República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020026568-3 A2

(22) Data do Depósito: 26/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE NAFTIRIDINONA ÚTEIS COMO ATIVADORES DE CÉLULA T

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61P 35/00; A61K 31/496.

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2018 US 62/690,444.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): LOUIS S. CHUPAK; MIN DING; ROBERT G. GENTLES; YAZHONG HUANG; SCOTT W. MARTIN; IVAR M. MCDONALD; STEPHEN E. MERCER; RICHARD E. OLSON; UPENDER VELAPARTHI; MICHAEL WICHROSKI; XIAOFAN ZHENG.

(86) Pedido PCT: PCT US2019039131 de 26/06/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/006016 de 02/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 23/12/2020

(57) Resumo: São descritos compostos de Fórmula (I); ou um sal dos mesmos, em que: R1, R2, R3, e R4 são definidos aqui. São também descritos métodos de uso de tais compostos para inibir a atividade de uma ou tanto de diacilglicerol cinase alfa (DGKa) e diacilglicerol cinase zeta (DGK¿), e composições farmacêuticas que compreendem tais compostos. Estes compostos são úteis no tratamento de infecções virais e distúrbios proliferativos, tal como câncer. (I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“COMPOSTOS DE NAFTIRIDINONA ÚTEIS COMO ATIVADORES DE CÉLULA T”.**

REFERÊNCIA CRUZADA

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório Norte Americano número de série 62/690.444, depositado em 27 de Junho de 2018, que é incorporado aqui em sua totalidade.

DESCRIÇÃO

[002] A presente invenção geralmente refere-se aos compostos de naftiridinona que ativam as células T, promovem a proliferação de célula T e/ou exibem atividade antitumoral. São fornecidos aqui compostos de naftiridinona, composições que compreendem tais compostos, e métodos de seu uso. A invenção também pertence às composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção que são úteis para o tratamento de distúrbios proliferativos, tais como câncer e infecções virais.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Cânceres humanos abrigam inúmeras alterações genéticas e epigenéticas, gerando neoantígenos potencialmente reconhecíveis pelo sistema imunológico. (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). O sistema imune adaptativo, compreendido de linfócitos T e B, tem um poderoso potencial anticâncer, com uma ampla capacidade e especificidade requintada para responder a diversos antígenos tumorais. Além disso, o sistema imunológico demonstra considerável plasticidade e um componente de memória. O aproveitamento bem-sucedido de todos estes atributos do sistema imunológico adaptativo tornaria a imunoterapia única entre todas as modalidades de tratamento de câncer. Entretanto, embora uma resposta imune endógena ao câncer seja observada em modelos pré-clínicos e pacientes, esta resposta é ineficaz, e cânceres estabelecidos são vistos como "próprios” e

tolerados pelo sistema immune. Contribuindo para este estado de tolerância, os tumores podem explorar vários mecanismos distintos para subverter ativamente a imunidade antitumoral. Estes mecanismos incluem sinalização disfuncional de células T (Mizoguchi et al., (1992) Science 258:1795-98), células regulatórias supressivas (Facciabene et al., (2012) Cancer Res. 72:2162-71), e a cooptação de “pontos de verificação imunológicos” endógenos, que servem para submodular a intensidade de respostas imunes adaptivas e proteger os tecidos normais de dano colateral, por tumores para evitar a destruição imune (Topalian et al., (2012) Curr. Opin. Immunol. 24:1-6; Mellman et al. (2011) Nature 480:480-489).

[004] As diacilglicerol cinases (DGKs) são cinases lipídicas que medeiam a conversão de diacilglicerol em ácido fosfatídico, desse modo terminando as funções de célula T propagadas através da via de sinalização de TCR. Desse modo, DGKs funcionam como pontos de verificação intracelulares e espera-se que a inibição de DGKs realce as vias de sinalização de célula T e ativação de célula T. Evidências de suporte incluem modelos de camundongo nocaute de DGKα ou DGKζ que mostram um fenótipo de célula T hiper-responsivo e atividade imune antitumoral (Riese M.J. et al., Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y et al., Nature Immunology, (2006) 12:1343; Olenchock B.A. et al., (2006) 11: 1174-81). Além disso, linfócitos infiltrantes de de tumor isolados de pacientes de carcinoma de célula renal humana foram observados superexpressar DGKα que resultaram em função de célula T inibida (Prinz, P.U. et al., J Immunology (2012) 12:5990-6000). Desse modo, DGKα e DGKζ são vistos como alvos para imunoterapia de câncer (Riese M.J. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108; Chen, S.S. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. et al., Immunology e Cell Biology (2017) 95: 549-563; Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16; Krishna, S., et al., Front Immunology

(2013) 4:178; Jing, W. et al., Cancer Research (2017) 77: 5676-5686.

[005] Permanece uma necessidade de compostos úteis como inibidores de um ou tanto de DGKα quanto DGKζ. Adicionalmente, permanece uma necessidade de compostos úteis como inibidores tanto de DGKα quanto DGKζ que têm seletividade sobre outras diacilglicerol cinases, proteína cinases, e/ou outras cinases lipídicas.

[006] Consequentemente, um agente que é seguro e eficaz na restauração da ativação de célula T, diminuição de limiar de antígeno, realce da funcionalidade antitumoral, e/ou superação dos efeitos supressores de um ou mais pontos de verificação imunológicos endógenos, tais como PD-1, LAG-3 e TGFβ, seria uma adição importante para o tratamento de pacientes com distúrbios proliferativos, tal como câncer, bem como infecções virais.

[007] Os requerentes descobriram compostos que têm atividade como inibidores de um ou tanto de DGKα quanto DGKζ. Além disso, os requerentes descobriram compostos que têm atividade como inibidores de um ou tanto de DGKα quanto DGKζ e têm seletividade sobre outras diacilglicerol cinases, proteínas cinases, e/ou outras cinases lipídicas. Estes compostos são fornecidos por serem úteis como farmacêuticos com estabilidade, biodisponibilidade, índice terapêutico e valores de toxicidade desejáveis que são importantes para sua drogabilidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção fornece compostos de naftiridinona de Fórmula (I), que são úteis como inibidores de DGKα, DGKζ, ou tanto de DGKα quanto DGKζ, incluindo sais e profármacos dos mesmos.

[009] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto de Fórmula (I) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0010] A presente invenção também fornece um método de

tratamento de uma doença ou distúbio associado com a atividade de DGKα, DGKζ, ou tanto DGKα quanto DGKζ, o método que compreende administrar a um paciente mamífero um composto de Fórmula (I) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0011] A presente invenção também fornece processos e intermediários para preparação dos compostos de Fórmula (I) e/ou sais dos mesmos.

[0012] A presente invenção também fornece um composto de Fórmula (I) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na terapia.

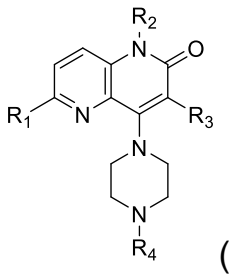
[0013] A presente invenção também fornece o uso dos compostos de Fórmula (I) e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios proliferativos, tais como câncer e infecções virais.

[0014] Os compostos de Fórmula (I) e composições que compreendem os compostos de Fórmula (I) podem ser usados no tratamento, prevenção ou cura de infecções virais e vários distúrbios proliferativos, tal como câncer. Composições farmacêuticas que compreendem estes compostos são úteis no tratamento, prevenção ou diminuição da progressão de doenças e distúrbios em uma variedade de áreas terapêuticas, tais como infecções virais e câncer.

