_6$ alquileno-**Y**-; referido alquileno sendo opcionalmente adicionalmente substituído por **OH**, halogênio, **CN**, $NR^{37}R^{38}$, C_1-C_3 alcoxi, $CONR^{39}R^{40}$, SO_2R^{41} ou $SO_2NR^{42}R^{43}$. Para evitação de dúvida, **X** está orientado de maneira tal que **Y** esteja atado para R^5 na fórmula geral (I).

Em uma concretização da presente invenção, **Y** representa uma ligação simples e a metade alquileno é um alquileno C_1-C_6 ou C_1-C_4 linear ou ramificado, opcionalmente substituído por **OH**, halogênio, **CN** ou C_1-C_3 alcoxi.

Em uma concretização da presente invenção, **Y** representa uma ligação simples e a metade alquileno é um alquileno C_1-C_4 linear ou ramificado, opcionalmente substituído por **OH**, **F**, **CN** ou OCH_3 .

Em uma outra concretização da presente invenção, **X** representa metileno.

R⁵ representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de:

5 **i)** fenoxi,

ii) fenil,

iii) um anel heteroaromático de **5** ou **6** membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, **um**, **dois**, **três** ou **quatro** heteroátomos de anel) independentemente selecionado a partir de nitrogênio, 10 oxigênio e enxofre,

iv) um anel hidrocarbíl **C₃-C₆** saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de **4** até **7** membros saturado 15 ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo, **um**, **dois**, **três** ou **quatro** heteroátomos de anel) independentemente selecionado a partir de oxigênio, **S(O)_r** e **NR²⁰**, em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente trocado 20 por um grupo carbonil;

 ou **R⁵** representa um sistema de anel bicíclico em que os **dois** anéis são independentemente selecionados a partir de sistemas de anéis monocíclicos definidos em **ii)**, **iii)**, **iv)** e **v)** anteriormente, em que os **dois** anéis são tanto 25 fundidos juntamente, ligados diretamente um para o outro ou quanto estão separados um a partir do outro por um grupo ligante selecionado a partir de oxigênio, **S(O)_t** ou **C₁-C₆** alquilenos opcionalmente compreendendo um ou mais (por exemplo, **um** ou **dois**) heteroátomos internos ou terminais 30 selecionados a partir de oxigênio, enxofre e **NR²⁷** e sendo

opcionalmente substituídos por pelo menos um substituinte (por exemplo, **um** ou **dois** substituintes) independentemente selecionado a partir de hidroxil, oxo e **C₁-C₆** alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi ou *n*-hexoxi);

o sistema de anel monocíclico ou bicíclico sendo opcionalmente substituído (sobre um átomo de anel) por pelo menos um substituinte (por exemplo, **um**, **dois** ou **três** substituintes) independentemente selecionado a partir de oxigênio (por exemplo, para formar um *N*-óxido), **S(O)_vR²¹**, **C₁-C₆** alquil, (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil), **CN**, **OH**, **C₁-C₆** alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi ou *n*-hexoxi), halogênio (por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), **NR⁴⁷R⁴⁸**, **NO₂**, **OSO₂R⁴⁹**, **CO₂R⁵⁰**, **C(=NH)NH₂**, **C(O)NR⁵¹R⁵²**, **C(S)NR⁵³R⁵⁴**, **SC(=NH)NH₂**, **NR⁵⁵C(=NH)NH₂**, **SO₂NR⁵⁶R⁵⁷**, **C₁-C₃** alquil substituído por um ou mais átomos de **F** e **C₁-C₃** alquil substituído por **SO₂R⁵⁸** ou por um ou mais átomos de **F** (por exemplo, **CH₂SO₂R⁵⁸**, **CH₂CH₂SO₂R⁵⁸**, **CH(SO₂R⁵⁸)CH₃**, **CH₂F**, **CHF₂**, **CF₃**, **CH₂CH₂F**, **CH₂CF₃**, **CF₂CF₃**, **CH(CF₃)₂** e **CH₂CH₂CF₃**) e **C₁-C₃** alcoxi substituído por um ou mais átomos de **F** (por exemplo, **OCH₂F**, **OCHF₂**, **OCF₃**, **OCH₂CH₂F**, **OCH₂CF₃**, **OCF₂CF₃**, **OCH(CF₃)₂** e **OCH₂CH₂CF₃**); referido **C₁-C₆** alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de ciano, hidroxil, **C₁-C₆** alcoxi (por exemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, *n*-pentoxi ou *n*-hexoxi), **C₁-C₆** alquiltio (por exemplo, metiltio, etiltio, *n*-propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, *tert*-

butiltio, *n*-pentiltio ou *n*-hexiltio) e $-C(O)NR^{22}R^{23}$.

Ou R^5 pode também representar hidrogênio.

Exemplos de um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros incluem furanil, tienil, pirrolil, oxazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, isoxazolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, triazolil, tetrazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil e pirazinil. Anéis heteroaromáticos preferidos incluem isoxazolil, pyridinil, imidazolil e triazolil.

10 A menos que de outro modo indicado, um "anel hidrocarbíl C_3-C_6 saturado ou parcialmente insaturado" significa um anel hidrocarbíl não aromático de 3 até 6 membros opcionalmente incorporando uma ou mais ligações duplas, exemplos dos quais incluem ciclopropil, ciclobutil, 15 ciclopentil, ciclohexil, ciclopentenil e ciclohexenil. Um anel hidrocarbíl preferido é ciclopropil.

A menos que de outro modo indicado, um "anel heterocíclico de 4 até 7 membros saturado ou parcialmente insaturado" como especificado anteriormente, significa um 20 anel heterocíclico não aromático de 4 até 7 membros opcionalmente incorporando uma ou mais ligações duplas e opcionalmente incorporando um grupo carbonil, exemplos dos quais incluem tetrahidrofuranil, tetrametileno sulfonil, tetrahidropiranil, 4-oxo-4*H*-piranil (4*H*-piran-4-onil), 25 pirrolidinil, 3-pirrolinil, imidazolidinil, 1,3-dioxolanil (1,3-dioxaciclopentanil), piperidinil, piperazinil, morfolinil, perhidroazepinil (hexametileno iminil), pirrolidonil e piperidonil. Um anel heterocíclico de 4 até 7 membros saturado ou parcialmente insaturado preferido é 30 pirrolidonil.

Exemplos de sistemas de anel bicíclico nos quais os **dois** ou mais são tanto fundidos juntamente, ligados diretamente para um outro ou quanto são separados um a partir do outro por um grupo ligante incluem bifenil, tienilfenil, pirazolilfenil, fenoxifenil, fenilciclopropil, 5 naftil, indanil, quinolil, tetrahydroquinolil, benzofuranil, indolil, isoindolil, indolinil, benzofuranil, benzotienil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, purinil, isoquinolil, cromanil, indenil, quinazolil, 10 quinoxalil, cromanil, isocromanil, 3H-indolil, 1H-indazolil, quinuclidil, tetrahidronaftil, dihidrobenzofuranil, morfolino-4-ilfenil, 1,3-benzodioxolil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil, 1,3-benzodioxinil e 3,4-dihidro-isocromenil.

15 Em uma concretização da presente invenção, R^5 representa um sistema de anel monocíclico substituído como definido anteriormente.

Em uma outra concretização da presente invenção, R^5 representa um sistema de anel bicíclico substituído como 20 definido anteriormente.

Em uma outra concretização da presente invenção, R^5 representa **H**.

Em uma concretização adicional da presente invenção, R^5 representa um sistema de anel monocíclico selecionado a 25 partir de:

- i) fenoxi,
- ii) fenil,
- iii) um anel heteroaromático de **5** ou **6** membros compreendendo **um** ou **dois** heteroátomos de anel 30 independentemente selecionados a partir de nitrogênio,

oxigênio e enxofre,

iv) um anel hidrocarbíl C_3-C_6 saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de **4** até **7** membros saturado
 5 ou parcialmente insaturado compreendendo **um** ou **dois** heteroátomos de anel independentemente selecionado a partir de oxigênio, $S(O)_r$ e NR^{20} , em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente trocado por um grupo carbonil;

10 ou R^5 representa um sistema de anel bicíclico em que os **dois** anéis são independentemente selecionados a partir dos sistemas de anéis monocíclicos definidos em **ii)**, **iii)**, **iv)** e **v)** anteriormente, em que os **dois** anéis são tanto fundidos juntamente, ligados diretamente um para o outro ou
 15 quanto são separados um a partir do outro por um grupo ligante selecionado a partir de oxigênio, metileno e $S(O)_t$;

o sistema de anel monocíclico ou bicíclico sendo substituído por **um** ou **dois** substituintes selecionados a partir de OH , $S(O)_vR^{21}$ e C_1-C_4 alquil.

20 Em ainda uma outra concretização adicional da presente invenção, R^5 representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de fenil ou um anel heteroaromático de **5** ou **6** membros compreendendo **um** ou **dois** heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio
 25 e oxigênio, o sistema de anel monocíclico sendo substituído por **um** ou **dois** substituintes independentemente selecionados a partir de OH , $S(O)_vR^{21}$ e C_1-C_4 alquil.

Em uma concretização da presente invenção, **p** é **2**.

R^{20} representa hidrogênio, C_1-C_6 alquil (por exemplo,
 30 metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-

butil, *n*-pentil ou *n*-hexil), **C₁-C₆** alquilcarbonil (por exemplo, metilcarbonil (acetil), etilcarbonil, *n*-propilcarbonil, isopropilcarbonil, *n*-butilcarbonil, isobutilcarbonil, *tert*-butilcarbonil, *n*-pentilcarbonil ou
 5 *n*-hexilcarbonil), ou **C₁-C₆** alcóxicarbonil (por exemplo, metóxicarbonil, etóxicarbonil, *n*-propóxicarbonil, isopropóxicarbonil, *n*-butoxicarbonil, isobutoxicarbonil, *tert*-butoxicarbonil, *n*-pentóxicarbonil ou *n*-hexóxicarbonil).

10 Em uma concretização adicional, **R²⁰** representa hidrogênio, metil, etil, metilcarbonil (acetil), etilcarbonil, metóxicarbonil ou etóxicarbonil.

Em uma concretização da presente invenção, **v** é 2.

R²¹ representa hidrogênio, **C₁-C₆** alquil (por exemplo,
 15 metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil) ou **C₃-C₈** cicloalquil (ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil ou ciclooctil); referido grupo alquil ou cicloalquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído
 20 por um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de **OH**, **CN**, **C₁-C₃** alcoxí e **CONR⁵⁹R⁶⁰**.

Em uma concretização em concordância com a presente invenção, **R²¹** representa **C₁-C₄** alquil ou **C₃-C₆** cicloalquil.

Em uma outra concretização da presente invenção, **R²¹**
 25 representa **C₁-C₃** alquil (particularmente metil, etil ou isopropil) ou ciclopropil.

R⁴¹ representa hidrogênio, **C₁-C₆** alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil) ou **C₃-C₈** cicloalquil
 30 (ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil,

cicloheptil ou ciclooctil).

Em uma concretização em concordância com a presente invenção, R^{41} representa C_1-C_4 alquil ou C_3-C_6 cicloalquil.

Em uma outra concretização da presente invenção, R^{41}
5 representa C_1-C_3 alquil (particularmente metil, etil ou isopropil) ou ciclopropil.

R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada um independentemente representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil
10 ou *n*-hexil).

Em uma concretização da presente invenção, R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} cada um independentemente representa hidrogênio ou metil.

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} cada um independentemente
15 representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil).

Em uma concretização da presente invenção, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} cada um independentemente representa
20 hidrogênio ou metil.

R^{22} e R^{23} cada um independentemente representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil
ou *n*-hexil).

25 Em uma concretização da presente invenção, R^{22} e R^{23} cada um independentemente representa hidrogênio.

R^{24} representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil).

30 Em uma concretização da presente invenção, R^{24}

representa hidrogênio.

R^{27} representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquil (por exemplo, metil, etil, *n*-propil, isopropil, *n*-butil, isobutil, *tert*-butil, *n*-pentil ou *n*-hexil).

5 Em uma concretização da presente invenção, R^{27} representa hidrogênio.

Em uma concretização da presente invenção:

R^1 representa metil;

W representa $S(O)$;

10 Z representa uma ligação simples;

R^{14} representa fenil opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de ciano, F , Cl , Br , CF_3 , NO_2 e $-C\equiv CH$;

R^6 representa H ;

15 R^3 representa um grupo fenil substituído com um substituinte trifluorometil;

R^4 representa hidrogênio;

X representa metileno; e

R^5 representa fenil ou piridinil substituído por
20 $-S(O)_VR^{21}$ em que V representa o número inteiro 2.

Em uma concretização da presente invenção:

R^1 representa metil;

W representa $S(O)$;

Z representa uma ligação simples;

25 R^{14} representa fenil opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de ciano, F , Cl , Br , CF_3 , NO_2 e $-C\equiv CH$;

R^6 representa H ;

30 R^3 representa um grupo fenil substituído com um substituinte trifluorometil;

R⁴ representa hidrogênio;

X representa um alquileno **C**₁-**C**₄ linear ou ramificado
opcionalmente substituído por **OH**, **F**, **CN** ou **OCH**₃; e

R⁵ representa **H**.

5 Exemplos de compostos da presente invenção incluem:

N-ciclopropil -5- [(4-metoxifenil) sulfinil] -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

2-oxo- *N*- [3- (2-oxopirrolidin-1-il) propil] -5-
10 (fenilsulfinil) -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-bromofenil) sulfinil] -6- metil -*N*- [4-(metil
sulfonil)benzil] -2-oxo-1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

15 5- [(2,4-dimetoxibenzil)sulfinil]-6-metil -*N*-[4-(metil
sulfonil)benzil] -2-oxo-1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -*N*- ciclopropil -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina
20 -3-carboxamida;

N- {[5- (ciclopropil sulfonil) piridin -2- il] metil}
-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil-5- (metilsulfinil) -*N*- {[5(metilsulfonil)
25 piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

N- ciclopropil -5-[(3-metoxifenil) sulfinil] -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

N-ciclopropil -5-[(2-metoxifenil) sulfinil] -6-metil
-2-oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil] -*N*-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]
5 -6-metil -2-oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil] -6-metil -2-oxo -1-[3-
(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil] -6-metil -*N*-[4-(metil
10 sulfonil) benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(2-cianoetil) sulfinil] -6-metil -*N*-[4-(metil
sulfonil) benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

15 5-[(4-ciano fenil) sulfinil] -*N*-ciclopropil -1-
(3,5-difluorofenil) -6-metil -2-oxo -1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil] -*N*-{[5 (etil sulfonil)
piridin-2-il] metil} -6-metil -2-oxo -1-[3-(trifluorometil)
20 fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-difluorofenil)-
N-{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-diclorofenil) -*N*-
25 {[5-(etilsulfonil)piridin-2-il] metil}-6-metil-2-oxo -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil] -*N*,6-dimetil-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil) sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil) *N*,6-
30 dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-N-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-6-metil-N-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-N,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N-ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-N-[3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-[(1-hidroxi ciclopropil)metil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

1-(3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil-N-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-metoxietil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2- hidroxi -2-metil propil)-6- metil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-clorofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4- (metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -5- [(4-metilfenil) sulfinil] -N- [4(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

10 6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -5- [(4-nitro fenil)sulfinil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -5- {[4- (trifluorometil) fenil] sulfinil}-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [4-(acetilamino)fenil]sulfinil}-6-metil-N-[4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etilfenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-fluorofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

25 5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -1- (3-metil fenil)-N-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil} -2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-clorofenil)sulfinil] -N,6- dimetil -2- oxo -1-
[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N- etil -5- [(4-fluorofenil) sulfinil] -6- metil -2-
oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina
5 -3-carboxamida;

5- [(4-fluorofenil)sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo-1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-bromofenil)sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo -1-[3-
(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

10 5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-hidroxietyl)-6-metil
-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N- (ciclopropilmetil) -6-
metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina
15 -3-carboxamida;

N- metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)
fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N- (cianometil) -5- [(4-cianofenil)sulfinil] -6- metil
-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
20 -3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- [2-(1H-imidazol-4-il)
etil] -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxipropil) -6-
25 metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -N- (2-morfolin
-4-iletal) -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxi -1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N,6- dimetil-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N- [(2R)-2-hidroxiopropil]-6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil -2- oxo -N- [3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-metoxipropil)-6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida;

6- metil -5- (metilsulfonil) -N- {[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil}-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

2- oxo -N- [3-(2-oxopirrolidin -1- il) propil] -5- (fenilsulfonil) -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfonil] -N,6- dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- {[4-(acetilamino)fenil] sulfonil} -6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etilfenil)sulfonil]-6-metil-N-[4(metilsulfonil)(benzil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfonil] -N,6- dimetil-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfonil] -N- (2-hidroxi -1,1-dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N- [(3-ciclopropilisoxazol-5-il) metil] -6- metil -5- (metilsulfonil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(6-cianopiridin-3-il) sulfonil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

10 6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -5- ({4-[(trimetilsilil) etinil] fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etinilfenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -5-{{4-(feniletinil)fenil] sulfinil} -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -5-[(4-prop-1-in-1-ilfenil)sulfinil] -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-cianopiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

25 6- ({2- metil -5- (metilcarbamoil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,6- dihidropiridina-3-il}sulfinil) nicotinamida;

5- [(5-cloropiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-bromopiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-cianopiridin-2-il) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

10 5- [(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

15 5- [(6-cianopiridin-3-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

20 5- (1H- imidazol -2- ilsulfinil) -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -5- [(metilamino) sulfonil] -N- [4-(metilsulfonil) benzil]-2-oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida;

25 5- (anilinosulfonil) -6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -5- {[2-morfolin -4- iletil) amino] sulfonil} -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- {[(2-cianoetil) (metil) amino] sulfonil} -6- metil -N-
[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]
-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-5-{[(6-morfolin-4-
5 ilpiridin-3-il) amino] sulfonil}-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)
fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -5-(morfolin-4-
ilsulfonil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

10 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5-[(piridin-
3-ilamino) sulfonil] -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

ácido 2- metil -5- ({[4-(metilsulfonil)benzil] amino}
carbonil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,6-
15 dihidropiridina-3-sulfônico;

6- metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5(feniltio)
-1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-
carboxamida;

6-metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil]-2-oxo-5-(fenil
20 sulfinil) -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

6-metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil]-2-oxo-5-(fenil
sulfonil) -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

25 6- metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

6- metil-5-(metilsulfonil)-N-[4-(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
30 -3-carboxamida;

5- (benzilsulfinil)-6-metil-N-[4(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

5- (etilsulfinil)-6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil]
5 -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

metil 3- ({2-metil-5-({[4-(metilsulfonil)benzil]amino}
carbonil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,6-
dihidropiridin-3-il)sulfinil)propanoato;

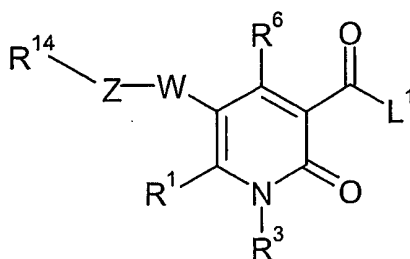
10 5- (ciclohexilsulfinil)-6-metil -N- [4-(metilsulfonil)
benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- (ciclopropilsulfinil) -N- [4- (ciclopropilsulfinil)
benzil]-6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-
15 dihidropiridina-3-carboxamida;

e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos
mesmos.

A presente invenção adicionalmente proporciona um
processo para a preparação de um composto de fórmula geral
20 **(I)** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo conforme
definido anteriormente que compreende:

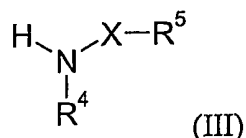
(a) reação de um composto de fórmula geral **(II)**:



(II)

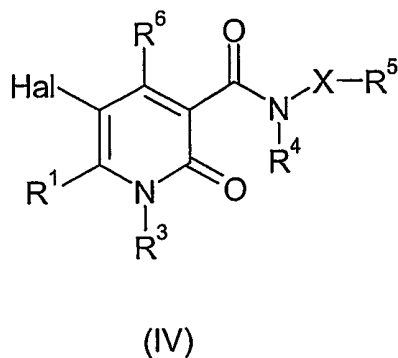
em que L^1 representa um grupo de saída (tal como halogênio ou hidroxil) e R^1 , R^3 , R^6 , R^{14} , W e Z são como definidos na fórmula geral (I),

com um composto de fórmula geral (III):



em que X , R^4 e R^5 são como definidos na fórmula geral (I); ou

(b) quando W representa $-S-$ e Z representa uma ligação simples ou $-\text{CH}_2-$, reação de um composto de fórmula geral (IV):



em que Hal representa um átomo de halogênio e X , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos na fórmula geral (I),

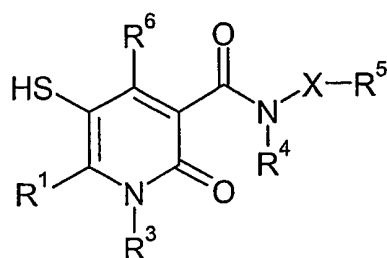
com um nucleófilo $R^{14}-Z-S-M$ em que R^{14} e Z são como definidos na fórmula geral (I) e M representa um grupo de ácido organo-estanho ou organo borônico; ou

(c) quando W representa $-S-$ e Z representa uma ligação simples ou $-\text{CH}_2-$, reação de um composto de fórmula geral

(IV) em que Hal representa um átomo de halogênio e X, R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos na fórmula geral (I),

com um tiol R¹⁴-Z-S-H em que R¹⁴ e Z são como definidos na fórmula geral (I) na presença de um sal de cobre (I); ou

5 (d) quando W representa -S- e Z representa uma ligação simples ou -CH₂-, reação de um composto de fórmula geral (V):



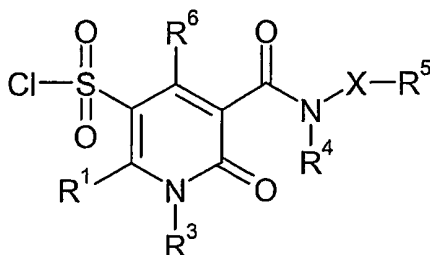
(V)

10

em que X, R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos na fórmula geral (I),

com um eletrófilo R¹⁴-Z-L² em que L² representa um grupo de saída tal como halogênio e R¹⁴ e Z são como
15 definidos na fórmula geral (I); ou

(e) quando W representa -SO₂- e Z representa -NR²⁵-, reação de um composto de fórmula geral (VI):



(VI)

em que **X**, **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** e **R⁶** são como definidos na fórmula geral **(I)**, com uma amina **R¹⁴-NHR²⁵** em que **R¹⁴** e **R²⁵** são como definidos na fórmula geral **(I)**; ou

(f) quando **W** representa um grupo sulfinil [**-S(O)-**] ou
5 um grupo sulfonil [**-S(O)₂-**], oxidação do correspondente composto em que **W** representa um tio grupo (**-S-**);

e opcionalmente depois de **(a)**, **(b)**, **(c)**, **(d)**, **(e)** ou **(f)** realizando uma ou mais das seguintes etapas:

- conversão do composto obtido para um composto
10 adicional da presente invenção
- formação de um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

No processo **(a)**, a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como diclorometano ou
15 N-metilpirrolidinona em uma temperatura, por exemplo, na faixa a partir de **0 °C** até o ponto de ebulição do solvente. Se necessário ou se desejado, uma base e/ou um reagente de acoplamento tais como **HATU** [0- (7- azabenzotriazol -1- il)-N,N,N',N' - tetra metil urônio hexa fluoro fosfato], **HOAT**
20 (1- hidroxil-7-azabenzotriazol), **HOBT** (1-hidroxibenzotriazol hidrato) ou **DIEA** (N,N-diisopropiletilamina) podem ser adicionados.

No processo **(b)**, a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como **DMF**, **NMP** ou
25 tolueno ou uma mistura dos mesmos em temperatura elevada (isto é, acima da temperatura ambiente, **20 °C**), por exemplo, na faixa a partir de **50 °C** até **150 °C** e na presença de um catalisador de metal de transição adequado tal como um bis (tri-t-butilfosfina) de paládio. Se necessário ou se
30 desejado, uma base tal como um carbonato de potássio pode

ser adicionado.

No processo **(c)**, a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como acetonitrila em temperatura elevada (isto é, acima da temperatura ambiente, 5 **20 °C**), por exemplo, na faixa a partir de **50 °C** até o ponto de ebulição, e na presença de um sal tal como iodeto de cobre **(I)** e uma amina tal como ($\pm$)-trans-ciclohex-1,2-diamina.

No processo **(d)**, a reação pode convenientemente ser 10 realizada em um solvente orgânico tal como acetonitrila ou dioxano em temperatura elevada (isto é, acima da temperatura ambiente, **20 °C**), por exemplo, na faixa a partir de **40 °C** até o ponto de ebulição, e na presença de um sal tal como iodeto de cobre **(I)** e uma amina tal como 15 ($\pm$)-trans-ciclohex-1,2-diamina. Alternativamente, a reação pode ser realizada na presença de uma base tal como um carbonato de cézio.

No processo **(e)**, a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como 20 tetrahidrofurano, opcionalmente na presença de uma base.

No processo **(f)**, a oxidação pode convenientemente ser realizada utilizando peróxido de hidrogênio ou periodato de sódio. Outros oxidantes adequados irão ser prontamente 25 aidentes para a pessoa especializada no estado da técnica.

Processos específicos para a preparação de compostos da Fórmula Geral **(I)** estão apresentados dentro da seção de Exemplos do presente pedido de patente. Tais processos 30 formam um aspecto da presente invenção.

Os materiais de partida necessários estão tanto 30 comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou

quanto podem ser preparados utilizando técnicas conhecidas. Processos específicos para a preparação de determinados materiais de partida chave estão apresentados dentro da seção de Exemplos do presente pedido de patente e tais
5 processos formam um aspecto da presente invenção.

Compostos de fórmula geral **(I)** podem ser convertidos em compostos adicionais de fórmula geral **(I)** utilizando procedimentos padrão (*standard*).

Deverá ser apreciado por aquelas pessoas
10 especilaizadas no estado da técnica que nos processos da presente invenção determinados grupos funcionais tais como grupos hidroxil ou amino podem necessitar serem protegidos por grupos de proteção. Por consequência, a preparação de compostos de fórmula geral **(I)** pode envolver, em um estágio
15 apropriado, a adição e/ou a remoção de um ou mais grupos de proteção.

A proteção e desproteção de grupos funcionais está descrita em "*Protective Groups in Organic Chemistry*" (Grupos de Proteção em Química Orgânica), editado por
20 J.W.F. McOmie, Plenum Press **(1.973)** e "*Protective Groups in Organic Synthesis*" (Grupos de proteção em Síntese Orgânica), 3ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley - Intersciense **(1.999)**.

Os compostos de fórmula geral **(I)** anteriormente podem
25 ser convertidos para um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, preferivelmente um sal de adição de ácido tal como um hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato ou *p*-toluenesulfonato.

Compostos de fórmula geral **(I)** possuem a capacidade de existirem em formas esteroisoméricas. Deverá ser compreendido que a presente invenção engloba a utilização de todos os isômeros geométricos e óticos (incluindo atropisômeros) dos compostos de fórmula geral **(I)** e misturas dos mesmos incluindo racematos. A utilização de tautômeros e misturas dos mesmos também forma um aspecto da presente invenção. Formas enantiomericamente puras são particularmente desejadas.

Os compostos de fórmula geral **(I)** e seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuem atividade como farmacêuticos, em particular como moduladores de proteases de serina, tais como proteinase **3** e elastase pancreática e, especialmente, elastase de neutrófilo humano, e podem, conseqüentemente, serem benéficos no tratamento ou profilaxia de doenças e condições inflamatórias.

Exemplos de tais condições incluem: síndrome da angústia respiratória aguda em adulto (**ARDS**), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (**COPD**) e lesão por reperfusão isquêmica. Os compostos desta invenção podem também ser úteis na modulação de irritações biológicas endógenas e/ou exógenas que provocam e/ou propagam aterosclerose, diabetes, infarto do miocárdio; desordens hepáticas incluindo mas não limitadas à cirrose, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória de origem linfóide incluindo mas não limitadas a linfócitos **T**, linfócitos **B**, timócitos; doenças auto-imunes, medula óssea; inflamação das articulações (especialmente artrite reumatóide, osteoartrite e gota); inflamação do trato

gastro-intestinal (especialmente doença inflamatória do intestino, colite ulcerativa, pancreatite e gastrite); inflamação da pele (especialmente psoríase, eczema, dermatite); em metástase de tumor ou invasão; em doenças associadas com degradação descontrolada da matriz extracelular tal como osteoartrite; em doença de reabsorção óssea (tais como osteoporose e doença de *Paget*); doenças associadas com angiogênese anômala; remodelação do colágeno aumentada associada com diabetes, doença periodontal (tal como gengivite), ulceração córnea, ulceração da pele, condições pós-operatórias (tal como anastomose colônica) e cicatrização de ferimento dérmico; doenças desmielinizantes do sistema nervoso central e periférico (tal como esclerose múltipla); enfermidade relacionada a velhice tais como demência, doenças inflamatórias de origem cardiovascular; doenças granulomatosas; doenças renais incluindo mas não limitadas à nefrite e poliarterite; câncer; hipertensão pulmonar, ingestão de venenos, contatos de pele, picadas, mordidas; asma; rinite; doença de progressão de **HIV**; para minimização dos efeitos de rejeição de órgãos em transplante de órgãos incluindo mas não limitados a órgãos humanos; e terapia de reposição de inibidores de proteinase.

Por consequência, a presente invenção proporciona um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como aqui anteriormente definido para utilização em terapia.

Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como

aqui anteriormente definido na nanufaturação de um medicamento para utilização em terapia.

No contesto do presente pedido de patente, a expressão "terapia" também inclui "profilaxia" a menos que existam indicações específicas em contrário. As expressões "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser compreendidas conseqüentemente da mesma forma.

Profilaxia é esperada ser particularmente relevante para o tratamento de pessoas que tenham sofrido uma ocorrência prévia da, ou sendo de outro modo consideradas de risco aumentado (de alto risco) da, doença ou condição em questão. Pessoas em risco de desenvolvimento de uma doença ou condição particular geralmente incluem aquelas possuindo um histórico familiar da doença ou condição, ou aquelas que foram identificadas pela testagem genética ou peneiramento para serem particularmente suscetíveis para desenvolvimento da doença ou condição.

A presente invenção também proporciona um método de tratamento, ou redução do risco, de uma doença ou condição em que inibição de atividade de elastase de neutrófilo é benéfica que compreende administração para um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como aqui anteriormente definido.