[0015] Estas e outras características da invenção serão mencionadas em forma expandida, conforme a descrição continua.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0016] O primeiro aspecto da presente invenção fornece pelo menos um composto de Fórmula (I):



(I)

[0017] ou um sal do mesmo, em que:

[0018] R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–4 alquila, C2–3 alquenila, C1–3 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–3 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, –NRaC(O)O(C1–4 alquila), ou –NRaC(O)NRa(C1–4 alquil);

[0019] cada Ra é independentemente H ou C1–2 alquila;

[0020] R2 é C1–6 alquila, C1–4 cianoalquila, C1–4 fluoroalquila, C2–4 alquenila, –(CH2)1–3CH=CF2, C3–5 alquinila, –(CH2)1–4O(C1–3 alquila), –(CH2)1–4O(CH2)1–3O(C1–3 alquila), –(CH2)1–3C(O)(C1–3 alquila), –(CH2)1–3C(O)O(C1–3 alquila), –(CH2)1–3Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb;

[0021] Rb é C3–6 cicloalquila ou dioxanila, cada qual substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –CN, –CH3, e –OCH3;

[0022] R3 é H, F, Cl, Br, –CN, C1–3 alquila, C1–3 fluoroalquila, –NO2, –C(O)(C1–3 alquila), –C(O)O(C1–3 alquila), ou –C(O)(C1–3 fluoroalquil);

[0023] R4 é:

(a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, e –OCH2CH=CH2; ou

(b) –CH2Ry, –C(CH3)2Ry, –CHRxRy, –CH2CH(OH)Rx, –CH(CH3)(CH2CH2OCH3), ou C3-6 cicloalquila substituída com fluorofenila;

[0024] Rx é C1–6 alquila, C1–3 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–3 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH;

[0025] Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados

de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–6 alquila, C1–3 fluoroalquila, C1–3 alcóxi, C1–3 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NRaS(O)2(C1–3 alquila), –NRaC(O)(C1–3 alquila), –NRaC(O)O(C1-4 alquila), –NRaC(O)Rd, –NRaC(O)NRaRd, e Rd;

[0026] cada Rc é independentemente H ou C1–2 alquila; e

[0027] Rd é fenila substituída com zero a 1 substituinte selecionado de Cl, –CH3, e –OCH3.

[0028] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–3 alquila, C2–3 alquenila, C1–2 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–2 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, ou –NRaC(O)O(C1–4 alquila); R2 é C1–4 alquila, C1–3 cianoalquila, C1–3 fluoroalquila, C2–3 alquenila, –CH2CH2CH=CF2, C3–4 alquinila, –(CH2)1–3OCH3, –(CH2)1–3O(CH2)1–2OCH3, –(CH2)1–3C(O)CH3, –(CH2)1–3C(O)O(C1-2 alquila), –(CH2)1–2Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb; Rb é C3–6 cicloalquila ou dioxanila, cada qual substituída com zero a 1 substituinte selecionado de F, –CN, –CH3, e –OCH3; R3 é H, F, Cl, Br, –CN, C1–2 alquila, C1–2 fluoroalquila, –NO2, –C(O)O(C1–2 alquila), ou –C(O)(C1–2 fluoroalquila); R4 é: (a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, –CH3, –CF3, –OCH3, e –OCH2CH=CH2; ou (b) –CH2Ry, –C(CH3)2Ry, –CHRxRy, –CH2CH(OH)Rx, –CH(CH3)(CH2CH2OCH3), ou ciclopropila substituída com fluorofenila; Rx é C1–5 alquila, C1–2 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, –CHF2, –OCH3, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; e Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN,

C1–4 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, C1–2 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NHS(O)2CH3, –NHC(O)(C1–2 alquila), –NHC(O)O(C1-4 alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila; e Ra, Rc, e Rd são definidos no primeiro aspecto.

[0029] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–2 alquila, –CH=CH2, –OCH3, –C(O)OH, –C(O)OCH3, –C(O)N(CH3)2, –NH2, ou –NHC(O)OC(CH3)3; R2 é –CH3, –CH2CH3, –CH2CH2CH3, –CH2CH2CH2CH3, –CH2CN, –CH2CH2CH2CN, –CH2CH2CF3, –CH2CH=CH2, –CH2CH2CH=CF2, –CH2C≡CH, –CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2C(O)CH3, –CH2C(O)OCH2CH3, –CH2(ciclopropila), –CH2(metil isoxazolyl), –CH2(metilfenila), –CH2(cianofenila), –CH2(fluorofenila), –CH2(metoxifenila), –CH2CH2(dioxanila), –CH2(fenila), –CH2CH2(fenila), –CH2CH2(metoxifenila), –CH2CH2CH2O(fenila), –CH2CH2CH2OCH2(fenila), ou fenila; R3 é H, F, Cl, Br, –CN, –CH3, –CF3, –NO2, –C(O)OCH2CH3, ou –C(O)CF3; R4 é: (a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –OH, –OCH3, e –OCH2CH=CH2; ou (b) –CH2Ry, –C(CH3)2Ry, –CHRxRy, –CH2CH(OH)Rx, –CH(CH3)(CH2CH2OCH3), ou ciclopropila substituída com fluorofenila; Rx é C1–2 alquila, –CH(CH3)2, –C(CH3)3, –CH2C(CH3)3, –CH2OH, –CH2NH2, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e –OCH3; e Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, etil indolila, indolinila, naftalenila, hidroxinaftalenila, oxoindolinila, piridinila, metoxipiridinila, pirimidinila, ou fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3,

–OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

[0030] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–4 alquila, C2–3 alquenila, C1–3 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–3 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, ou –NRaC(O)O(C1–4 alquila); e R2, R3, R4, e Ra são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–3 alquila, C2–3 alquenila, C1–2 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–2 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, ou –NRaC(O)O(C1–4 alquil). também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–2 alquila, –CH=CH2, –OCH3, –C(O)OH, –C(O)OCH3, –C(O)N(CH3)2, –NH2, ou –NHC(O)OC(CH3)3.

[0031] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–4 alquila, C2–3 alquenila, C1–3 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–3 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, ou –NRaC(O)O(C1–4 alquila); cada Ra é independentemente H ou C1–2 alquila; e R2, R3, e R4 são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R1 é H, Cl, Br, –CN, C1–3 alquila, C2–3 alquenila, C1–2 alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C1–2 alquila), –C(O)NRaRa, –NRaRa, ou –NRaC(O)O(C1–4 alquil).

[0032] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R2 é C1–5 alquila, C1–4 cianoalquila, C1–3 fluoroalquila, C2–4 alquenila, –(CH2)2–3CH=CF2, C3–5 alquinila, –(CH2)1–4O(C1–2 alquila), –(CH2)1–4O(CH2)1–3O(C1–2 alquila), –(CH2)1–3C(O)(C1–2 alquila), –(CH2)1–3C(O)O(C1–3 alquila), –(CH2)1–3Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb; e R1, R3, R4, e Rb são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade

compostos, em que R2 é C1–4 alquila, C1–3 cianoalquila, C1–3 fluoroalquila, C2–3 alquenila, –CH2CH2CH=CF2, C3–4 alquinila, –(CH2)1–3OCH3, –(CH2)1–3O(CH2)1–2OCH3, –(CH2)1–3C(O)CH3, –(CH2)1–3C(O)O(C1-2 alquila), –(CH2)1–2Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R2 é –CH3, –CH2CH3, –CH2CH2CH3, –CH2CH2CH2CH3, –CH2CN, –CH2CH2CH2CN, –CH2CH2CF3, –CH2CH=CH2, –CH2CH2CH=CF2, –CH2C≡CH, –CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2C(O)CH3, –CH2C(O)OCH2CH3, –CH2(ciclopropila), ou –CH2CH2(dioxanil).