A presente invenção ainda adicionalmente proporciona um método de tratamento, ou redução do risco, de uma doença ou condição inflamatória que compreende administração para um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula geral

(I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como aqui anteriormente definido.

Em particular, os compostos desta presente invenção podem ser utilizados no tratamento da síndrome da angústia respiratória aguda em adulto (**ARDS**), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (**COPD**), hipertensão pulmonar, asma, rinite, lesão por reperfusão isquêmica, artrite reumatóide, osteoartrite, câncer, aterosclerose e lesão da mucosa gástrica.

Para as utilizações terapêuticas anteriormente mencionadas, a dosagem administrada irá, evidentemente, variar com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e a distúrbio indicado. A dosagem diária do composto da presente invenção pode estar na faixa a partir de **0,05 mg/kg** até **100 mg/kg**.

Os compostos de fórmula geral (I) e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser utilizados em si mesmos, mas irão geralmente ser administrados na forma de uma composição farmacêutica na qual o composto/sal (ingrediente ativo) de fórmula geral (I) está em associação com um adjuvante, diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticamente adequadas estão descritas em, por exemplo, "*Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs*", M.E. Auton, Churchill Livingstone, **1.988**.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica irá preferivelmente compreender a partir de **0,05 % em peso** até **99 % em peso**, (percentagem em peso),

mais preferivelmente a partir de **0,05 % em peso** até **80 % em peso**, ainda mais preferivelmente a partir de **0,10 % em peso** até **70 % em peso**, e mesmo ainda mais preferivelmente a partir de **0,10 % em peso** até **50 % em peso**, de ingrediente
5 ativo, todas as percentagens em peso estando fundamentadas sobre a composição total.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como aqui
10 anteriormente definido, em associação com um adjuvante, diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção adicionalmente proporciona um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da presente invenção que compreende misturação de um
15 composto de fórmula geral **(I)** ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como aqui anteriormente definido com um adjuvante, diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ser administradas topicamente (por exemplo, para a pele ou para o pulmão e/ou
20 vias aéreas) na forma, por exemplo, de cremes, soluções, suspensões, aerossóis heptafluoroalcanos **(HFA)** e formulações de pó seco, por exemplo, formulações no dispositivo inalador conhecido como o **Turbuhaler®**; ou sistemicamente, por exemplo, pela administração oral na
25 forma de tabletes, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos; ou por administração parenteral na forma de soluções ou suspensões; ou pela administração subcutânea; ou pela administração retal na forma de supositórios; ou transdermicamente.

Formulações de pó seco e aerossóis pressurizados **HFA** dos compostos da presente invenção podem ser administrados por inalação oral ou nasal. Para inalação, o composto é desejavelmente finamente dividido. O composto finamente
5 dividido preferivelmente possui um diâmetro médio de massa de menos do que **10 μm** , e pode estar suspenso em uma mistura propelente com a assistência de um dispersante, tal como um ácido graxo **C₈-C₂₀** ou sal do mesmo, (por exemplo, ácido oleico), um sal de bile, um fosfolipídio, um sacarídeo de
10 alquil, um surfactante perfluorinado ou polietoxilado, ou outro dispersante farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrado por intermédio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador de dose única ou um inalador
15 de multi dose, e pode ser um inalador de pó seco de acionamento por respiração.

Uma possibilidade é a de misturar o composto finamente dividido da presente invenção com uma substância de suporte, por exemplo, um mono-, di- ou polissacarídeo, um
20 álcool de açúcar, ou um outro poliol. Suportes adequados são açúcares, por exemplo, lactose, glucose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trehalose, sucrose, manitol; e amido. Alternativamente, o composto finamente dividido pode ser revestido por uma outra substância. A
25 mistura em pó pode também ser dispensada (distribuída) em cápsulas de gelatina dura, cada uma contendo a dose desejada do composto ativo.

Uma outra possibilidade é a de processar o pó finamente dividido em esferas que quebram durante o
30 procedimento de inalação. Este pó esferonizado pode ser

preenchido para o reservatório de droga de um inalador de multi dose, por exemplo, aquele conhecido como o **Turbuhaler®** no qual uma unidade de dosagem mensura a dose desejada que é após isso inalada pelo paciente. Com este
5 sistema, o ingrediente ativo, com ou sem uma substância de suporte, é entregue para o paciente.

Para administração oral, o composto da presente invenção pode ser misturado com um adjuvante ou um suporte farmacologicamente aceitável, por exemplo, lactose,
10 sacarose, sorbitol, manitol; um amido, por exemplo, amido de batata, amido de milho ou amilopectina; um derivado de celulose; um aglutinador, por exemplo, gelatina ou polivinilpirrolidona; e/ou um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno
15 glicol, uma cera, parafina e os assemelhados, e após isso comprimido para tabletes. Se tabletes revestidos são requeridos, os núcleos, preparados como descrito anteriormente, podem ser revestidos com uma solução de açúcar concentrada que pode conter, por exemplo, goma
20 arábica, gelatina, talco e dióxido de titânio. Alternativamente, o tablete pode ser revestido com um polímero dissolvido adequado em um solvente orgânico prontamente volátil.

Para a preparação de cápsulas de gelatina mole, o
25 composto da presente invenção pode ser misturado com, por exemplo, um óleo vegetal ou polietileno glicol. Cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos dos compostos utilizando um ou outro dos excipientes anteriormente mencionados para tabletes. Também formulações líquidas ou
30 semi-sólidas do composto da presente invenção podem ser

preenchidas em cápsulas de gelatina dura.

Preparações líquidas para aplicação oral podem estar na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto da presente invenção, o equilíbrio
5 sendo açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propileno glicol. Opcionalmente, tais preparações líquidas podem conter agentes de coloração, agentes de flavorização, sacarina e/ou carboximetilcelulose como um agente de espessamento ou outros excipientes conhecidos para aqueles
10 especializados no estado da técnica.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em conjunção com outros compostos utilizados para o tratamento das condições anteriormente mencionadas.

A presente invenção irá agora ser adicionalmente
15 explicada por referência para os exemplos ilustrativos posteriormente.

MÉTODOS GERAIS

Espectro de ^1H NMR e ^{13}C NMR foram registrados
20 (gravados) sobre um instrumento *Varian Inova 400 MHz* ou um instrumento *Varian Mercury-VX 300 MHz*. Os picos centrais de clorofórmio- d (δ_{H} 7,27ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm), acetonitrila- d_3 (δ_{H} 1,95 ppm) ou metanol- d_4 (δ_{H} 3,31 ppm) foram utilizados como referências internas.
25 Cromatografia de coluna foi realizada utilizando sílica gel (0,040 mm - 0,063 mm, *Merck*). A menos que estabelecido de outro modo, materiais de partida foram os comercialmente disponíveis. Todos os solventes e reagentes comerciais foram de grau de laboratório e foram utilizados como
30 recebidos.

O seguinte método foi utilizado para análise de **LC/MS**:

Instrumento *Agilent 1100*; Coluna *Waters Symmetry* de **2,1 mm x 30 mm**; **APCI** de massa; Taxa de fluxo de **0,7 ml/min**; Comprimento de onda de **254 nm**; Solvente **A**: água + **0,1 %** de **TFA**; Solvente **B**: acetonitrila + **0,1 %** de **TFA**; Gradiente de **15 % - 95 %/B 8 min, 95 % B 1 min**.

Cromatografia analítica foi corrida sobre uma Coluna *Symmetry C₁₈*, **2,1 mm x 30 mm** com tamanho de partícula de **3,5 µm**, com acetonitrila/água/**0,1 %** de ácido trifluoroacético como fase móvel em um gradiente a partir de **5 %** até **95 %** de acetonitrila durante **8 minutos** em um fluxo de **0,7 ml/min**.

As abreviações ou expressões utilizadas nos **exemplos** possuem os seguintes significados:

15

HATU: O - (7 - azabenzotriazol -1-il) -N,N,N',N'-tetrametil urônio hexafluorofosfato

HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

NMP: 1-N-metil-2-pirrolidinona

20

THF: tetrahidrofurano

TFA: ácido trifluoroacético

DMF: N,N-dimetilformamida

DCM: diclorometano

DIPEA: N,N-disopropiletilamina

25

EtOAc: etil acetato

MeOH: metanol

MeCN: acetonitrila

EtOH: etanol

NaS₂O₄: hidrosulfito de sódio

30

DMSO: dimetil sulfóxido

SM: material de partida
Ex: exemplo
Aq: aquoso
HOAc: ácido acético
RT: temperatura ambiente
DABCO: 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano.

Exemplo 1

N- ciclopropil -5- [(4-metoxifenil) sulfinil]-6-metil
-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida

Uma mistura de de N- ciclopropil -5- iodo-6-metil -2-
 oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina
 -3-carboxamida (**SM3, 25mg, 0,054 mmol**), tributil-[(4-
 metoxifenil)tio] estanho (**28 mg, 0,065 mmol**), paládio - tri
 -tert- butilfosfina (**1:2**) (**2,6 mg, 0,005 mmol**) e **NMP (1 ml)**
 sob argônio foi aquecida em um reator de micro ondas para
150 °C por **10 min.** Após filtração, o composto bruto foi
 purificado sobre uma coluna **Xterra C8** utilizando um
 gradiente de acetonitrila/água. O resíduo obtido sobre
 evaporação foi dissolvido em ácido acético (**3 ml**) e
 peróxido de hidrogênio (**35 %** em água, **100 µl**) foi
 adicionado. A mistura foi agitada por **3h** em temperatura
 ambiente e então diluída em água (**5 ml**) e extraída com etil
 acetato (**3 x 5 ml**). A fase orgânica foi secada (**MgSO₄**),
 filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado sobre uma
 coluna **Xterra C8** utilizando um gradiente de
 acetonitrila/água. Liofilização da mistura proporcionou a
 obtenção do composto título (**10 mg, 38 %**).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,35 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 0,77 (dd, J = 7,2, 1,0 Hz, 2H), 0,52 (dd, J = 6,0, 1,2 Hz, 2H);

APCI-MS m/z : 491,2 $[\text{MH}^+]$.

10 Exemplos 2 até 13

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando um método análogo para aquele descrito para o Exemplo 1.

15

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
2	2-oxo- <i>N</i> -[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,78 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,87 – 7,72 (m, 3H), 7,67 – 7,53 (m, 3H), 3,33 – 3,09 (m, 6H), 2,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,86 (quinteto, J = 7,6 Hz, 2H), 1,62 (quinteto, J = 6,9 Hz, 2H)	532,1	SM2

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
3	5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 6H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	667,0; 669,0	SM1
4	5-[(2,4-dimetoxibenzil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,95 - 7,78 (m, 4H), 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,2; 2,1$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,59 - 6,48 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,25 (dd, $J = 11,9; 9,8$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 12,0; 3,1$ Hz, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H)	663,0	SM1

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
5	5-[(4-cianofenil) sulfinil]-N-ciclo propil-6-metil-2-oxo-1-[3-trifluorometil]fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,05 (s, 1H), 8,31 d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,01 - 7,74 (m, 6H), 2,76 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,45 (q, $J = 3,7$ Hz, 2H)	486,1	SM3
6	N-{[5-(ciclopropil sulfonil)-piridin-2-il]metil}-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,93 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,94 (dd, $J = 2,4; 0,7$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 8,3; 2,4$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 - 7,51 (m, 9H), 4,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,94 (m, 1H) 1,19 - 1,00 (m, 4H)	602,1	SM4
7	6-metil-5-(metilsulfinil)-N-{[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,96 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2; 2,4$ Hz, 1H), 8,03 - 7,72 (m, 4H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H), 2,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 3H)	528,1	SM5

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
8	N-ciclopropil -5- [(3-metoxifenil) sulfinil] -6- metil - 2-oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,07 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,30 (dd, J $= 4,4; 1,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,90 - 2,87 (m, 1H), 2,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J =$ 7,2 Hz, 2H), 0,51 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H)	491,1	SM3
9	N-ciclopropil -5- [(2-metoxifenil) sulfinil] -6- metil - 2-oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,16 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,07 (dt, $J = 7,7;$ 1,9 Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,37 (d, $J =$ 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dt, $J = 7,7; 1,3$ Hz, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 3,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,41 (d, $J =$ 2,2 Hz, 3H), 0,79 - 0,72 (m, 2H), 0,55 - 0,46 (m, 2H)	491,2	SM3

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
10	5 - [(4-cianofenil)sulfinil] -N- [(2S)-2-hidroxiopropil] -6-metil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,35 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 3H), 7,81 - 7,77 (m, 3H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)	504,1	SM6
11	5 - [(4-cianofenil)sulfinil] -6-metil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	8,41 (s, 2H), 8,31 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,97 - 7,72 (m, 6H), 2,34 (s, 3H)	446,0	SM7
12	5 - [(4-cianofenil)sulfinil] -6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,97 - 7,77 (m, 7H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	614,0	SM1

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
13	5 - [(2-cianoetil) sulfinil] -6-metil - N- [4-(metil sulfonil) benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,75 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,99 - 7,76 (m, 5H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,67 - 4,51 (m, 2H), 3,41 - 3,19 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02 - 2,77 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H)	566,4	SM1

Exemplo 14

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- ciclopropil -1- (3,5-difluorofenil) -6- metil -2- oxo -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida

Para uma mistura de N-ciclopropil-1-(3,5-difluorofenil)-5-iodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (SM8, 25 mg, 0,058 mmol), iodeto de cobre (I) (1,9 mg, 0,01 mmol) e ($\pm$)-trans-ciclohexano-1,2-diamina (1,14 mg, 0,01 mmol) em acetonitrila (1,5 ml), 4-mercaptobenzonitrila (10 mg, 0,075 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida em um reator de micro ondas até 90 °C por 15 min. O resíduo obtido sobre evaporação foi após isso diluído com água (15 ml) e extraído com etil acetato. A fase orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e evaporada. Para o resíduo dissolvido em ácido acético (1 ml) foi adicionado peróxido de hidrogênio (35 % em água, 0,10 ml). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura

ambiente. O composto foi após isso purificado sobre uma coluna Xterra C8 utilizando um gradiente de acetonitrila/água. Liofilização das frações coletadas proporcionaram a obtenção do composto título (3 mg, 7%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 6,8; 1,8 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 6,7; 1,7 Hz, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 2,92 – 2,86 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,80 – 0,76 (m, 2H), 0,54 – 0,49 (m, 2H);

APCI-MS *m/z*: 454,0 [MH⁺].

Exemplos 15 até 43

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando um método análogo para aquele descrito para o Exemplo 14.

EX.	Composto	¹ H NMR	<i>m/z</i>	SM
15	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] - N - { [5 - (etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,05 (t, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 9,03 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, <i>J</i> = 5,9; 2,5 Hz, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 5H), 7,75 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,13 (q, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 1,32 – 1,25 (m, 3H)	615,5	SM9

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
16	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] - 1 - (3, 5 - difluorofenil)-N-{[5- (etilsulfonyl) piridin-2-il]metil} -6-metil -2-oxo -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,85 (t, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J =$ 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,83 (d, 2H), 3,14 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,32 - 1,26 (m, 3H)	597,2	SM10
17	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] - 1 - (3, 5 - diclorofenil)-N-{[5- (etilsulfonyl) piridin-2-il]metil} -6-metil -2-oxo -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,79 (t, 1H), 8,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J =$ 8,3 Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H), 3,37 - 3,32 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,10 (t, $J =$ 7,3 Hz, 3H)	629,2	SM11

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
18	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] -N,6-dimetil -2- oxo - 1 - [3 - (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,06 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J =$ 2,6 Hz, 1H), 8,10 (quinteto, $J = 2,1$ Hz, 3H), 7,97 - 7,92 (m, 4H), 7,84 (d, $J =$ 7,9 Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H)	446,2	SM12
19	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] - 1 - (3, 5 - diclorofenil)-N,6- dimetil -2- oxo -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	8,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 - 7,86 (m, 3H), 7,72 (dd, $J =$ 4,1; 1,6 Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,41 (s, 3H)	-//-	SM13
20	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] - 1 - (3, 5 - difluorofenil)-N-[2- (1H-imidazol-4- il)etil]-6-metil-2- oxo-1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,18 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (dt, $J = 8,5$ Hz; 1,8 Hz, 2H), 7,88 (dt, J $= 8,5$; 1,7Hz, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 3H), 3,55 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H)	492,1	SM14

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
21	5 - [(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-difluorofenil)-6-metil -N- (2-morfolin-4-iletil) -2- oxo -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	-//-	527,1	SM15
22	5 - [(4-cianofenil) sulfinil] -1- (3,5-difluorofenil)-N,6-dimetil)-2- oxo -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,01 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,07 (tt, $J = 8,6; 2,2$ Hz, 1H), 6,82 - 6,79 (m, 2H), 2,91 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,49 (s, 3H)	428,2	SM16
23	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil]-6-metil-N-[(3-metilisoxazol -5-il) metil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)feni] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,55 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,87 (m, 6H), 6,11 (s, 1H), 4,53 (m, Hz, 2H), 2,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 2,16 (d, $J = 9,7$ Hz, 3H)	541,0	SM17

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
24	N-ciclopropil-5-[(4-hidroxifenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,39 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 2,88 (dq, $J = 7,2; 3,7$ Hz, 2H), 2,42 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 0,81 (dt, $J = 8,5; 1,2$ Hz, 2H), 0,54 (dd, $J = 10,0; 4,1$ Hz, 2H)	477,1	SM13
25	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] -N- [3-(1H-imidazol-1-il) propil] -6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,20 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,02 - 7,73 (m, 7H), 7,65 (s, 1H), 4,15 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,24 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H)	554,2	SM18
26	5 - [(4 - cianofenil)sulfinil] -6-metil-2-oxo-N-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil] -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,20 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,13 - 8,08 (m, 3H), 8,03 - 7,78 (m, 6H), 7,68 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,99 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H)	555,4	SM19

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
27	5 - [(4-cianofenil) sulfinil]-N-[(1-hidrox ciclopropil) metil] -6- metil -2-oxo -1-[3-trifluoro metil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,35 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,13 - 7,78 (m, 9H), 3,31 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,57 - 0,38 (m, 4H)	516,2	SM20
28	1- (3-cianofenil)-5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil - N - { [5 - (metilsulfonil) piridin-2-il] metil} -2- oxo -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	δ 9,80 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,2; 2,2$ Hz, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 4H), 7,92 - 7,81 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,28 (s, 3H)	572,2	SM5
29	5 - [(4 - cianofenil) sulfinil]-N-(2-metoxietil) -6- metil -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,21 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,24 - 7,78 (m, 8H), 3,46 - 3,30 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	504,1	SM21

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
30	5 - [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxi -2-metil propil)-6- metil -2-oxo -1- [3 - (trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,27 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98 - 7,78 (m, 6H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H)	518,5	SM22
31	5 - [(4-clorofenil) sulfinil] -6- metil - N - [4 - (metil sulfonil) benzil] -2-oxo -1- [3 - trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	δ 9,66 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,89 - 7,66 (m, 8H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,54 (dd, $J = 8,4; 5,6$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	623,3; 625,3	SM1
32	6- metil -5- [(4-metilfenil) sulfinil] -N-[4(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,67 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 4H), 7,59 (dd, $J = 6,5; 1,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H)	603,1	SM1

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
33	6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -5- [(4-nitro fenil)sulfinil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)- fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 9,0; 0,9$ Hz, 2H), 8,35 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,05 - 7,77 (m, 8H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	634,0	SM1
34	6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)- fenil] -5- {[4-(trifluorometil) fenil] sulfinil}-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,64 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,04 - 7,77 (m, 10H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,53 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	657,0	SM1
35	5- {[4(acetilamino) fenil] sulfinil}-6- metil-N-[4-(metil sulfonil)benzil]-2- oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,26 (s, 1H), 9,68 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 6H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,28 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 2,07 (s, 3H)	646,1	SM1

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
36	5-[(4-etilfenil) sulfinil]-6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)-fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,68 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 4H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 4,54 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,68 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)	617,1	SM1
37	5-[(4-fluorofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)-fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 6H), 7,54 - 7,43 (m, 4H), 4,23 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	607,3	SM1
38	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -1- (3-metilfenil)-N- {[5-(metilsulfonil) piridin-2-il]metil} -2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,96 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,2; 2,3$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,5; 1,2$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,4; 1,4$ Hz, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	561,1	SM5

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
39	5- [(4- cianofenil) sulfinil]-N-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidro piridina -3-carboxamida	9,08 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,04 - 7,76 (m, 6H), 3,23 (ddd, $J = 20,1; 7,3; 2,1$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	474,0	SM23
40	5-[(4- clorofenil) sulfinil]-N,6-dimetil -2-oxo-1-[3(trifluoro metil)fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 - 7,65 (m, 8H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,32 (s, 3H)	469,3; 471,2	SM24
41	N- etil -5- [(4- fluorofenil) sulfinil] -6- metil - 2- oxo -1- [3-(trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,12 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,04 - 7,72 (m, 6H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	467,3	SM23
42	5-[(4-fluorofenil) sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,02 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,03 - 7,73 (m, 6H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H)	453,2	SM24

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
43	5-[(4-bromofenil) sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo -1- [3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,01 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 4H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,74 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 2,31 (s, 3H)	515,2; 513,2	SM24

Exemplo 44

5 5 - [(4 - ciano fenil) sulfinil] -N- (2-hidroxi etil)
-6- metil -2- oxo -1- [3- trifluoro metil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida

Para uma mistura de ácido 5-[(4-cianofenil)sulfinil]-
10 6-metil -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-
dihidropiridina -3- carboxílico (SM25, 25 mg, 0,056 mmol)
de ácido carboxílico (21 mg, 0,056 mmol) de *HATU* (21 mg,
0,056 mmol) em (1 ml) de *NMP* foi adicionado etanol amina (7
mg, 0,12 mmol) e *DIPEA* (0,12 mmol). A mistura de reação foi
15 aquecida em um reator de micro ondas para 50 °C por 10 min.
O composto bruto foi após isso purificado sobre uma coluna
Xterra C8 utilizando um gradiente de acetonitrila / água.
Liofilização proporcionou a obtenção do composto título (1
mg, 4%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 5,4 Hz, 1H),
 5 4,30 - 4,24 (m, 2H), 3,76 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 490,0 [MH^+].

Exemplos 45 até 55

10 Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando um método análogo para aquele descrito para o Exemplo 44.

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
45	5-[(4-cianofenil) sulfinil]-N-(ciclopropilmetil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,09 (s, 1H), 8,66 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 6H), 7,51 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 7,1; 5,5; 1,8 Hz, 2H), 2,41 (d, J = 10,1 Hz, 3H), 1,00 - 0,91 (m, 1H), 0,47 (dt, J = 7,8; 5,0 Hz, 2H), 0,19 (dd, J = 14,7; 1,3 Hz, 2H)	500,1	SM25

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
46	N- metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,08 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,72 (m, 3H), 7,66 - 7,53 (m, 3H), 2,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H)	421,0	SM26
47	N-(cianometil)-5-[(4- cianofenil) sulfinil] -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidro piridina -3-carboxamida	9,51 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,02 - 7,82 (m, 6H), 4,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,36 (s, 3H)	485,0	SM25
48	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- [2-(1H-imidazol-4-il) etil] -6- metil -2- oxo-1-[3-(trifluorometil) feni] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,20 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 5,1$ Hz, 6H), 7,89 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H)	540,1	SM25

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
49	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxiopropil) -6-metil -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,24 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,32 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 5H), 4,77 - 4,73 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,99 (dd, $J = 6,2; 2,0$ Hz, 3H)	504,1	SM25
50	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil - N- (2-morfolin -4-iletal) -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,16 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,5; 1,5$ Hz, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 4H), 3,49 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,38 - 2,32 (m, 9H)	559,1	SM25
51	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxi -1,1-dimetiletal)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,30 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4; 4,2$ Hz, 3H), 7,49 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 3,60 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,32 - 1,30 (m, 6H)	518,1	SM25

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
52	5- [(4- cianofenil) sulfinil] -N,6- dimetil-2-oxo -1-[3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	8,98 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,87 - 7,84 (m, 3H), 7,79 (m, 3H), 7,50 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 4,8; 2,3$ Hz, 3H), 2,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H)	460,0	SM25
53	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- [(2R)- 2-hidroxipropil] -6- metil -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,35 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 3H), 7,81 - 7,77 (m, 3H), 7,51 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)	504,1	SM25
54	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6-metil-2- oxo -N- [3-(2- oxopirrolidin-1- il)propil]-1-[3 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,15 (t, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 5H), 3,31 - 3,23 (m, 3H), 3,19 - 3,11 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,86 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,61 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H)	571,1	SM25

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
55	5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N-(2-metoxipropil)-6-metil -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidro piridina -3- carboxamida	9,19 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,13 - 7,78 (m, 8H), 3,48 - 3,31 (m, 2H), 3,29 - 3,31 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,00 (m, 3H)	518,0	SM25

Exemplo 56

6- metil -5- metil sulfonil) -N- {[5- (metil sulfonil) piridin -2- il] metil)} -2- oxo-1-[3-trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

A partir da reação utilizando material de partida **SM5** em que o **Exemplo 7** foi isolado, a sulfone título foi também isolada (8 mg).

^1H NMR (399,99 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2; 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 6H), 2,39 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 544,0 (MH^+).

Exemplos 57 até 64

Os seguintes compostos de sulfona foram isolados a partir das reações precedentemente descritas fornecendo os correspondentes compostos de sulfóxido, ou preparados analogamente para o **Exemplo 14**.

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
57	2- oxo -N- [3-(2-oxopirrolidin -1- il) propil] -5-(fenilsulfonil) -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 8,06 (m, 3H), 7,91 (t, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,23 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,87 (quinteto, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,64 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H)	548,1	SM2
58	5- [(4-cianofenil) sulfonil] -N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 14,6; 8,2$ Hz, 3H), 7,77 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 2,36 (s, 3H)	492,1	SM7

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
59	5- {[4-(acetilamino) fenil] sulfonil} -6-metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	10,42 (s, 1H), 9,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 - 7,72 (m, 9H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)	662,1	SM1
60	5- [(4-etilfenil) sulfonil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil) (benzil) -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,62 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 7H), 7,58 - 7,47 (m, 4H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,71 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)	633,4	SM1
61	5-[(4- cianofenil) sulfonil] -N,6-dimetil-2-oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidro piridina -3-carboxamida	9,22 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 13,0$; 8,3 Hz, 3H), 7,76 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,37 (s, 3H)	476,0	SM24

EX.	Composto	^1H NMR	m/z	SM
62	5- [(4- cianofenil) sulfonil]-N-(2- hidroxi-1,1-dimetil etil)-6- metil-2-oxo -1-[3-(trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 15,0$; 8,2 Hz, 3H), 7,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H)	534,1	SM22
63	N- [(3-ciclopropil isoxazol-5-il) metil] -6- metil -5- (metilsulfonil) -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,54 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,73 - 0,68 (m, 2H)	496,0	SM27
64	5- [(6-cianopiridin -3-il) sulfonil] -N,6- dimetil -2- oxo -1-[3- (trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,25 (dd, $J = 1,9$; 0,4 Hz, 1H), 8,97 - 8,88 (m, 2H), 8,64 (dd, $J = 8,2$; 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,3$; 0,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,21 (s, 3H)	477,1	SM24

Exemplo 65

6-metil -N- [4- (metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-trifluorometil]fenil]-5-((4-trimetilsilil)etnil] fenil} sulfinil) -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

5 4-bromobenzenotiol (177 mg, 1 mmol), cloreto de tributilestanil (325 mg) e carbonato de potásio (0,5 g) foram misturados em acetonitrila e agitados durante a noite. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo foi dissolvido em **DMF** (4 ml). 5 - iodo - 6 - metil - N - [4 -
10 (metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida, material de partida **SM1** (590 mg) e bis (tri-*t*-butilfosfina) de paládio (25 mg) foram adicionados. A mistura foi desgaseficada pelo borbulhamento através de argônio por 2 min, e foi após isso
15 aquecida em um reator de micro ondas a 150 °C por 15 min. A mistura de reação foi particionada entre **EtOAc** e salmoura. A fase orgânica foi filtrada e evaporada para determinar um resíduo marrom que foi adicionalmente purificado pela **HPLC** para proporcionar o sulfeto. O sulfeto foi dissolvido em
20 **HOAc** (2 ml). Peróxido de hidrogênio (0,5 ml de uma solução aquosa a 35 %) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 50 °C por 30 min, sob intermédio do que a mistura foi injetada e purificada sobre uma **HPLC**, para fornecer 5-[(4-bromofenil)sulfinil]-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-
25 oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida (60 mg).

5- [(4-bromofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4- (metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (180 mg) e **DABCO** (90 mg)
30 foram dissolvidos em **DMF** (10 ml). Etnil (trimetil) silano

(0,10 ml) foi adicionado seguido pelo bis(tri-*tert*-butilfosforanil) de paládio (40 mg). A mistura da reação foi agitada por 72 h e após isso particionada entre *EtOAc* e salmoura. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo
 5 purificado pela *HPLC* para proporcionar o composto título (50 mg).

¹H NMR (299,946 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H),
 10 7,93 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 4H), 7,73 – 7,65 (m, 4H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,61 – 4,45 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,24 (s, 9H);

APCI-MS *m/z*: 685,3.

15 Exemplo 66.

5 - [(4- etinilfenil)sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3 - trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

5 - [(4- bromofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida, intermediário preparado no Exemplo 65, (1,68 g, 2,5 mmol) e *DABCO* (1,4 g, 12,5 mmol) foram dissolvidos em *DMF* (10 ml). Etinil (trimetil) silano (0,80 ml) foi adicionado seguido por bis (tri -*tert*-
 20 butilfosforanil) de paládio (100 mg, 0,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50 °C por 3h e após isso derramada sobre gelo triturado. O precipitado foi coletado e secado e adicionalmente purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 6- metil -N- [4- (metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -5- ({4-
 30

[(trimetilsilil)etnil]fenil)sulfinil) -1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida. Este material foi dissolvido em **MeOH** (30 ml)
e fluoreto de césio (0,5 g) foi adicionado. Depois de 10
min a mistura de reação foi diluída com **EtOAc** (30 ml) e
5 filtrada através de sílica (20 g). O solvente foi removido
e o resíduo purificado pela **HPLC** para determinar o composto
título (475 mg).

¹H NMR (399,99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,65 (t, *J* = 6,0 Hz,
10 1H), 8,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, *J* =
7,3 Hz, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 4H), 7,74 – 7,68 (m, 4H), 7,50
(d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,61 – 4,46 (m, 2H), 4,42 (s, 1H),
3,15 (s, 3H), 2,33 (s, 3H);

APCI-MS *m/z*: 613,3 (MH⁺).