[0033] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R2 é C1–5 alquila, C1–4 cianoalquila, C1–3 fluoroalquila, C2–4 alquenila, –(CH2)2–3CH=CF2, C3–5 alquinila, –(CH2)1–4O(C1–2 alquila), –(CH2)1–4O(CH2)1–3O(C1–2 alquila), –(CH2)1–3C(O)(C1–2 alquila), ou –(CH2)1–3C(O)O(C1–3 alquila); e R1, R3, e R4 são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R2 é C1–4 alquila, C1–3 cianoalquila, C1–3 fluoroalquila, C2–3 alquenila, –CH2CH2CH=CF2, C3–4 alquinila, –(CH2)1–3OCH3, –(CH2)1–3O(CH2)1–2OCH3, –(CH2)1–3C(O)CH3, ou –(CH2)1–3C(O)O(C1-2 alquil). também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R2 é –CH3, –CH2CH3, –CH2CH2CH3, –CH2CH2CH2CH3, –CH2CN, –CH2CH2CH2CN, –CH2CH2CF3, –CH2CH=CH2, –CH2CH2CH=CF2, –CH2C≡CH, –CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2OCH2CH2OCH3, –CH2CH2CH2C(O)CH3, ou –CH2C(O)OCH2CH3.

[0034] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R2 é –(CH2)1–3Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb; e R1, R3, R4, e Rb são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R2 é

–(CH2)1–2Rb, –(CH2)1–3ORb, ou –(CH2)1–3OCH2Rb; e Rb é C3–6 cicloalquila ou dioxanila, cada qual substituída com zero a 1 substituinte selecionado de F, –CN, –CH3, e –OCH3. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R2 é –CH2(ciclopropil) ou –CH2CH2(dioxanil).

[0035] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R3 é H, F, Cl, Br, –CN, C1–3 alquila, C1–3 fluoroalquila, –NO2, –C(O)O(C1–3 alquila), –C(O)(C1–2 alquila), ou –C(O)(C1–3 fluoroalquila); e R1, R2, e R4 são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R3 é H, F, Cl, Br, –CN, C1–2 alquila, C1–2 fluoroalquila, –NO2, –C(O)O(C1–2 alquila), ou –C(O)(C1–2 fluoroalquil). também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R3 é H, F, Cl, Br, –CN, –CH3, –CF3, –NO2, –C(O)OCH2CH3, ou –C(O)CF3.

[0036] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, e –OCH2CH=CH2; e R1, R2, e R3 são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que R4 é 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, –CH3, –CF3, –OCH3, e –OCH2CH=CH2. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que R4 é 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –OH, –OCH3, e –OCH2CH=CH2.

[0037] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CH2Ry, –C(CH3)2Ry, –CHRxRy, –CH2CH(OH)Rx, –CH(CH3)(CH2CH2OCH3), ou C3-6 cicloalquila substituída com fluorofenila; e R1, R2, R3, Rx, e Ry são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que

Rx é C1–4 alquila, C1–3 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–3 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–4 alquila, C1–3 fluoroalquila, C1–3 alcóxi, C1–3 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NRaS(O)2(C1–3 alquila), –NRaC(O)(C1–2 alquila), –NRaC(O)O(C1-2 alquila), –NRaC(O)Rd, –NRaC(O)NRaRd, e Rd; e Ra, Rc, e Rd são definidos no primeiro aspecto. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é C1–5 alquila, C1–2 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, –CHF2, –OCH3, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; e Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–4 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, C1–2 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NHS(O)2CH3, –NHC(O)(C1–2 alquila), –NHC(O)O(C1-4 alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

[0038] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CH2Ry, –C(CH3)2Ry, –CHRxRy, ou –CH2CH(OH)Rx; Rx é C1–2 alquila, –CH(CH3)2, –C(CH3)3, –CH2C(CH3)3, –CH2OH, –CH2NH2, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e –OCH3; e Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, etil indolila, indolinila, naftalenila,

hidroxinaftalenila, oxoindolinila, piridinila, metoxipiridinila, pirimidinila, ou fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3, –OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila; e R1, R2, e R3 são definidos no primeiro aspecto.

[0039] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CHRxRy; e R1, R2, R3, Rx, e Ry são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–2 alquila, –CHF2, –OCH3, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; e Ry é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–4 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, C1–2 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NHS(O)2CH3, –NHC(O)(C1–2 alquila), –NHC(O)O(C1-4 alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila. Esta modalidade também inclui compostos em que Rx é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e –OCH3; e Ry é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3, –OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

[0040] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CHRxRy; Rx é fenila substituída com zero a 1 substituinte selecionado de F e –OH; Ry é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3, –OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila; e R1, R2, e R3 são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que Ry é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –OH, –CH3, e –OCH3.

[0041] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CHRxRy ou –CH2CH(OH)Rx; e R1, R2, R3, Rx, e Ry são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é C1–5 alquila, C1–3 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C1–3 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–3 alquila, C1–3 fluoroalquila, C1–3 alcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NRaS(O)2(C1–3 alquila), –NRaC(O)(C1–2 alquila), –NRaC(O)O(C1-3 alquila), –NRaC(O)Rd, –NRaC(O)NRaRd, e Rd; e Ra, Rc, e Rd são definidos no primeiro aspecto. também são incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é C1–5 alquila, C1–2 hidroxialquila, C1–2 aminoalquila, C3–6 cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –OH, C1–2 alquila,

–CHF2, –OCH3, –OCH2CH=CH2, e –OCH2C≡CH; e Ry é F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–4 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, C1–2 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NHS(O)2CH3, –NHC(O)(C1–2 alquila), –NHC(O)O(C1-4 alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), ou fenila. Adicionalmente, são incluídos nesta modalidade compostos, em que Rx é C1–2 alquila, –CH(CH3)2, –C(CH3)3, –CH2C(CH3)3, –CH2OH, –CH2NH2, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e –OCH3; e Ry é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3, –OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

[0042] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que R4 é –CH2Ry ou –C(CH3)2Ry; e R1, R2, R3, e Ry são definidos no primeiro aspecto. São incluídos nesta modalidade compostos, em que Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C1–4 alquila, C1–2 fluoroalquila, C1–2 alcóxi, C1–2 fluoroalcóxi, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NRcRc, –NHS(O)2CH3, –NHC(O)(C1–2 alquila), –NHC(O)O(C1-4 alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila; e Rc é definido no primeiro aspecto. São também incluídos compostos em que Ry é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, etil indolila, indolinila, naftalenila, hidroxinaftalenila, oxoindolinila, piridinila, metoxipiridinila, pirimidinila, ou fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl,

Br, –OH, –CN, –CH3, –C(CH3)3, –CHF2, –CF3, –OCH3, –OCF3, –OCH2CH=CH2, –OCH2C≡CH, –OCH2(cianopiridinila), –NH2, –NHS(O)2CH3, –N(CH3)(CH2CH3), –NHC(O)CH3, –NHC(O)O(C(CH3)3), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

[0043] Em uma modalidade, um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo é fornecido, em que o referido composto é: 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila (1); 6-bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (2); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (3); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi) fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (5); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (5-7); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (8-10); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (11); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (12-14); 6-bromo-4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15-17); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (18-20); 6-bromo-4-[4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (21); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (22-24); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (25-27); 6-bromo-4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-

hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (28-30); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (31); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (32-34); 6-bromo-4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (35); 8-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (36); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (37); 1-metil-4-{4-[(naftalen-1-il)metil] piperazin-1-il}-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (38); 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (39); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (40); 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (41); 8-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (42); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (43-45); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (46); 8-(4-(2-hidróxi-1-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (47); 8-(4-(2-hidróxi-2-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (48); 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (49-51); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (52); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (53); 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-