15

Exemplo 67

6-metil -N-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-5-{[4-fenil
etnil] fenil] sulfinil) -1- [3 - (trifluoro metil) fenil]
-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

20 5- [(4-etnilfenil) sulfinil] -6- metil -N- [4- (metil
sulfonyl) benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil]
-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida, (Exemplo 66, 61 mg, 0,1
mmol), **DABCO** (100 mg) e iodobenzeno (0,15 ml) foram
misturados em **DMF** (2 ml). Bis(tri-*tert*-butilfosforanil) de
25 paládio (25 mg) foi adicionado e a mistura agitada a 50 °C
por 2h, após isso filtrada através de sílica (2 g).
Evaporação dos solventes proporcionou um resíduo oleoso que
foi purificado pela **HPLC** para determinar o composto título
(15 mg).

30

^1H NMR (399,99 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 7H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,53 - 7,41 (m, 5H), 4,54 (dd, J = 14,1, 6,0 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 689,1 (MH^+).

Exemplo 68

6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5-[(4-prop
-1-in-1-il fenil) sulfonil] -1- [3-(trifluoro metil) fenil]
-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

O composto título foi fabricado por um procedimento análogo para aquele descrito no Exemplo 67.

^1H NMR (399,99 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,53 (td, J = 14,9; 9,2 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 627,2 (MH^+).

Exemplo 69

5- [(5-cianopiridin-2-il)sulfinil-N,6-dimetil-2-oxo-1-
[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

5-iodo -N,6-dimetil-2-oxo-1-[3(trifluorometil) fenil]
 -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (SM24, 8,0 g) em
 acetonitrila seca (150 ml) foram desgaseificados com
 argônio. 2,4- dimetoxibenzil tiol (Synth. Commun. 1.998,
 28, 3219-3233) (5,0 g), ($\pm$)-trans-1,2-diaminociclohexano

(3,1 g) e iodeto de cobre (I) (0,35 g) foram adicionados em sucessão e a mistura foi aquecida para refluxo durante a noite sob argônio. Depois de resfriamento para **RT**, a mistura foi filtrada através de celite, o filtrado foi
 5 concentrado e o resíduo foi dissolvido em **DCM** (500 ml) e lavado com salmoura. Os orgânicos foram secados (**Na₂SO₄**), filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia (**SiO₂**, DCM-heptano-etil acetato gradiente de
 1 : 2 : 1 até 1 : 1 : 2) para proporcionar 5-[(2,4-
 10 dimetoxibenzil)tio] -N,6- dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluoro metil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (**8,13 g**).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,15 (q, *J* = 4,8 Hz 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,9
 15 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,2; 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,78 (s, 3H);

APCI-MS *m/z*: 493,1 (MH⁺).

20

5- [(2,4-dimetoxibenzil)tio] -N,6- dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (**1,0 g**) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano seco (**40 ml**), ácido trifluoroacético (**3 ml**) foi adicionado e a mistura
 25 foi aquecida para refluxo durante a noite. A mistura foi evaporada e após isso repetidamente re-evaporada com etil acetato (**3 x 50 ml**) para proporcionar 5-mercapto -N,6- dimetil -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida como um sólido branco que foi
 30 utilizado em etapas subseqüentes sem purificação adicional.

APCI-MS m/z : 343,1 (MH^+).

5-mercapto -N,6- dimetil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil
fenil)]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (690 mg) e 6-
5 cloronicotinonitrila (277 mg) foram colocados em dioxano
(30 ml), CS_2CO_3 (650 mg) foi adicionado e a mistura
resultante foi agitada sob argônio a 40 °C durante a noite.
A mistura da reação foi concentrada, dissolvida em DCM (100
ml) e lavada com salmoura. Os orgânicos foram secados
10 (Na_2SO_4), filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado
pela HPLC para proporcionar 5 - [(5-cianopiridin-2-il) tio]
-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidro
piridina-3-carboxamida (530 mg).

15 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,14 (q, J = 4,8 Hz, 1H),
8,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8.5;
2,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85
(t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J
= 8,5; 0,7 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H);
20 APCI-MS m/z : 445,1 (MH^+).

5-[(5-cianopiridin-2-il)tio] -N,6- dimetil-2-oxo-1-[3-
(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida
(500 mg) foi colocada em ácido acético (6 ml), peróxido de
25 hidrogênio (33 %, 1,5 ml) foi adicionado e a mistura foi
agitada a 50 °C. Depois de 2h a mistura de reação foi
cromatografada (HPLC) para proporcionar o sulfóxido título
(375 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (ddd, $J = 7,1; 1,7; 0,4$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 8,1; 1,6$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,24 (dtd, $J = 8,2; 1,0; 0,1$ Hz, 1H), 8,01 - 7,71 (m, 4H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,35 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H);

APCI-MS m/z : 461,1 (MH^+).

Exemplos 70 até 76

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando um método análogo para aquele descrito para o Exemplo 69.

EX.	Composto	^1H NMR	m/z
70	6- ({2- metil -5- (metilcarbamoil) -6- oxo -1- [3-(trifluoro metil) fenil] -1,6- dihidropiridina -3- il} sulfinil) nicotinamida	9,07 - 8,96 (m, 2H), 8,53 (dd, $J = 8,1; 2,1$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,02 - 7,73 (m, 5H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,36 (s, 3H)	479,0
71	5- [(5-cloropiridin -2-il)sulfinil]-N,6- dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,00 (s, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,8; 2,1$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,3; 1,8$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,4; 1,3$ Hz, 1H), 8,01 - 7,72 (m, 4H), 2,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,33 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H)	499,9; 471,9

EX.	Composto	¹ H NMR	m/z
72	5- [(5-bromopiridin-2-il) sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) -fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,00 (s, 1H), 8,82 (dd, J = 4,7; 2,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,40 (m, 2H), 8,03 - 7,72 (m, 5H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H)	515,9; 513,9
73	5-[(5-cianopiridin-2-il)sulfinil]-6- metil -N-[4-(metilsulfonil) benzil]-2-oxo -1-[3-(trifluorometil) -fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,64 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,13 (dd, J = 7,6; 1,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 8,2; 1,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,72 (m, 6H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,36 (d, J = 0,9 Hz, 3H)	615,0
74	5- [(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil] -N,6-dimetil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) -fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida	9,21 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 9,02 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,66 (m, 4H), 2,77 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 1,4 Hz, 3H)	514,9; 516,9
75	5- [(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil] -N,6-dimetil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) -fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,00 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,9; 1,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,71 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,33 (d, J = 1,6 Hz, 3H)	515,2; 517,1

Exemplo 76**5-[(6-cianopiridin-3-il)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida**

Uma mistura de 5-mercapto -N,6- dimetil -2- oxo -1-
 5 [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-
 carboxamida, intermediário descrito no **Exemplo 69**, (690
mg), 5-cloropiridina -2- carbonitrila (277 **mg**) e ($\pm$)-trans
 -1,2-diaminociclohexano (118 **mg**) em acetonitrila seca (10
ml) foi desgaseificada com argônio. Iodito de cobre (I) (95
 10 **mg**) foram adicionados e a mistura foi agitada durante a
 noite a 82 °C. A mistura foi resfriada para RT, filtrada
 através de celite, o filtrado foi concentrado, o resíduo
 foi dissolvido em DCM (100 **ml**) e lavado com salmoura. Os
 orgânicos foram secados (Na₂SO₄), filtrados e evaporados. O
 15 resíduo foi purificado pela **HPLC** para proporcionar 5-[(6-
 cianopiridina-3-il) tio] -N,6- dimetil -2- oxo -1- [3-
 (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida
 (328 **mg**).

APCI-MS m/z: 445,1 (MH⁺).

20 Para a 5-[(6-cianopiridin-3-il)tio] -N,6-dimetil -1-2-
 oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-
 carboxamida (325 **mg**) em ácido acético (6 **ml**) foi adicionado
 peróxido de hidrogênio (33 %, 1,5 **ml**) e a mistura
 resultante foi agitada a 50 °C. Depois de 90 min a
 25 mistura de reação foi cromatografada (**HPLC**) para
 proporcionar o composto título (218 **mg**).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (s, 2H), 8,40 (ddd, J
 = 7,8; 2,0; 0,4 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,01 - 7,78
 (m, 4H), 2,74 (dd, J = 4,8; 1,1 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H);

30 **APCI-MS m/z: 461,1 (MH⁺).**

Exemplos 77 até 78

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando um método análogo para aquele descrito para o **Exemplo 76**.

EX.	Composto	^1H NMR	m/z
77	5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,03 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,01 - 7,70 (m, 4H), 2,79 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,22 (s, 3H)	466,3
78	5-(1H-imidazol-2-ilsulfinil)-6-metil-N-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,72 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,01 - 7,70 (m, 7H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,14 (d, $J =$ 6,8 Hz, 3H)	579,0

5

Exemplo 79

6-metil-5-[(metilamino) sulfonyl]-N-[4-(metilsulfonyl)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

10 Benzil tiol (124 mg) e cloreto de tributilestanil (325 mg) foram misturados em acetonitrila (50 ml) e agitados durante a noite, depois do que sob a mistura foi filtrada através de uma coluna curta de sílica que foi lavada com DCM. Evaporação dos solventes proporcionou um resíduo

15 oleoso que foi dissolvido em DMF (4 ml). Material de

partida de 5-iodo-6-metil-*N*-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida **SM 1 (590 mg)** foi adicionado, seguido pelo bis (tri-*tert*-butilfosfina) de paládio (**100 mg**). A mistura
 5 resultante foi desgaseificada pela passagem de argônio através da solução (**5 min**) e após isso aquecida em um reator de micro ondas para **150 °C** por **15 min**. A mistura de reação foi particionada entre **EtOAc** e salmoura. A fase orgânica foi filtrada e evaporada para proporcionar um
 10 resíduo sólido que foi purificado pela recristalização a partir de 2-propanol. O material cristalino resultante foi dissolvido em **HOAc (50 ml)**. Água (**5 ml**) foi adicionada e cloro gasoso borbulhado através da solução por **1 min**. Para remover cloro de excesso, argônio foi borbulhado através da
 15 solução por uns outros **15 min** e a mistura de reação foi liofilizada para proporcionar 2- metil -5- ([4-(metilsulfonil)benzil]amino}carbonil)-6-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,6- dihidropiridina -3- sulfonil cloreto, que foi utilizado em subseqüentes etapas sem purificação
 20 adicional.

2-metil-5-([4-(metilsulfonil)benzil] amino} carbonil)-6- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,6- dihidropiridina -3-sulfonil cloreto (**40 mg**) foi dissolvido em uma solução **2M** de metilamina em **THF (1 ml)**. Depois de **10 min** a mistura
 25 foi evaporada até secura e o resíduo purificado pela **HPLC** para proporcionar o composto título (**42 mg**).

¹H NMR (399,99 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 6H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H);
 30

APCI-MS m/z : 558,1 (MH^+).

Exemplos 80 até 85

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando
5 um método análogo para aquele descrito para o Exemplo 79.

EX.	Composto	1H NMR	m/z
80	5- (anilinosulfonil) -6- metil -N- [4- (metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	10,51 (s, 1H), 9,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,98 - 7,77 (m, 5H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 4,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H)	620,1
81	6- metil -N- [4- (metilsulfonil) benzil] -5- {[2- morfolin -4- iletil) amino] sulfonil} -2- oxo-1-[3-(trifluoro metil)fenil]-1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,76 (s, 1H), 9,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 - 7,75 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,02 (m, 11H), 2,32 (s, 3H)	657,1
82	5- {[2- cianoetil) (metil)amino]sulfonil }-6-metil-N-[4-(metil sulfonil)benzil]-2- oxo-1-[3-(trifluoro metil)fenil]-1,2- dihidropiridina -3- carboxamida	9,65 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,98 - 7,73 (m, 6H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 5H), 2,30 (s, 3H)	611,1

EX.	Composto	^1H NMR	m/z
83	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-5-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]sulfonil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,05 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 - 7,74 (m, 6H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 9,0$; 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,51 - 3,26 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)	611,1
84	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-5-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,68 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 - 7,80 (m, 5H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (dd, $J = 14,1$; 11,0 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H)	614,1
85	6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5-[(piridin-3-ilamino)sulfonil]-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,88 (s, 1H), 9,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (td, $J = 4,7$; 1,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 - 7,73 (m, 6H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 13,0$; 0,7 Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)	621,1

Exemplo 86

Ácido 2-metil-5-([4-(metilsulfonil)benzil] amino} carbonil) -6- oxo -1- [3- trifluorometil) fenil -1,6-dihidropiridina -3- sulfônico

5 2-metil-5-([4-metilsulfonil) benzil] amino} carbonil)
 -6-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,6- dihidropiridina-3-
 sulfonil cloreto, intermediário descrito no **Exemplo 79**, (60
 mg) foi dissolvido em **THF** (5 ml). Imidazol (100 mg) foi
 adicionado e depois de 10 min a mistura foi evaporada até
 10 seca e o resíduo purificado pela **HPLC** para proporcionar o
 composto título (22 mg).

^1H NMR (299,946 MHz, DMSO- d_6) δ 9,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 - 7,67 (m, 6H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,28 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H);

APCI-MS m/z : 565,1 (MH^+).

Preparação de Materiais de Partida

20 Os marterais de partida para os **Exemplos 1 até 86**
 estão tanto comercialmente disponíveis ou quanto são
 prontamente preparados pelos métodos padrão (*standard*) a
 partir de materiais conhecidos. Por exemplo, as seguintes
 reações são ilustrações, mas não são uma limitação, da
 25 preparação de alguns dos materiais de partida.

Material de Partida SM1

5-iodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Para uma solução resfriada em gelo de 3-(trifluorometil) anilina (**64,5 g, 0,40 mol**) e trietilamina (**60 ml**) em acetona (**700 ml**) foi adicionado gota a gota, etil 3-cloro-3-oxopropanoato (**63,6 g, 0,42 mol**) em acetona
5 (**50 ml**). Depois da adição (aproximadamente **30 minutos**) agitação foi continuado em **RT** durante a noite. Os solventes foram removidos e água (**1.200 ml**) foi adicionada. O precipitado resultante foi filtrado, completamente lavado **duas** vezes com água e após isso secado para proporcionar
10 etil-3-oxo-3-([3-(trifluorometil) fenil] amino) propanoato como pó amarelo (**109 g, 99 %**).

¹H NMR (399,99 MHz, CDCl₃): δ 9,52 (1H, s); 7,87 (1H, s); 7,78 (1H, d); 7,46 (1H, t); 7,39 (1H, d); 4,29 (2H, q);
15 3,50 (2H, s); 1,35 (3H, t);

APCI-MS m/z: 276,1 [MH⁺].

Para uma solução de etil-3-oxo-3-([3-(trifluorometil) fenil] amino) propanoato (**19,2 g, 70 mmol**) e metóxido de
20 sódio (**7,6 g, 140 mmol**) em **EtOH** (**250 ml**) foi adicionado 4-metoxibut-3-en-2-ona (**90 %**) (**7,72 g, 77 mmol**). Depois da adição, a mistura de reação foi refluxada por **2 h** e após isso resfriada. Água (**50 ml**) e **NaOH 2M** foram adicionados e a mistura foi agitada em **RT** durante a noite. Os solventes
25 orgânicos foram removidos e a mistura de reação foi extraída (lavada) com **EtOAc**. As fases aquosas foram acidificadas com ácido hidrolórico para **pH 3 - 4**, um precipitado colorido laranja apareceu e foi filtrado, lavado com água e secado. Recristalização **duas** vezes a
30 partir de heptano/**EtOAc** (**4 : 1**) proporcionou ácido 6-metil

-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxílico (12 g, 58 %) como um pó branco.

¹H NMR (399,99 MHz, CDCl₃): δ 13,68 (1H, s); 8,54 (1H,
5 d); 7,86 (1H, d); 7,79 (1H, t); 7,55 (1H, brs); 7,48 (1H,
d); 6,58 (1H, d); 2,16 (3H, s);

APCI-MS m/z: 298,1 [MH⁺].

Uma mistura de ácido 6-metil -2- oxo -1- [3-
10 (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxílico
(7,43g, 25 mmol), HATU (10,5 g, 27,5 mmol), HOAT (3,75 g,
27,5 mmol) e DIPEA (14,2 ml, 82,5 mmol) em NMP (65 ml) foi
reagida por 1 h, após isso hidrocloreto de 4-
metilsulfonilbenzil amino (5,8 g, 26 mmol) foi adicionado.
15 Depois de 1 h, a mistura de reação foi vagarosamente
despejada em água gelada agitada (1 L). Um pó foi formado,
e a mistura de água foi acidificada para pH 3 com ácido
cítrico (0,5 M), e agitação foi continuada por 1h. O
precipitado foi filtrado, lavado com água e secado a vácuo
20 durante a noite. Recristalização a partir de EtOAc
determinou 8,1 g (70 %) de 6- metil -N- [4- (metil
sulfonil) benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida.

25 ¹H NMR (399,99 MHz, CDCl₃): δ 10,00 (1H, brt); 8,60
(1H, d); 7,88 (2H, d); 7,83 (1H, d); 7,76 (1H, t); 7,53
(3H, m); 7,46 (1H, d); 6,49 (1H, d); 4,68 (2H, m); 3,03
(3H, s); 2,10 (3H, s);

APCI-MS m/z: 465,1 [MH⁺].

Para uma solução de 6- metil -N- [4- (metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidro piridina-3-carboxamida (200 mg, 0,43 mmol) em MeCN (1,5 ml) em RT e sob argônio, foi adicionado ácido trifluorometano sulfônico (1 ml) seguido pela N-iodosuccinimida (97 mg, 0,43 mmol). Depois de 45 min, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ aquoso, com NaS₂O₄ aquoso e água, (Na₂SO₄) secada, e evaporada para determinar o composto título SM1 (200 mg).

¹H NMR (399,99 MHz, CDCl₃): δ 9,85 (1H, brt); 8,90 (1H, d); 7,88 (2H, d); 7,76 (2H, m); 7,50 (2H, d); 7,48 (1H, s); 7,40 (1H, d); 4,65 (2H, m); 3,03 (3H, s); 2,32 (3H, s);

APCI-MS m/z: 591,0 [MH⁺].

O material de partida SM1 foi utilizado na síntese dos compostos dos Exemplos: 3, 4, 12, 13, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 59, 60, 65 e 79.

Materiais de Partida SM2 até SM27

Os seguintes compostos foram sintetizados utilizando métodos análogos para aqueles descritos para SM1.

Ver próxima página 92/108.

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM2	5-iodo-2-oxo-N-[3-(2-oxo pirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,43 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,38 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 - 7,73 (m, 3H), 3,35 - 3,13 (m, 6H), 2,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,88 (quinteto, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,66 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H)	534,0	2, 57
SM3	N-ciclopropil-5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	1, 5, 8, 9, 24
SM4	N-[[5-(ciclopropil sulfonil)piridin-2-il]metil]-5-iodo-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,20 (brs, 1H), 9,04 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 2H)	604,2	6

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM5	5-iodo-6-metil-N- {[5-(metil sulfonil)piridin -2-il]metil}-2- oxo-1-[3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	10,00 (t, $J = 5,60$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,25$; 2,39 Hz, 1H), 7,94 - 7,72 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,25$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 5,69$ Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	-//-	7, 28, 38, 56
SM6	N-[(2S)-2- hidroxipropil]-5- iodo-6-metil-2- oxo-1-[3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	10
SM7	5-iodo-6-metil-2- oxo-1-[3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	11, 58
SM8	N-ciclopropil-1- (3,5-difluoro fenil)-5-iodo-6- metil-2-oxo-1,2- dihidropiridina-3- carboxamida		431,0	14

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM9	N-{[5-(etil sulfonil) piridin-2-il]metil}-5-iodo-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	10,01 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,93 (dd, $J = 2,3; 0,6$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,3; 2,4$ Hz, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 4H), 7,57 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,37 (q, $J = 9,2$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)	605,9	15
SM10	1-(3,5-difluorofenil)-N-{[5-(etil sulfonil) piridin-2-il]metil}-5-iodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	16
SM11	1-(3,5-diclorofenil)-N-{[5-(etil sulfonil) piridin-2-il]metil}-5-iodo-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	17

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM12	5-iodo-N-metil -2- oxo -1-[3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida		423,1	18
SM13	1-(3,5-dicloro fenil) -5-iodo -N,6- dimetil -2- oxo -1,2- dihidro piridina -3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	19
SM14	1-(3,5-difluoro fenil)-N-[2-(1H- imidazol - 4 - il) etil] -5- iodo -6- metil -2- oxo -1,2- dihidro piridina -3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	20
SM15	1-(3,5-difluoro fenil) -5- iodo -6- metil -N-(2- morfolin-4-iletal) -2- oxo -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	21

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM16	1-(3,5-difluoro fenil) -5- iodo -N,6- dimetil -2- oxo -1,2- dihidro piridina -3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	22
SM17	5-iodo-6-metil-N- [3-metilisoxazol -5-il) metil] -2- oxo -1- [3- (trifluorometil)- fenil] -1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	9,75 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,57 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)	518,0	23
SM18	N-[3-(1H-imidazol- 1-il) propil]-5- iodo-6-metil-2- oxo -1- [3- (trifluorometil)- fenil]-1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	25
SM19	5-iodo-6-metil-2- oxo-N-[3-(1H- 1,2,3-triazol-1- il)propil]-1-[3- (trifluorometil)- fenil]-1,2- dihidropiridina-3- carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	26

	Composto	¹H NMR	m/z	SM em
SM20	N-[(1-hidroxi ciclopropil)-metil]- 5- iodo -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluoro metil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	27
SM21	5-iodo -N-(2-metoxietil) -6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidro piridina -3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	29
SM22	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 5 - iodo -6- metil -2- oxo -1- [3 (trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	30, 62
SM23	N-(2-hidroxi-2-metilpropil)- 5 - iodo -6- metil -2- oxo -1- [3 (trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa		39, 41

	Composto	^1H NMR	m/z	SM em
SM24	5- iodo -N,6-dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluoro metil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	40, 42 43, 61 64, 69
SM25	ácido 5-[(4-ciano fenil)sulfinil]-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico	-//-	447,0	44, 45 47, 48 49, 50 51, 52 53, 54 55, 56
SM26	ácido 5-[(4-ciano fenil)sulfinil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico	Usado diretamente na próxima etapa	-//-	46
SM27	5-iodo-6-metil-N-[3-ciclopropil isoxazol-5-il) metil] -2- oxo -1-[3-(trifluoro metil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida	9,73 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 2H), 0,76 - 0,67 (m, 2H)	543,9	63

SM 28

N- [4- (ciclopropilsulfonil) benzil]-5-iodo-6-metil-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida

5 O composto título foi preparado utilizando um procedimento análogo para aquele descrito para SM1.

¹H NMR (CDCl₃): δ 9,86 (1H, t, J = 5,8 Hz); 8,90 (1H, s); 7,83 - 7,80 (3H, m); 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,49 - 10 7,47 (3H, m); 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz); 4,66 (2H, t, J = 5,7 Hz); 2,42 (1H, m); 2,31 (3H, s); 1,32 (2H, m); 1,01 (2H, m);

APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

15 Exemplo 87

6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo-5-(fenil tio) -1- [3-(trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida

Tributil (feniltio) estanano (400 mg, 1 mmol) e 5-iodo
20 -6-metil-N- [4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluoro metil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (SM1, 590 mg, 1 mmol) foi dissolvida em DMF (3 ml). Bis (tri-tert-butilfosfina) de paládio (50 mg, 0,1 mmol) foi adicionado e a mistura desgaseificada pelo borbulhamento de argônio
25 através da solução, depois do que esta mistura foi aquecida em um forno de micro ondas para 150 °C por 45 minutos. A mistura de reação foi filtrada e após isso diretamente aplicada para HPLC preparativa. As frações apropriadas foram reunidas e liofilizadas para proporcionar o composto
30 título como um sólido branco (480 mg).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,81 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 - 7,76 (m, 5H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 - 7,17 (m, 5H), 4,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,20 (s, 3H);

5 APCI-MS m/z : 572,9 [MH^+].

Exemplo 88

10 6-metil -N- [4-metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5-(fenil sulfonil) -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida

6-metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2-oxo-5-(fenil tio)-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida (Exemplo 87, 60 mg, 0,1 mmol) e periodato de sódio (35 mg, 0,15 mmol) foram misturados em metanol (10 ml) e água (2 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 60 °C durante a noite. Uma segunda porção de periodato de sódio (50 mg) foi adicionada e a mistura foi agitada por 4h a 60 °C depois do que esta mistura foi resfriada, filtrada através de uma coluna curta de sílica e evaporada. O resíduo oleoso amarelo pálido foi submetido para **HPLC** preparativa. As frações apropriadas foram reunidas e liofilizadas para proporcionar o composto título como um sólido branco (9 mg).

25

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,66 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,07 - 7,43 (m, 13H), 4,63 - 4,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,34 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 589,0 [MH^+].

Exemplo 89

6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2-oxo-5-(fenil sulfonil) -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida

5 6-metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2-oxo-5-(fenil tio)-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida (**Exemplo 87**, 70 mg, 0,12 mmol) foi dissolvido em ácido acético (5 ml). Peróxido de hidrogênio (3 ml de solução a 35 % em água) foi adicionado e a mistura de
10 reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de reação foi diretamente purificada utilizando **HPLC** semipreparativa. As frações apropriadas foram reunidas e liofilizadas para proporcionar o composto título como um sólido branco (74 mg).

15

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 9,62 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,01 - 7,51 (m, 13H), 4,59 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,22 (s, 3H);

APCI-MS *m/z*: 604,9 [MH⁺].

20

Exemplo 90

6-metil-5-(metilsulfinil) -N-[4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina -3-carboxamida

25

Cloreto de tributilestanil (334 mg, 1 mmol) e sódio metiltiolato (70 mg, 1 mmol) foram misturados e agitados em acetonitrila (20 ml) durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de uma coluna curta de sílica. O
30 filtrado foi evaporado e o resíduo dissolvido em **DMF** (3

ml). 5-iodo-6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropyridina -3-carboxamida (SM1, 590 mg, 1 mmol) e bis (tri-tert-butilfosfina) de paládio (50 mg, 0,1 mmol) foram adicionados e a mistura
 5 desgaseificada pelo borbulhamento de argônio através da solução, depois do que esta mistura foi aquecida em um forno de micro ondas para 150 °C por 45 minutos. A mistura de reação foi filtrada e após isso diretamente aplicada para **HPLC** preparativa. As frações apropriadas foram
 10 reunidas e evaporadas. Isto proporcionou 6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil] -5- (metiltio)-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3- carboxamida como um sólido branco (377 mg). Este material estava puro suficientemente para subseqüentes elaborações. O composto
 15 metiltio (51 mg, 0,1 mmol) e periodato de sódio (70 mg, 0,3 mmol) foram misturados em metanol (10 ml) e água (2 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite, depois do que esta mistura foi resfriada, filtrada através de uma coluna curta de sílica e evaporada. O
 20 resíduo foi submetido para **HPLC** preparativa. As frações apropriadas foram reunidas e liofilizadas para proporcionar o composto título obtido como um sólido branco (29 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,77 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,69 (m, 6H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,63 - 4,58 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,78 (s, 1,4H), 2,77 (s, 1,6H), 2,08 (s, 1,4H), 2,08 (s, 1,6H);

APCI-MS m/z: 527,3 [MH⁺].

Exemplo 91

6-metil -5- (metilsulfonil) -N-[4-(metilsulfonil)benzil
-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida

5

6-metil -5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)benzil]
 -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
 -3-carboxamida (Exemplo 90, 51 mg, 0,1 mmol) foi dissolvido
 em ácido acético (5 ml). Peróxido de hidrogênio (3 ml de
 10 solução a 35 % em água) foi adicionado e a mistura de
 reação foi agitada a 60 °C durante a noite. A mistura de
 reação foi diretamente purificada utilizando **HPLC**
 semipreparativa. As frações apropriadas foram reunidas e
 liofilizadas para proporcionar o composto título como um
 15 sólido branco (32 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9,63 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,78 (s,
 1H), 8,01 - 7,76 (m, 6H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,59
 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,38 (s,
 20 3H);

APCI-MS m/z: 542,9 [MH⁺].

Exemplo 92

5- (benzilsulfinil) -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)
 25 benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidro
piridina-3-carboxamida

O composto título foi preparado utilizando um
 procedimento análogo para aquele descrito para o Exemplo
90.

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,96 - 7,65 (m, 6H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 - 7,19 (m, 5H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,54 (s, 1,5H), 1,54 (s, 1,5H);

APCI-MS m/z : 603,4 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 93

5-(etilsulfinil)-6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil]
 10 -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida

O composto título foi preparado utilizando um procedimento análogo para aquele descrito para o Exemplo
 15 90.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,01 - 7,74 (m, 6H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,06 - 2,79 (m, 2H), 2,07 (s, 1,5H), 2,06 (s, 1,5H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

APCI-MS m/z : 541,3 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 94

Metil-3-({2-metil-5-({[4-(metilsulfonil)benzil] amino}
 25 carbonil)-6- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,6- dihidro
piridin-3-il}sulfinil)propanoato

O composto título foi preparado utilizando um procedimento análogo para aquele descrito para o Exemplo
 30 90.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,68 (s, 0,5H), 8,68 (s, 0,5H), 7,98 - 7,71 (m, 6H), 7.55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 3,60 (s, 1,5H), 3,59 (s, 1,5H), 3,27 - 3,01 (m, 5H), 2,84 - 2,61 (m, 2H), 2,06 (s, 3H);

APCI-MS m/z : 599,1 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 95

5-(ciclohexilsulfinil) -6-metil -N- [4-(metilsulfonyl) benzil]-2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidro piridina-3-carboxamida

O composto título foi preparado utilizando um procedimento análogo para aquele descrito para o Exemplo 90.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,79 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 - 7,75 (m, 6H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,67 - 4,50 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,70 (m, 4H), 1,68 - 1,57 (m, 2H), 1,50 - 1,09 (m, 4H);

APCI-MS m/z : 595,1 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 96

5- (ciclopropilsulfonyl) -N- [4-(ciclopropilsulfonyl) benzil]-6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida

a) Ciclopropanosulfinato de sódio

O composto subtítulo foi obtido como um sólido branco, iniciando a partir do cloreto de ciclopropanosulfonyl,

utilizando um procedimento sintético análogo para aquele descrito em *Helvetica Chimica Acta*, volume 86 (2.003), páginas 65 - 81.