1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (54); 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (55); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (56-58); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metóxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (59-61); (8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridin-2-il)carbamato de terc-butila (62); 6-amino-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (63); 6-bromo-4-(4-(2-(difluorometil) benzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (64); 6-bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (65); 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4-metilbenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (66); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (67); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-metoxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (68); 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4,6-dimetilbenzil) piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (69); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (70); 6-bromo-4-(4-((2-fluoro-4-metilfenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (71); 6-bromo-4-(4-((2,4-dimetilfenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (72); 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(o-tolyl)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (73); 6-bromo-4-(4-((3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (74-76); 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil) (fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (77-79); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-

fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (80-82); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-3-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (83-85); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-5-metilfenil)metil) piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (86); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (87); 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-3-metilfenóxi)metil) nicotinonitrila (88-90); 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-5-fluorofenóxi)metil) nicotinonitrila (91-93); 4-(4-((2-(alilóxi)-6-metilfenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (94-96); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (97-99); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (100-102); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (103); 4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (104); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (105-107); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (113); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (114-116); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (117); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-

naftiridina-2-carbonitrila (118); 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (119-121); 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (122); 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (123-125); 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (126-128); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil) piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (129-131); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (132-134); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (135-137); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (138); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (139-141); 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (142-144); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (145); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il) piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (146); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (147); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (148-150); 5-(cianometil)-8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil) piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (151); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-

(cianometil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (152); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (153); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (154); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)propil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (155); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (156); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (157); 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (158-160); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (161); 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (162-164); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(prop-2-in-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (165); 1-(2-(1,3-dioxan-2-il) etil)-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (166); 1-alil-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (176); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-butil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (177); 4-(4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)butanonitrila (183); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (185); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (186); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(4-oxopentil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (187); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-(2-metoxietóxi)propil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (189); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-metoxipropil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (190); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (191); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (192); 6-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (193); 4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (194); 4-(4-(1-(2-(aliloxi)-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (195); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (196); 6-cloro-4-(4-(2-hidroxibenzil) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (198); 6-cloro-4-(4-(3-(etil(metil)amino)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (199); 4-(4-(7-(aliloxi)-5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (200); 6-cloro-4-(4-(5-fluoro-7-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (201); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-etil-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (202); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (204); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-6-vinil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (208); 6-cloro-4-(4-(ciclo-hexil (fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (209); 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (211); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil) metanossulfonamida (212); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (213); 1-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fenilureia (214); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)acetamida (215); 6-cloro-4-(4-

(indolin-7-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (216); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (217); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (218); 6-cloro-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (219); 6-cloro-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (220); 6-cloro-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (221); 6-cloro-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (222); 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (223); 3-bromo-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (224); 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (225); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (226); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (227); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (228); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (229); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (230); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-N,N,5-trimetil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida (231); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (232); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (233); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-fluoro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (234); 4-(4-(bis(4-

fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (235); 3-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (236); 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (237); 4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (238); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (239); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila (240); ácido 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxílico (241); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-metil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (242); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-etil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (243); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-(2-metoxietil)-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (244); 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-1-il} acetonitrila (245); 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-1-il}acetato de etila (246); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-1-propil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (248); 4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (250); 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (251); 4-[4-(4-metoxibutan-2-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (252); 4-[4-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-4-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (253); 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (254); 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (255); 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-

1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (256); 4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (258); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (259); 8-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (260); 4-{4-[(4-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (261); 4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil] metil}piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (262); 8-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (263); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (264); 8-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (265); 6-bromo-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (266); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (267); 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (268); 8-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (269); 6-bromo-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (270); 6-bromo-4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (271); 6-cloro-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (272); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (273); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-

metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (274); 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (275); 4-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (276); 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (277); 6-bromo-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (278); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metoxifenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (279); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (280); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (281); 6-bromo-4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (282); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (283); N-(2-{[4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il]metil}fenil)carbamato de terc-butila (284); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-{[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (285); 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (286); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (287); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (288); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (289); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (290); 6-cloro-

4-{4-[(3,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (291); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (292); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (293); 6-bromo-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (294); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (295); 4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (296); 6-bromo-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (297); 6-cloro-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (298); 6-bromo-4-{4-[(2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (299); 6-bromo-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (300); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (301); 6-cloro-4-{4-[(3-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (302); 6-cloro-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (303); 6-bromo-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (304); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (305); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (306); 6-cloro-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (307); 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (308); 6-bromo-4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (309); 6-cloro-4-{4-[(2,4-diclorofenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (310); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (311); 6-cloro-4-{4-[(5-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (312); 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (313); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (314); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (315-316); 8-{4-[(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (317); 6-cloro-4-{4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (318); 6-cloro-4-{4-[(3,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (319); 6-bromo-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (320); 6-cloro-4-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (321); 6-cloro-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (322); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (323); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (324); 8-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-di-

hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (325); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (326); 6-cloro-4-{4-[(3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (327); 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (328); 4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (329); 6-cloro-4-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (330); 6-cloro-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (331); 8-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (332); 6-bromo-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (333); 4-{4-[(1-etil-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (334); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (335); 6-cloro-4-{4-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (336); 4-{4-[(2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (337); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (338); 6-cloro-4-{4-[(2-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (339); 6-cloro-4-{4-[(5-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (340); 6-cloro-4-{4-[(4-metoxifenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (341); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-

1,5-naftiridina-2-carbonitrila (342); 4-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (343); 6-bromo-4-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (344); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (345); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(2-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (346); 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (347); 6-cloro-4-{4-[(4-fluoro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (348); 4-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (349); 6-cloro-4-{4-[(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (350); 6-cloro-4-{4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (351); 4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (352); 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (353); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (354); 6-cloro-4-(4-{[4-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (355); 6-cloro-4-{4-[(4-hidróxi-3-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (356); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (357); 6-cloro-4-[4-(difenilmetil) piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (358); 4-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (359); 4-{4-

[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil] piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (360); 6-cloro-4-{4-[(4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (362); 8-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (363); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (364); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (365); 6-bromo-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (366); 6-bromo-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (367); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (368); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (369); 6-cloro-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (370); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (371); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (372); 6-bromo-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (373); 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (374); 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (375); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (376); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-3,3-

dimetilbutil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (377-378); 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (379); 6-bromo-4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (380); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (381); 6-cloro-4-{4-[ciclobutil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (382-383); 4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (384); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (385); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (386); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (387-388); 4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (389); 6-bromo-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (390); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (391); 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (392); 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil] piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (393); 8-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (394); 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (395); 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (396); 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-

il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (397); 4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (398); 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (399); 8-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (400); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(pirimidin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (401); 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (402); 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (403); 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (404); 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (405-407); 5-metil-8-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (408); 8-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (409); 8-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (410); 8-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (411); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (412); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil) metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (413); 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (414); 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-

carbonitrila (415); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metóxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (416); 6-cloro-4-{4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (417); 8-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (418); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (419); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (420); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (421); 6-cloro-4-{4-[(2,6-difluorofenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (422); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (423); 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (424); 6-cloro-4-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (425); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (426); 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (427); 6-bromo-4-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (428); 6-bromo-4-{4-[(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (429); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (430); 6-bromo-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (431); ou 8-{4-[bis(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (432).