5 ^1H NMR (CD_3OD): δ 1,87 (1H, tt, $J = 8,2; 5,0$ Hz); 0,75 (2H, m); 0,61 (2H, m).

10 b) 5-(ciclopropilsulfonil) -N- [4-ciclopropilsulfonil] benzil] -6- metil -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida

Uma mistura de N- [4-(ciclopropilsulfonil) benzil] -5-iodo -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida (SM28, 180,4 mg, 0,29 mmol),
 15 iodeto de cobre (I) (69,9 mg, 0,37 mmol), ciclopropanosulfinato de sódio (Exemplo 96a, 75,4 mg, 0,59 mmol) e DMF (2 ml) foram agitados a 100 °C por 1 h. A mistura de reação foi resfriada e particionada entre etil acetato e água. A camada orgânica foi lavada com água,
 20 salmoura, secada sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4), filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC preparativa para determinar o composto título como sólido branco (12 mg, 7 %).

25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,60 (1H, t, $J = 5,8$ Hz); 9,09 (1H, s); 7,90 - 7,76 (4H, m); 7,53 (1H, s); 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,44 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 4,69 (2H, m); 2,60 (1H, m); 2,42 (1H, m); 1,44 (2H, m); 1,33 (2H, m); 1,18 (2H, m); 1,02 (2H, m); 2,54 (3H, s);

30 APCI-MS m/z: 595,4 [MH^+].

ENSAIO FRET DE BLOQUEIO DA ELASTASE DE NEUTRÓFILO

HUMANO

O ensaio utiliza a elastase de neutrófilo humano (**HNE**) purificada a partir de soro (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R. J. e outros, 1.976, *Biochemistry*, 15, 836 - 841). (**HNE**) foi armazenada em 50 mM de acetato de sódio (**NaOAc**), 200 mM de cloreto de sódio (**NaCl**), pH 5,5 com adição de 30 % de glicerol a -20 °C. O substrato de protease utilizado foi *Elastase Substrate V Fluorogenic*, **MeOSuc-AAPV-AMC** (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M. J. e outros, 1.979, *Anal. Biochem.*, 99, 53 - 64). O substrato foi armazenado em sulfóxido de dimetil (**DMSO**) a -20 °C. As adições de ensaio foram como se segue: compostos de teste e controles de teste foram adicionados para lâminas de fundo plano de 96 poços negros (*Greiner* 655076), 1 µL em 100 % de **DMSO**, seguido por 30 µL de **HNE** em tampão de ensaio com 0,01 % de detergente de *Triton X-100* (marca registrada). A constituição de tampão de ensaio foi: 100 mM de Tris (hidroximetil) aminometano (**TRIS**) (pH 7,5) e 500 mM de **NaCl**. A enzima e os compostos foram incubados em temperatura ambiente por 15 minutos. Após isso 30 µl de substrato em tampão de ensaio foram adicionados. O ensaio foi incubado por 30 minutos em temperatura ambiente. As concentrações da enzima de **HNE** e de substrato durante a incubação foram 1,7 nM e 100 µM, respectivamente. O ensaio foi após isso interrompido pela adição de 60 µl de solução de interrupção (140 mM de ácido acético, 200 mM de monoclороacetato de sódio, 60 mM de acetato de sódio, pH 4,3). Fluorescência foi mensurada sobre um instrumento de *Wallac* 1420 Victor 2 em ajustamentos: Excitação de 380 nm,

Emissão de **460 nm**. Valores de **IC₅₀** foram determinados utilizando curva de ajustamento **xlfit** utilizando modelo **205**.

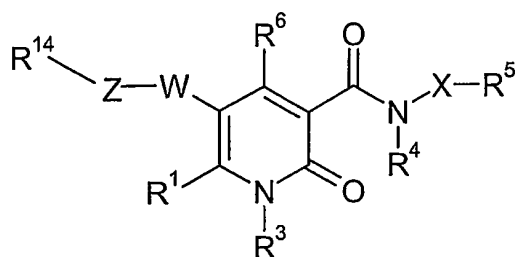
Quando testados na exibição (na tela) anteriormente mencionada, os compostos dos **Exemplos** determinaram valores de **IC₅₀** para inibição de atividade de elastase de neutrófilo humano de menos do que **30 µM** (micromolar), indicando que os compostos da presente invenção são esperados possuírem propriedades terapêuticas úteis. Resultados de modelo (de amostra) estão mostrados na **Tabela** a seguir:

Composto do	Inibição de elastase de neutrófilo humano IC₅₀ (micromolar, µM)
Exemplo 27	0,009
Exemplo 49	0,004
Exemplo 54	0,0005
Exemplo 59	0,014
Exemplo 86	0,045

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto, **caracterizado pelo fato** de que possui a fórmula geral **(I)**:

5



(I)

em que:

R¹ representa hidrogênio ou **C₁-C₆** alquil;

10 **W** representa **S(O)_m** em que **m** representa um número inteiro **0, 1** ou **2**;

Z representa uma ligação simples, **-CH₂-** ou **-NR²⁵-**;

R¹⁴ representa um átomo de hidrogênio ou **OH** ou um grupo selecionado a partir de **C₁-C₆** alquil e um sistema de anel saturado ou insaturado de **3** até **10** membros opcionalmente compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre; cada grupo sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de fenil, **C₁-C₆** alcoxycarbonil, halogênio, **C₁-C₄** alquil, **C₁-C₄** alcoxi, **CN**, **OH**, **NO₂**, **C₁-C₃** alquil substituído por um ou mais átomos de **F**, **C₁-C₃** alcoxi substituído por um ou mais átomos de **F**, **NR¹²R¹³**, **C≡CR³⁰**, **CONR³¹R³²**, **CHO**, **C₂-C₄** alcanoil, **S(O)_pR³³** e **OSO₂R³⁴**;

15
20

R^{12} e R^{13} independentemente representam **H**, **C₁-C₆** alquil, formil ou **C₂-C₆** alcanoil; ou o grupo $-NR^{12}R^{13}$ juntamente representa um anel azacíclico de **5** até **7** membros opcionalmente incorporando um heteroátomo adicional
5 selecionado a partir de **O**, **S** e NR^{26} ;

R^{30} representa **H**, **C₁-C₃** alquil, **Si(CH₃)₃** ou fenil;

R^{33} e R^{34} independentemente representam **H** ou **C₁-C₃** alquil; referido alquil sendo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de **F**;

10 R^6 representa **H** ou **F**;

R^3 representa fenil ou um anel heteroaromático de **cinco** ou **seis** membros contendo **1** até **3** heteroátomos independentemente selecionados a partir de **O**, **S** e **N**; referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo
15 menos um substituinte selecionado a partir de halogênio, **C₁-C₆** alquil, ciano, **C₁-C₆** alcoxi, nitro, metilcarbonil, $NR^{35}R^{36}$, **C₁-C₃** alquil substituído por um ou mais átomos de **F** ou **C₁-C₃** alcoxi substituído por um ou mais átomos de **F**;

R^{35} e R^{36} independentemente representam **H** ou **C₁-C₃** alquil; referido alquil sendo opcionalmente adicionalmente
20 substituído por um ou mais átomos de **F**;

R^4 representa hidrogênio ou **C₁-C₆** alquil opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de flúor, hidroxil e **C₁-C₆** alcoxi;

25 **X** representa uma ligação simples, **O**, NR^{24} ou um grupo **-C₁-C₆-alquileno-Y-**, em que **Y** representa uma ligação simples, átomo de oxigênio, NR^{24} ou **S(O)_w**; e referido alquileno sendo opcionalmente substituído por **OH**, halogênio, **CN**, $NR^{37}R^{38}$, $NR^{37}R^{38}$, **C₁-C₃** alcoxi, $CONR^{39}R^{40}$, **SO₂R⁴¹**
30 e **SO₂NR⁴²R⁴³**;

ou R^4 e X estão unidos juntamente tal que o grupo $-NR^4X$ juntamente representa um anel azacíclico de 5 até 7 membros opcionalmente incorporando um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e NR^{44} ; referido anel sendo
 5 opcionalmente substituído por C_1-C_6 alquil ou $NR^{45}R^{46}$; referido alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído por OH;

um ou outro R^5 representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de:

10 i) fenoxi,

ii) fenil,

iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

15 iv) um anel hidrocarbíl C_3-C_6 saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de 4 até 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de oxigênio, $S(O)_x$
 20 e NR^{20} , em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente trocado por um grupo carbonil,

ou R^5 representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados a partir dos sistemas de anéis monocíclicos definidos em ii), iii),
 25 iv) e v) anteriormente, em que os dois anéis são tanto fundidos juntamente, ligados diretamente um para o outro ou quanto estão separados um a partir do outro por um grupo ligante selecionado a partir de oxigênio, $S(O)_t$ ou C_1-C_6 alquileno opcionalmente compreendendo um ou mais
 30 heteroátomos internos ou terminais selecionados a partir de

oxigênio, enxofre e NR^{27} e sendo opcionalmente substituídos por pelo menos um substituinte selecionado a partir de hidroxil, oxo e $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi,

o sistema de anel monocíclico ou bicíclico sendo
 5 opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de oxigênio, CN , OH , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, halogênio, $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$, NO_2 , $\text{OSO}_2\text{R}^{49}$, CO_2R^{50} , $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $\text{SC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NR}^{55}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{S}(\text{O})_v\text{R}^{21}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{56}\text{R}^{57}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi substituído por um ou mais átomos de
 10 F e $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil substituído por SO_2R^{58} ou por um ou mais átomos de F ; referido $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de ciano, hidroxil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquiltio e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$;

15 ou R^5 pode também representar H ;

R^{20} representa hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonil ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxicarbonil;

R^{21} representa hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil ou $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil; referido grupo alquil ou cicloalquil sendo
 20 opcionalmente adicionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de OH , CN , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi e $\text{CONR}^{59}\text{R}^{60}$;

R^{37} e R^{38} independentemente representam H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, formil ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcãoil;

25 R^{47} e R^{48} independentemente representam H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, formil ou $\text{C}_2\text{-C}_6$ alcãoil, $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{61}$ ou $\text{SO}_2\text{NR}^{62}\text{R}^{63}$; referido grupo alquil sendo opcionalmente adicionalmente substituído por halogênio, CN , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcoxi ou $\text{CONR}^{64}\text{R}^{65}$;

R^{41} e R^{61} independentemente representam H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil
 30 ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquil;

p é 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

r é 0, 1 ou 2;

t é 0, 1 ou 2;

5 **w** é 0, 1 ou 2;

v é 0, 1 ou 2;

R²², **R**²³, **R**²⁴, **R**²⁵, **R**²⁶, **R**²⁷, **R**³¹, **R**³², **R**³⁹, **R**⁴⁰, **R**⁴², **R**⁴³,
R⁴⁴, **R**⁴⁵, **R**⁴⁶, **R**⁴⁹, **R**⁵⁰, **R**⁵¹, **R**⁵², **R**⁵³, **R**⁵⁴, **R**⁵⁵, **R**⁵⁶, **R**⁵⁷, **R**⁵⁸,
R⁵⁹, **R**⁶⁰, **R**⁶², **R**⁶³, **R**⁶⁴ e **R**⁶⁵ cada um independentemente

10 representam hidrogênio ou **C**₁-**C**₆ alquil;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que **R**¹⁴ representa fenil
 opcionalmente substituído por um ou **dois** substituintes
 15 independentemente selecionados a partir de **CN**, **F**, **Cl**, **Br**,
CF₃, **NO**₂ e **C**≡**CH**.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a
 reivindicação 2, **caracterizado pelo fato** de que **Z**
 representa uma ligação simples.

20 4. Um composto de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 até 3, **caracterizado pelo fato** de que **R**³
 representa um grupo fenil substituído com um substituinte
 trifluorometil.

5. um composto de acordo com qualquer uma das
 25 reivindicações 1 até 4, **caracterizado pelo fato** de que **R**⁵
 representa fenil ou piridinil substituído por **-S(O)_vR**²¹ em
 que **v** representa o número inteiro 2.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 até 5, **caracterizado pelo fato** de que **R**⁵
 30 representa **H**.

7. Um composto de fórmula geral **(I)** de acordo com a reivindicação **1**, **caracterizado pelo fato** de que é selecionado a partir de:

5 N-ciclopropil -5- [(4-metoxifenil) sulfinil] -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

2-oxo- N- [3- (2-oxopirrolidin-1-il) propil] -5-
(fenilsulfinil) -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

10 5- [(4-bromofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil
sulfonil)benzil] -2-oxo-1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(2,4-dimetoxibenzil)sulfinil]-6-metil -N-[4-(metil
sulfonil)benzil] -2-oxo-1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
15 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- ciclopropil -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

N- {[5- (ciclopropil sulfonil) piridin -2- il] metil}
20 -2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil-5- (metilsulfinil) -N- {[5(metilsulfonil)
piridin-2-il]metil}-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

25 N- ciclopropil -5-[(3-metoxifenil) sulfinil] -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

N- ciclopropil -5-[(2-metoxifenil) sulfinil] -6- metil
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina
30 -3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N- [(2S)-2-hidroxiopropil]
-6-metil -2- oxo -1-[3- (trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -6-metil -2- oxo -1- [3-
5 (trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6-metil -N- [4-(metil
sulfonil) benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(2-cianoetil) sulfinil] -6-metil -N- [4-(metil
10 sulfonil) benzil] -2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-ciano fenil) sulfinil] -N- ciclopropil -1-
(3,5-difluorofenil) -6- metil -2- oxo -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

15 5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- {[5 (etil sulfonil)
piridin-2-il] metil} -6-metil -2-oxo -1-[3-(trifluorometil)
fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -1- (3,5- difluorofenil)-
N- {[5-(etilsulfonil)piridin-2-il]metil}-6-metil-2-oxo -1,2-
20 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-diclorofenil) -N-
{[5-(etilsulfonil)piridin-2-il] metil}-6-metil-2-oxo- 1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N,6- dimetil-2-oxo-1-[3-
25 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil]-1-(3,5-diclorofenil) N,6-
dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(4-cianofenil)sulfinil]-1-(3,5-difluorofenil)-N-[2-
(1H-imidazol-4-il)etil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina
30 -3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-difluorofenil)-6-metil -N- (2-morfolin-4-iletıl) -2- oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -1-(3,5-difluorofenil)-N,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6-metil-N-[(3-metilisoxazol-5-il) metil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N-ciclopropil-5-[(4-hidroksifenil) sulfinil] -6- metil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- [3-(1H-imidazol-1-il) propil] -6- metil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -2-oxo- N-[3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N-[(1-hidroksi ciclopropil) metil] -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

1- (3-cianofenil)-5-[(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -N- {[5-(metilsulfonil) piridin-2-il] metil} -2- oxo -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N-(2-metoksietil) -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2- hidroksi -2-metil propil)-6- metil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-clorofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4- (metil sulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -5- [(4-metilfenil) sulfinil] -N- [4(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -5- [(4-nitro fenil)sulfinil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

10 6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -5- {[4- (trifluorometil) fenil] sulfinil}-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [4-(acetilamino)fenil]sulfinil}-6-metil-N-[4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etilfenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-fluorofenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -1- (3-metil fenil)-N-{[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil} -2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

25 5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-etil-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-clorofenil)sulfinil] -N,6- dimetil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