[0044] A presente invenção pode ser apresentada em outras formas específicas sem afastar-se do espírito ou ou atributos essenciais do mesmo. Esta invenção abrange todas as combinações dos aspectos e/ou modalidades da invenção observadas aqui. Entende-se que quaisquer e todas as modalidades da presente invenção podem ser consideradas em conjunção com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais. Deve-se entender também que cada elemento individual das modalidades destina-se a ser combinado com quaisquer e todos os outros elementos de qualquer modalidade para descrever uma modalidade adicional.

DEFINIÇÕES

[0045] As características e vantagens da invenção podem ser mais facilmente entendidas por aqueles versados na técnica na leitura da seguinte descrição detalhada. Deve ser apreciado que certas características da invenção que são, por razões de clareza, descritas acima e abaixo no contexto de modalidades separadas, podem também ser combinadas para formar uma única modalidade. Por outro lado, várias características da invenção que são, por razões de brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser combinadas a fim de formar subcombinações das mesmas. As modalidades identificadas aqui como exemplares ou preferidas são destinadas a ser ilustrativas e não limitantes.

[0046] A menos que estabelecido especificamente de outro modo aqui, referências no singular podem também incluir o plural. Por exemplo, “um, uma (a)” e “um, uma (an)” podem referir-se a um, ou um ou mais.

[0047] Como usado aqui, a frase “compostos e/ou sais dos mesmos” refere-se a pelo menos um composto, pelo menos um sal dos compostos, ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, compostos de Fórmula (I) e/ou sais dos mesmos inclui um composto de Fórmula

(I); dois compostos de Fórmula (I); um sal de um composto de Fórmula (I); um composto de Fórmula (I) e um ou mais sais do composto de Fórmula (I); e dois ou mais sais de um composto de Fórmula (I).

[0048] A menos que de outro modo indicado, qualquer átomo com valências insatisfeitas é assumido ter átomos de hidrogênio suficientes para satisfazer as valências.

[0049] As definições estabelecidas aqui têm precedência sobre as definições estabelecidas em qualquer patente, pedido de patente, e/ou publicação de pedido de patente incorporada aqui por referência.

[0050] As definições de vários termos usados para descrever a presente invenção são listadas abaixo. Estas definições se aplicam aos termos conforme são usados em toda a especificação (a menos que eles sejam de outro modo limitados em casos específicos) tanto individualmente quanto como parte de um grupo maior.

[0051] Por toda a especificação, grupos e substituintes dos mesmos podem ser escolhidos por alguém versado no campo para fornecer porções e compostos estáveis.

[0052] De acordo com uma convenção usada na técnica,



[0053] é usado nas formulas estruturais aqui para descrever a ligação que é o ponto de ligação da porção ou substituinte ao núcleo ou estrutura principal.

[0054] Os termos “halo” e “halogênio,” como usados aqui, referem-se a F, Cl, Br, e I.

[0055] O termo “ciano” refere-se ao grupo -CN.

[0056] O termo “amino” refere-se ao grupo -NH2.

[0057] O termo "oxo" refere-se ao grupo =O.

[0058] O termo “alquila” como usado aqui, refere-se tanto ao grupos hidrocarboneto alifáticos, saturados de cadeia linear quanto ramificada contendo, por exemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos

de carbono, e de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupo alquila incluem, porém não estão limitados à, metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e i-propila), butila (por exemplo, n-butila, i-butila, sec-butila, e t-butila), e pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila), n-hexila, 2-metilpentila, 2-etilbutila, 3-metilpentila, e 4-metilpentila. Quando os números aparecem em um subscrito após o símbolo “C”, o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um determinado grupo pode conter. Por exemplo, “C1–4 alquila” significa grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com um a quatro átomos de carbono.

[0059] O termo "fluoroalquila" como usado aqui, destina-se a incluir grupos hidroalifáticos saturados tanto de cadeia linear quanto alifática substituídos um ou mais flúoros. Por exemplo, "C1–4 fluoroalquila" destina-se a incluir grupo C1, C2, C3, e C4 alquila substituído com um ou mais átomos de flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalquila incluem, porém não estão limitados a, -CF3 e -CH2CF3.

[0060] O termo "cianoalquila” inclui grupo alquila saturado tanto de cadeia linear quanto ramificada substituído com um ou mais grupos ciano. Por exemplo, "cianoalquila” inclui -CH2CN, -CH2CH2CN, e C1–4 cianoalquila.

[0061] O termo "aminoalquila” inclui grupo alquila saturado tanto de cadeia linear quanto ramificada substituído com um ou mais grupos amina. Por exemplo, "aminoalquila” inclui -CH2NH2, -CH2CH2NH2, e C1–4 aminoalquila.

[0062] O termo "hidroxialquila” inclui grupo alquila saturado tanto de cadeia linear quanto ramificada substituído com um ou mais grupos hidroxila. Por exemplo, "hidroxialquila” inclui -CH2OH, -CH2CH2OH, e C1–4 hidroxialquila.

[0063] O termo "alquenila” refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 12 átomos de carbono e

pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. Tais grupos exemplares incluem etenila ou alila. Por exemplo, "C2-6 alquenila" significa grupos alquenila de cadeia linear e ramificada com dois a seis átomos de carbono.

[0064] O termo "alquinila" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo de 2 a 12 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla de carbono a carbono. Tais grupos exemplares incluem etinila. Por exemplo, "C2-6 alquinila" significa grupos alquinila linear e ramificada com dois a seis átomos de carbono.

[0065] O termo "cicloalquila," como usado aqui, refere-se a um grupo derivado de uma molécula hidrocarboneto monocíclico ou policíclico não aromático por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de anel saturado. Exemplos representativos de grupos cicloalquila incluem, porém não estão limitados a, ciclopropila, ciclopentila, e ciclo-hexila. Quando os números aparecem em subscrito após o símbolo "C", o subscrito define com mais especificidade o número de átomos de carbono que um determinado grupo cicloalquila pode conter. Por exemplo, "C3–6 cicloalquila" significa grupos cicloalquila com três a seis átomos de carbono.

[0066] O termo "alcóxi," como usado aqui, refere-se a um grupo alquila ligado à porção molecular de origem através de um átomo de oxigênio, por exemplo, grupo metóxi (-OCH3). Por exemplo, "C1–3 alcóxi" significa grupos alcóxi com um a três átomos de carbono.

[0067] Os termos "fluoroalcóxi" e "-O(fluoroalquil)" representa um grupo fluoroalquila como definido acima ligado através de uma ligação de oxigênio (-O-). Por exemplo, "C1–4 fluoroalcóxi" destina-se a incluir grupos C1, C2, C3, e C4 fluoroalcóxi.

[0068] O termo "alcalenila" refere-se a uma cadeia carbono saturada com dois pontos de ligação ao núcleo ou estrutura principal. O grupo alcalenila tem a estrutura –(CH2)n– em que n é um número inteiro

de 1 ou maior. Exemplos de ligações alcalenila incluem –CH2CH2–, –CH2CH2CH2–, e –(CH2)2-4–.

[0069] A frase "farmaceuticamente aceitável" é usada aqui para se referir àqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, no escopo do julgamento médico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com uma relação benefício/risco razoável.