N- etil -5- [(4-fluorofenil) sulfinil] -6- metil -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2- dihidropiridina

-3-carboxamida;

5- [(4-fluorofenil)sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-bromofenil)sulfinil]-N,6-dimetil -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-hidroxietyl)-6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N- (ciclopropilmetil) -6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina -3-carboxamida;

N- metil-2-oxo-5-(fenilsulfinil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

15 N- (cianometil) -5- [(4-cianofenil)sulfinil] -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- [2-(1H-imidazol-4-il)etil] -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

20 5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxipropil) -6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -6- metil -N- (2-morfolin-4-iletal) -2- oxo -1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfinil] -N- (2-hidroxi -1,1-dimetiletal)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

30 5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N,6- dimetil-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil] -N- [(2R)-2-hidroxiopropil]
 -6- metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-6-metil -2- oxo -N- [3-(2-
 5 oxopirrolidin-1-il)propil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfinil]-N-(2-metoxipropil)-6-metil
 -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
 -3-carboxamida;

10 6- metil -5- (metilsulfonil) -N- {[5-(metilsulfonil)
 piridin-2-il]metil}-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridina-3-carboxamida;

2- oxo -N- [3-(2-oxopirrolidin -1- il) propil] -5-
 (fenilsulfonil) -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
 15 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil) sulfonil] -N,6- dimetil-2-oxo-1-[3-
 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- {[4-(acetilamino)fenil] sulfonil} -6- metil -N- [4-
 (metilsulfonil) benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil) fenil]
 20 -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etilfenil)sulfonil]-6-metil-N-[4(metilsulfonil)
 (benzil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
 dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfonil] -N,6- dimetil-2-oxo -1-[3-
 25 (trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-cianofenil)sulfonil] -N- (2-hidroxi -1,1-
 dimetiletil)-6-metil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
 dihidropiridina-3-carboxamida;

N- [(3-ciclopropilisoxazol-5-il) metil] -6- metil -5-
 30 (metilsulfonil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil]-1,2-

dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(6-cianopiridin-3-il) sulfonil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5 6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -5- ({4-[(trimetilsilil) etinil] fenil}sulfinil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(4-etinilfenil) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metil sulfonil)benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-
10 dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -5- {[4-(feniletinil)fenil] sulfinil} -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -5- [(4-prop-1-in-1-ilfenil)sulfinil] -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-cianopiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

20 6- ({2- metil -5- (metilcarbamoil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,6- dihidropiridina-3-il}sulfinil) nicotinamida;

5- [(5-cloropiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-
25 carboxamida;

5- [(5-bromopiridin-2-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-cianopiridin-2-il) sulfinil] -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]
30

-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(5-bromopirimidin-2-il)sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5 5- [(6-bromopiridazin-3-il)sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5- [(6-cianopiridin-3-il) sulfinil] -N,6- dimetil -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

5-[(5-ciano-2-tienil)sulfinil]-N,6-dimetil-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- (1H- imidazol -2- ilsulfinil) -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -2- oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -5- [(metilamino) sulfonil] -N- [4-(metilsulfonil) benzil]-2-oxo -1-[3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-carboxamida;

5- (anilinosulfonil) -6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil) benzil] -5- {[2-morfolin -4- iletil) amino] sulfonil} -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

5- {[2-cianoetil)(metil)amino]sulfonil} -6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-1-[3-(trifluorometil)fenil] -1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-5-[[6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)amino]sulfonil]-2-oxo -1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina-3-carboxamida;

6- metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil] -5-(morfolin-4-
ilsulfonil) -2- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

6-metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5-[(piridin-
5 3-ilamino) sulfonil] -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

ácido 2- metil -5- ([4-(metilsulfonil)benzil]amino)
carbonil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil) fenil] -1,6-
dihidropiridina-3-sulfônico;

10 6- metil-N-[4-(metilsulfonil)benzil]-2-oxo-5(feniltio)
-1- [3- (trifluorometil) fenil] -1,2- dihidropiridina -3-
carboxamida;

6-metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil]-2-oxo-5-(fenil
sulfinil) -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina
15 -3-carboxamida;

6-metil -N- [4-(metil sulfonil) benzil]-2-oxo-5-(fenil
sulfonil) -1- [3-(trifluorometil)fenil]-1,2-dihidropiridina
-3-carboxamida;

6- metil-5-(metilsulfinil)-N-[4-(metilsulfonil)benzil]
20 -2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

6- metil-5-(metilsulfonil)-N-[4-(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

25 5- (benzilsulfinil)-6-metil-N-[4(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
-3-carboxamida;

5-(etilsulfinil)-6-metil -N- [4-(metilsulfonil)benzil]
-2-oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2- dihidropiridina
30 -3-carboxamida;

metil 3- ({2-metil-5-({[4-(metilsulfonil)benzil]amino}
carbonil) -6- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,6-
dihidropiridin-3-il}sulfinil)propanoato;

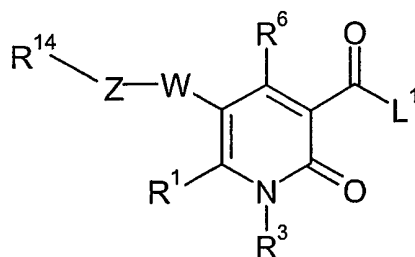
5 5- (ciclohexilsulfinil)-6-metil -N- [4-(metilsulfonil)
benzil] -2- oxo -1- [3- (trifluoro metil) fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

5- (ciclopropilsulfonil) -N- [4- (ciclopropilsulfonil)
benzil]-6-metil -2- oxo -1- [3-(trifluorometil)fenil] -1,2-
dihidropiridina-3-carboxamida;

10 e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um dos
mesmos.

8. Um processo para a preparação de um composto de
fórmula geral **(I)** ou um sal farmaceuticamente aceitável do
mesmo conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado**
15 **pelo fato** de que compreende:

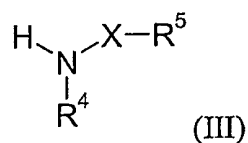
(a) reação de um composto de fórmula geral **(II)**:



(II)

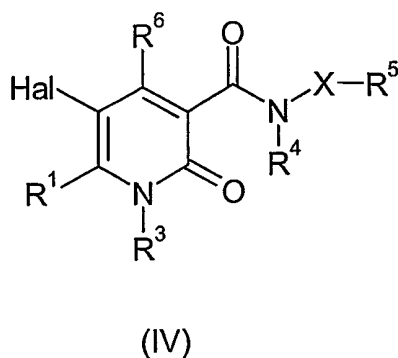
20 em que **L¹** representa um grupo de saída (tal como
halogênio ou hidroxil) e **R¹**, **R³**, **R⁶**, **R¹⁴**, **W** e **Z** são como
definidos na fórmula geral **(I)**,

com um composto de fórmula geral **(III)**:



em que **X**, **R**⁴ e **R**⁵ são como definidos na fórmula geral **(I)**; ou

- 5 **(b)** quando **W** representa **-S-** e **Z** representa uma ligação simples ou **-CH₂-**, reação de um composto de fórmula geral **(IV)**:



10

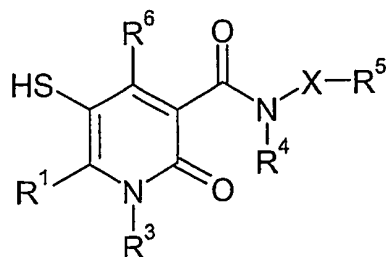
em que **Hal** representa um átomo de halogênio e **X**, **R**¹, **R**³, **R**⁴, **R**⁵ e **R**⁶ são como definidos na fórmula geral **(I)**,

com um nucleófilo **R**¹⁴-**Z-S-M** em que **R**¹⁴ e **Z** são como definidos na fórmula geral **(I)** e **M** representa um grupo de
15 ácido organo-estanho ou organo borônico; ou

(c) quando **W** representa **-S-** e **Z** representa uma ligação simples ou **-CH₂-**, reação de um composto de fórmula geral **(IV)** em que **Hal** representa um átomo de halogênio e **X**, **R**¹, **R**³, **R**⁴, **R**⁵ e **R**⁶ são como definidos na fórmula geral **(I)**,

20 com um tiol **R**¹⁴-**Z-S-H** em que **R**¹⁴ e **Z** são como definidos na fórmula geral **(I)** na presença de um sal de cobre **(I)**; ou

(d) quando **W** representa **-S-** e **Z** representa uma ligação simples ou **-CH₂-**, reação de um composto de fórmula geral (V):



(V)

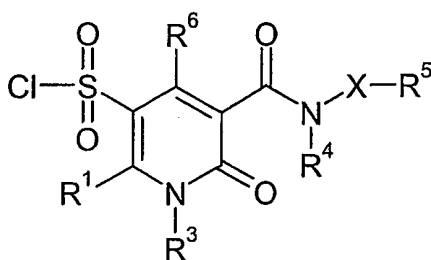
5

em que **X**, **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** e **R⁶** são como definidos na fórmula geral (I),

com um eletrófilo **R¹⁴-Z-L²** em que **L²** representa um grupo de saída tal como halogênio e **R¹⁴** e **Z** são como definidos na fórmula geral (I); ou

10

(e) quando **W** representa **-SO₂-** e **Z** representa **-NR²⁵-**, reação de um composto de fórmula geral (VI):



(VI)

15

em que **X**, **R¹**, **R³**, **R⁴**, **R⁵** e **R⁶** são como definidos na fórmula geral (I), com uma amina **R¹⁴-NHR²⁵** em que **R¹⁴** e **R²⁵** são como definidos na fórmula geral (I); ou

(f) quando **W** representa um grupo sulfinil [-S(O)-] ou um grupo sulfonil [-S(O)₂-], oxidação do correspondente composto em que **W** representa um tio grupo (-S-);

e opcionalmente depois de (a), (b), (c), (d), (e) ou
5 (f) realizando uma ou mais das seguintes etapas:

- conversão do composto obtido para um composto adicional da presente invenção
- formação de um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

10 9. Uma composição farmacêutica, **caracterizada pelo fato** de que compreende um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 7, em associação com um adjuvante, diluente ou suporte farmacêuticamente
15 aceitável.

10 10. Um processo para a preparação de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 9, **caracterizado pelo fato** de que compreende misturação de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacêuticamente
20 aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 7, com um adjuvante, diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável.

25 11. Um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 7, **caracterizado pelo fato** de que é para utilização em terapia.

30 12. Utilização de um composto de fórmula geral (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 até 7, **caracterizada pelo fato** de que é na manufaturação de um medicamento para

o tratamento de doenças ou condições humanas nas quais modulação de atividade de elastase de neutrófilo é benéfica.

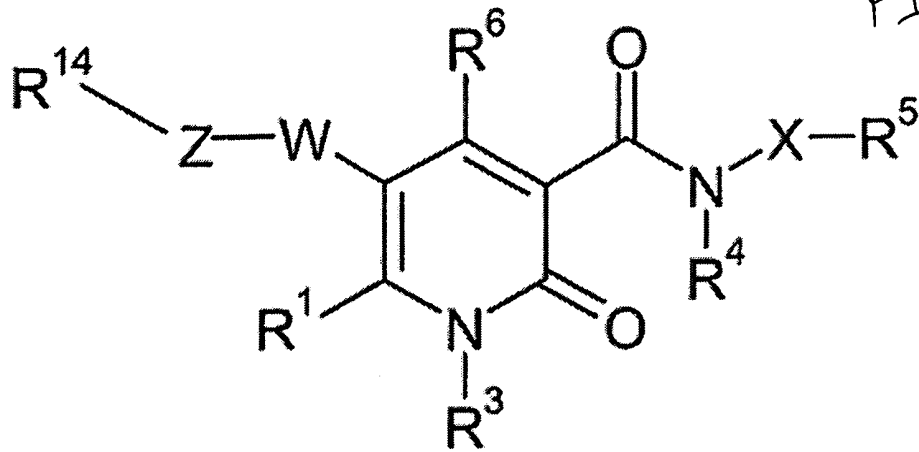
13. Utilização de um composto de fórmula geral **(I)** ou
5 um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido
em qualquer uma das reivindicações 1 até 7, **caracterizada
pelo fato** de que é na manufatura de um medicamento para
utilização em tratamento de síndrome da angústia
respiratória aguda em adulto **(ARDS)**, fibrose cística,
10 enfisema pulmonar, bronquite, bronquiectasias, doença
pulmonar obstrutiva crônica **(COPD)**, hipertensão pulmonar,
asma, rinite, lesão por reperfusão isquêmica, artrite
reumatóide, osteoartrite, câncer, aterosclerose ou lesão da
mucosa gástrica.

14. Um método de tratamento, ou redução do risco, de
15 uma doença ou condição na qual inibição da atividade de
elastase de neutrófilo é benéfica, **caracterizado pelo fato**
de que compreende administração para um paciente em
necessidade da mesma de uma quantidade terapeuticamente
20 efetiva de um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em
qualquer uma das reivindicações 1 até 7.

15. Um método de tratamento, ou redução do risco, de
uma doença ou condição inflamatória, **caracterizado pelo**
25 **fato** de que compreende administração para um paciente em
necessidade da mesma de uma quantidade terapeuticamente
efetiva de um composto de fórmula geral **(I)** ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em
qualquer uma das reivindicações 1 até 7.

16. Um método de acordo com a reivindicação 14 ou com a reivindicação 15, **caracterizado pelo fato** de que a doença ou condição é síndrome da angústia respiratória aguda em adulto (**ARDS**), fibrose cística, enfisema pulmonar, 5 bronquite, bronquiectasias, doença pulmonar obstrutiva crônica (**COPD**), hipertensão pulmonar, asma, rinite, lesão por reperfusão isquêmica, artrite reumatóide, osteoartrite, câncer, aterosclerose ou lesão da mucosa gástrica.

PI0608636-5



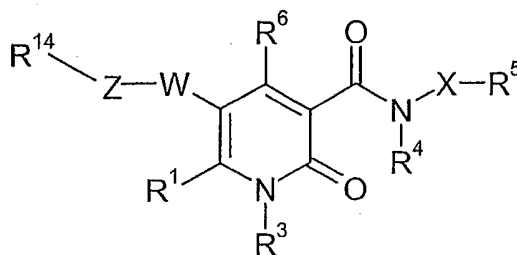
PI 0608636-5

RESUMO

" NOVOS COMPOSTOS II DERIVADOS DE 2-PIRIDINA COMO
INIBIDORES DE ELASTASE DE NEUTRÓFILO "

5

A presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (I):



(I)

em que os substituintes R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{14} , X , W e
10 Z são como definidos no relatório descritivo e/ou no quadro
reivindicatório do presente pedido de patente e isômeros
óticos, racematos e tautômeros dos mesmos, e sais
farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

A presente invenção adicionalmente se refere a um
15 processo para a preparação de referidos compostos de
fórmula geral (I); a composições farmacêuticas que
compreendem os compostos de fórmula geral (I) e bem como à
utilização dos compostos de fórmula geral (I) em terapia. A
presente invenção também se refere à manufatura de um
20 medicamento para utilização em terapia em que modulação de
atividade de elastase de neutrófilo é benéfica, e a um
método de tratamento, ou redução do risco, de uma doença ou
condição na qual inibição da atividade de elastase de
neutrófilo é benéfica que compreende a administração para
25 um paciente em necessidade da mesma de uma quantidade
terapeuticamente efetiva de um composto de fórmula geral
(I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os
compostos são inibidores de elastase de neutrófilo
humano.