[0070] Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais que estão também no escopo desta invenção. A menos que de outro modo indicado, referência a um composto inventivo é entendida incluir referência a um ou mais sais do mesmo. O termo “sai(s)” significa(s) sais acídicos e/ou básicos formados com ácidos e bases inorgânicos e/ou orgânicos. Além disso, o termo “sal(s) pode incluir zwitteríons (sais internos), por exemplo, quando um composto de Fórmula (I) contém uma porção básica, tal como uma amina ou um anel piridina ou imidazol, e uma porção acídica, tal como um ácido carboxílico. Sais farmaceuticamente aceitáveis (isto é, não tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) são preferidos, tal como, por exemplo, sais de metal e amina aceitáveis, em que o cátion não contribui significativamente para a toxicidade ou atividade biológica do sal. Entretanto, outros sais podem ser úteis, por exemplo, em etapas de isolamento ou purificação que podem ser usadas durante a preparação, e desse modo, são contemplados no escopo da invenção. Sais dos compostos da fórmula (I) podem ser formados, por exemplo, reagindo um composto da fórmula (I) com uma quantidade de ácido ou base, tal como uma quantidade equivalente, em um meio tal como um, em que o sal precipita-se ou em um meio aquoso seguido por liofilização.

[0071] Sais de adição de ácido exemplares incluem acetatos (tal como aqueles formados com ácido acético ou ácido tri-haloacético, por

exemplo, tácido rifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, benzenossulfonatos, bissulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanossulfonatos, fumaratos, gluco-heptanoatos, glicerofosfatos, hemissulfatos, heptanoatos, hexanoatos, cloridratos (formados com ácido hidroclórico), hidrobrometos (formados com brometo de hidrogênio), hidroiodetos, maleatos (formados com ácido maleico), 2-hidroxietanossulfonatos, lactatos, metanossulfonatos (formados com ácido metanossulfônico), 2-naftalenossulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tais como aqueles formados com ácido sulfúrico), sulfonatos (tais como aqueles mencionados aqui), tartaratos, tiocianatos, toluenossulfonatos tal como tosilatos, undecanoatos, e similares.

[0072] Sais básicos exemplares incluem sais de amônio, sais de metal alcalino, tais como sais de sódio, lítio e potássio; sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e magnésio; sais de bário, zinco e alumínio; sais com bases orgânicas (por exemplo, aminas orgânicas) tal como trialquilaminas tal como trietilamina, procaína, dibenzilamina, N-benzil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N′-dibenziletileno-diamina, desidroabietilamina, N-etilpiperidina, benzilamina, diciclo-hexilamina ou aminas farmaceuticamente aceitáveis e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina e similares. Grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos de alquila inferior (por exemplo, metila, etila, propila, cloretos, brometos e iodetos de butila), sulfatos de dialquila (por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, diamila), halogenetos de cadeia longa (por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila laurila, miristila e estearila), halogenetos de aralquila (por exemplo,

brometos de benzila e fenetila), e outros. Os sais preferidos incluem sais de monocloridrato, hidrogenossulfato, metanossulfonato, fosfato ou nitrato.

[0073] Os compostos de Fórmula (I) podem ser fornecidos como sólidos amorfos ou sólidos cristalinos. A liofilização pode ser usada para fornecer os compostos de Fórmula (I) como um sólido.

[0074] Deve-se entender também que os solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos de Fórmula (I) estão também no escopo da presente invenção. O termo “solvato” significa uma associação física de um composto de Fórmula (I) com uma ou mais moléculas de solvente, sejam orgânicas ou inorgânicas. Esta associação física inclui a ligação de hidrogênio. Em certos casos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente forem incorporadas na treliça cristalina do sólido cristalino. "Solvato" abrange solvatos em fase de solução e isoláveis. Solvatos exemplares incluem solvatos de hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, acetonitrila, e solvatos de acetato de etila. Métodos de solvatação são conhecidos na técnica.

[0075] Várias formas de profármacos são bem conhecidas na técnica e são descritas em:

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Cap. 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design e Development, P. Krogsgaard–Larson e H. Bundgaard, eds. Cap. 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); e

d) Hydrolysis in Drug e Prodrug Metabolism, Bernard Testa e Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0076] Além disso, os compostos de Fórmula (I), após sua

preparação, podem ser isolados e purificados para obter uma composição contendo uma quantidade em peso igual ou superior a 99% de um composto de Fórmula (I) (“substancialmente puro”), que é em seguida usada ou formulada como descrito aqui. Tais compostos de Fórmula (I) “substancialmente puros” são também contemplados aqui como parte da presente invenção.

[0077] “Composto estável” e “estrutura estável” destinam-se a indicar um composto que é suficientemente robusto para sobreviver ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura de reação, e formulação em um agente terapêutico eficaz. A presente invenção destina-se a incorporar compostos estáveis.

[0078] “Quantidade terapeuticamente eficaz” destina-se a incluir uma quantidade de um composto da presente invenção sozinho ou uma quantidade da combinação de compostos reivindicados ou uma quantidade de um composto da presente invenção em combinação com outros ingredientes ativos eficazes para agir como um inibidor de DGKα e/ou DGKζ, ou eficaz para tratar ou prevenir infecções virais e distúrbios proliferativos, tal como o câncer.

[0079] Como usado aqui, "tratar" ou "tratamento" abrange o tratamento de um estado de doença em um mamífero, particularmente em um humano, e inclui: (a) prevenir o estado de doença que ocorre em um mamífero, em particular, quando tal mamífero está predisposto ao estado de doença, porém ainda não foi diagnosticado como portador; (b) inibir o estado de doença, isto é, interromper o seu desenvolvimento; e/ou (c) aliviar o estado de doença, isto é, causar a regressão do estado de doença.

[0080] Os compostos da presente invenção destinam-se a incluir todos os isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos com o mesmo número atômico, porém diferentes números de massa. Por meio de exemplo geral e sem

limitação, isótopos de hidrogênio incluem deutério (D) e trítio (T). Isótopos de carbono incluem 13C e 14C. Os compostos isotopicamente rotulados da invenção podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos àqueles descritos aqui, usando um reagente isotopicamente rotulado apropriado no lugar do reagente não rotulado de outro modo usado.

[0081] Os compostos de acordo com a Fórmula (I) e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser administrados por qualquer meio adequado para a condição a ser tratada, que pode depender da necessidade de tratamento específico de sítio ou da quantidade de Fórmula (I) composto a ser liberada.

[0082] Também abrangida nesta invenção é uma classe de composições farmacêuticas que compreende um composto de Fórmula (I) e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e/ou diluentes e/ou adjuvantes não tóxicos (coletivamente referidos aqui como materiais "portadores") e, se desejado, outros ingredientes ativos. Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados por qualquer rotina adequada, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica adaptada a tal rotina, e em uma dose eficaz para o tratamento pretendido. Os compostos e composições da presente invenção podem, por exemplo, ser administrados oral, mucosa ou parentalmente incluindo intravascularmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente, e intrasternalmente em formulações de unidade de dosagem contendo veículos, adjuvantes e portadores farmaceuticamente aceitáveis convencionais. Por exemplo, o veículo farmacêutico pode conter uma mistura de manitol ou lactose e celulose microcristalina. A mistura pode conter componentes adicionais, tais como um agente lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio

e um agente desintegrante tal como crospovidona. A mistura portadora pode ser carregada em uma cápsula de gelatina ou comprimida como um comprimido. Uma composição farmacêutica pode ser administrada como uma forma de dosagem oral ou uma infusão, por exemplo.

[0083] Para administração oral, uma composição farmacêutica pode estar na forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensão ou líquido. Uma composição farmacêutica é preferivelmente feita na forma de uma unidade de dosagem contendo uma determinada quantidade do ingrediente ativo. Por exemplo, uma composição farmacêutica pode ser fornecida como comprimido ou cápsula compreendendo uma quantidade de ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,1 a 1000 mg, preferivelmente de cerca de 0,25 a 250 mg, e mais preferivelmente de cerca de 0,5 a 100 mg. Uma dose diária adequada para um humano ou outro mamífero pode variar amplamente dependendo da condição do paciente e outros fatores, porém, pode ser determinada usando métodos de rotina.

[0084] Qualquer composição farmacêutica contemplada aqui pode, por exemplo, ser administrada oralmente por meio de quaisquer preparações orais aceitáveis e adequadas. Preparações orais exemplares, incluem, porém não estão limitadasa, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas e oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras e moles, cápsulas líquidas, xaropes e elixires. As composições farmacêuticas destinadas à administração oral podem ser preparadas de acordo com quaisquer métodos conhecidos na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas destinadas à administração oral. A fim de fornecer preparações farmaceuticamente palatáveis, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção pode conter pelo menos um agente selecionado de agentes adoçantes, aromatizantes, corantes, umectantes, antioxidantes e conservantes.

[0085] Um comprimido pode, por exemplo, ser preparado misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com pelo menos um excipiente não tóxico farmaceuticamente aceitável adequado para a fabricação de comprimidos. Excipientes exemplares incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, diluentes inertes, tais como, por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio e fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, tais como, por exemplo, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, amido de milho, e ácido algínico; agentes de ligação, tais como, por exemplo, amido, gelatina, polivinil-pirrolidona, e acácia; e agentes lubrificantes, tais como, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, e talco. Adicionalmente, um comprimido pode ser não revestido, ou revestido por técnicas conhecidas para mascarar o gosto desagradável de um medicamento de sabor desagradável, ou retardar a desintegração e absorção do ingrediente ativo no trato gastrointestinal, sustentando assim os efeitos do ingrediente ativo durante um período de tempo mais longo. Materiais de mascaramento de sabor solúveis em água exemplares, incluem, porém não estão limitados à, hidroxipropil-metilcelulose e hidroxipropil-celulose. Materiais de retardo de tempo exemplares, incluem, porém não estão limitados à, etil celulose e acetato butirato de celulose.

[0086] Cápsulas de gelatina dura podem, por exemplo, ser preparadas misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal do mesmo com pelo menos um diluente sólido inerte, tal como, por exemplo, carbonato de cálcio; fosfato de cálcio; e caulim.

[0087] Cápsulas de gelatina mole podem, por exemplo, ser preparadas misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com pelo menos um veículo solúvel em água, tal como, por exemplo, polietileno

glicol; e pelo menos um meio oleoso, tal como, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida e azeite.

[0088] Uma suspensão aquosa pode ser preparada, por exemplo, misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com pelo menos um excipiente adequado para fabricação de suspensão aquosa. Excipientes exemplares adequados para a fabricação de uma suspensão aquosa, incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, agentes de suspensão, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, ácido algínico, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes, tais como, por exemplo, um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina; produtos de condensação de óxido de alquileno com ácidos graxos, tais como, por exemplo, estearato de polioxietileno; produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, tal como, por exemplo, heptadecaetileno-oxicetanol; produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e hexitol, tais como, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitol; Os produtos de condensação do óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tal como, por exemplo, o mono-oleato de polietileno sorbitano. Uma suspensão aquosa também pode conter pelo menos um conservante, tal como, por exemplo, etil e n-propil p-hidroxibenzoato; pelo menos um agente corante; pelo menos um agente aromatizante; e/ou pelo menos um adoçante, incluindo, porém não limitado à, por exemplo, sacarose, sacarina, e aspartame.

[0089] As suspensões oleosas podem, por exemplo, ser preparadas suspendendo pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em um óleo vegetal, tal como, por exemplo, óleo de amendoim; azeite de oliva; óleo de

gergelim; e óleo de coco; ou em óleos minerais, tal como, por exemplo, parafina líquida. Uma suspensão oleosa também pode conter pelo menos um agente espessante, tal como, por exemplo, cera de abelha; parafina dura; e álcool cetílico. A fim de fornecer uma suspensão oleosa palatável, pelo menos um dos agentes adoçantes, e/ou pelo menos um agente aromatizante já descritos aqui acima pode ser usado na suspensão oleosa. Uma suspensão oleosa pode ainda conter pelo menos um conservante, incluindo, porém não limitado a, por exemplo, um antioxidante, tal como, por exemplo, hidroxianisol butilado, e alfa-tocoferol.

[0090] Os pós e grânulos dispersíveis podem, por exemplo, ser preparados misturando pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com pelo menos um dispersante e/ou umectante; pelo menos um agente de suspensão; e/ou pelo menos um conservante. Agentes dispersantes, agentes umectantes e agentes de suspensão adequados são como já descritos aqui acima. Os conservantes exemplares incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico. Além disso, os pós e grânulos dispersíveis também podem conter pelo menos um excipiente, incluindo, porém não limitado a, por exemplo, agentes adoçantes; agentes aromatizantes; e agentes corantes.

[0091] Uma emulsão de pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode, por exemplo, ser preparada como uma emulsão óleo-em-água. A fase oleosa das emulsões compreendendo compostos de Fórmula (I) pode ser constituída por ingredientes conhecidos de um modo conhecido. A fase oleosa pode ser fornecida por, porém não está limitada a, por exemplo, um óleo vegetal, tal como, por exemplo, azeite de oliva e óleo de amendoim; um óleo mineral, tal como, por exemplo, parafina líquida;

e misturas dos mesmos. Enquanto a fase pode compreender meramente um emulsificante, ela pode compreender uma mistura de pelo menos um emulsificante com uma gordura ou um óleo ou com uma gordura e um óleo. Os agentes emulsionantes adequados incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, lecitina de soja; ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tal como, por exemplo, mono-oleato de sorbitano; e produtos de condensação de ésteres parciais com óxido de etileno, tal como, por exemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitano. De preferência, um emulsificante hidrofílico é incluído junto com um emulsificante lipofílico que atua como um estabilizador. É também preferível incluir um óleo e uma gordura. Juntos, os emulsificantes com ou sem estabilizantes compõem a chamada cera emulsificante, e a cera juntamente com o óleo e gordura compõem a chamada base de pomada emulsificante que forma a fase oleosa dispersa das formulações de creme. Uma emulsão também pode conter um adoçante, um agente aromatizante, um conservante, e/ou um antioxidante. Emulsionantes e estabilizadores de emulsão adequados para uso na formulação da presente invenção incluem Tween 60, Span 80, álcool cetoestearílico, álcool miristílico, monoestearato de glicerila, lauril sulfato de sódio, diestearato de glicerila sozinho ou com uma cera, ou outros materiais bem conhecidos na técnica.

[0092] Os compostos de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos podem, por exemplo, também ser liberados intravenosamente, subcutaneamente, e/ou intramuscularmente através de qualquer forma injetável farmaceuticamente aceitável e adequada. Formas injetáveis exemplares incluem, porém não estão limitadas a, por exemplo, soluções aquosas estéreis compreendendo veículos e solventes aceitáveis, tais como, por exemplo, água, solução de Ringer e solução

isotônica de cloreto de sódio; microemulsões esterilizadas de óleo-em-água; e suspensões aquosas ou oleaginosas.

[0093] As formulações para administração parenteral podem estar na forma de soluções ou suspensões de injeção estéril isotônica aquosa ou não aquosa. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas em pós ou grânulos estéreis usando um ou mais dos veículos ou diluentes mencionados para uso nas formulações para administração oral ou usando outros agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietilenoglicol, propilenoglicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, cloreto de sódio, goma tragacanto e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem conhecidos na técnica farmacêutica. O ingrediente ativo também pode ser administrado por injeção como uma composição com veículos adequados, incluindo solução salina, dextrose, ou água, ou com ciclodextrina (isto é, Captisol), solubilização de cossolvente (isto é, propilenoglicol) ou solubilização micelar (isto é, Tween 80).

[0094] A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser usados estão água, solução de Ringer, solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente usados como solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser usado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como o ácido oleico encontram uso na preparação de injetáveis.

[0095] Uma microemulsão óleo-em-água estéril injetável pode, por exemplo, ser preparada 1) dissolvendo-se pelo menos um composto de

Fórmula (I) em uma fase oleosa, tal como, por exemplo, uma mistura de óleo de soja e lecitina; 2) combinação da Fórmula (I) contendo fase oleosa com uma mistura de água e glicerol; e 3) processamento da combinação para formar uma microemulsão.

[0096] Uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril pode ser preparada de acordo com métodos já conhecidos na técnica. Por exemplo, uma solução ou suspensão aquosa estéril pode ser preparada com um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, tal como, por exemplo, 1,3-butano diol; e uma suspensão oleaginosa estéril pode ser preparada com um solvente ou meio de suspensão aceitável não tóxico estéril, tal como, por exemplo, óleos fixos estéreis, por exemplo, mono ou diglicerídeos sintéticos; e ácidos graxos, tal como, por exemplo, ácido oleico.

[0097] Veículos, adjuvantes e portadores farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nas composições farmacêuticas desta invenção incluem, porém não estão limitados a, permutadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, sistemas de liberação de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tais como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenoglicol 1000, tensoativos usados em formas de dosagem farmacêuticas, tais como Tweens, óleo de rícino polietoxilado tal como tensoativo CREMOPHOR (BASF), ou outras matrizes de distribuição poliméricas similares, proteínas séricas, tal como albumina de soro humano, substâncias de tamponamento tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como protamina sulfato, hidrogênio fosfato dissódico, hidrogênio fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias com base em celulose, polietilenoglicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno

glicol e gordura de lã. Ciclodextrinas tais como alfa-, beta-, e gama-ciclodextrina, ou derivados quimicamente modificados tais como hidroxialquilciclodextrinas, incluindo 2- e 3-hidroxipropil-ciclodextrinas, ou outros derivados solubilizados podem também ser vantajosamente usados para melhorar a liberação de compostos da fórmula descritos aqui.

[0098] Os compostos farmaceuticamente ativos desta invenção podem ser processados de acordo com métodos convencionais de farmácia para a produção de medicamentos para administração a pacientes, incluindo humanos e outros mamíferos. As composições farmacêuticas podem ser submetidas às operações farmacêuticas convencionais, tal como esterilização e/ou podem conter adjuvantes convencionais, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsionantes, tampões, etc. Comprimidos e pílulas podem ser preparados adicionalmente com revestimentos entéricos. Estas composições também podem compreender adjuvantes, tais como agentes umectantes, adoçantes, aromatizantes e perfumantes.

[0099] As quantidades de compostos que são administrados e o regime de dosagem para o tratamento de uma condição de doença com os compostos e/ou composições desta invenção dependem de uma variedade de fatores, incluindo a idade, peso, sexo, a condição médica do indivíduo, o tipo de doença, a gravidade da doença, a rotina e frequência de administração, e o composto particular usado. Desse modo, o regime de dosagem pode variar amplamente, porém pode ser determinado rotineiramente usando métodos padrão. Uma dose diária de cerca de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferivelmente entre cerca de 0,0025 e cerca de 50 mg/kg de peso corporal e mais preferivelmente entre cerca de 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, pode ser apropriada. A dose diária pode ser administrada em uma a quatro doses por dia. Outros esquemas de dosagem incluem uma dose por

semana e uma dose por ciclo de dois dias.

[00100] Para fins terapêuticos, os compostos ativos desta invenção são comumente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a rotina de administração indicada. Se administrados oralmente, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, amido em pó, ésteres de celulose de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfóricos e sulfúricos, gelatina, goma de acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, e em seguida prensados ou encapsulados para administração conveniente. Tais cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação de liberação controlada que pode ser fornecida em uma dispersão de composto ativo em hidroxipropilmetil celulose.

[00101] Composições farmacêuticas desta invenção compreendem pelo menos um composto de Fórmula (I) e/ou pelo menos um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e opcionalmente um agente adicional selecionado de qualquer veículo, adjuvante e portador farmaceuticamente aceitável. Composições alternativas desta invenção compreendem um composto da fórmula (I) descrito aqui, ou um profármaco do mesmo, e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

UTILIDADE

[00102] Os compostos de Fórmula (I) são úteis para o tratamento do câncer.

[00103] Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma preparação combinada de um composto de Fórmula (I), e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um estereoisômero do mesmo ou um tautômero do mesmo, e agente(s) terapêutico(s) adicional(is) para uso simultâneo, separado ou sequencial no tratamento e/ou profilaxia de múltiplas doenças ou distúrbios associados à inibição do

alvo DGK em células T.

[00104] Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um paciente que sofre de ou é suscetível a uma condição médica associada à inibição do alvo DGK nas células T. Uma série de condições médicas podem ser tratadas. O método consiste em administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que compreende um composto de Fórmula (I) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um estereoisômero do mesmo ou um tautômero do mesmo. Por exemplo, os compostos descritos aqui podem ser usados para tratar ou prevenir infecções virais e doenças proliferativas, tal como câncer.

[00105] Os compostos da Fórmula (I) e composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de Fórmula (I) são úteis no tratamento ou prevenção de quaisquer doenças ou condições que estão associadas à inibição do DGK alvo em células T. Estas incluem infecções virais e outras (por exemplo, infecções de pele, infecção do GI, infecções do trato urinário, infecções genitourinárias, infecções sistêmicas) e doenças proliferativas (por exemplo, câncer). Os compostos de Fórmula (I) e composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de Fórmula (I) podem ser administrados a animais, preferivelmente mamíferos (por exemplo, animais domésticos, gatos, cachorros, camundongos, ratos), e mais preferivelmente humanos. Qualquer método de administração pode ser usado para liberar o composto ou composição farmacêutica ao paciente. Em certas modalidades, o composto de Fórmula (I) ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de Fórmula (I) é administrado oralmente. Em outras modalidades, a Fórmula (I) ou composição farmacêutica compreendendo pelo menos o composto de Fórmula (I) é administrada parenteralmente.

[00106] Os compostos de Fórmula (I) podem inibir a atividade do

diaciglicerol cinase alfa e zeta (DGKα/ζ). Por exemplo, os compostos de Fórmula (I) podem ser usados para inibir a atividade de DGKα e DGKζ em uma célula ou em um indivíduo com necessidade de modulação de DGKα e DGKζ administrando uma quantidade de inibição de um composto de Fórmula (I) ou um sal do mesmo.

[00107] A presente invenção fornece também métodos de tratamento de doenças associadas com atividade ou expressão, incluindo atividade anormal e/ou superexpressão, de DGKα e DGKζ em um indivíduo (por exemplo, paciente) pela administração ao indivíduo em necessidade de tal tratamento de uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou uma composição farmacêutica do mesmo. As doenças exemplares podem incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que está direta ou indiretamente ligada à expressão ou atividade da enzima DGKα e DGKζ, tal como superexpressão ou atividade anormal. Uma doença associada à DGKα e DGKζ pode também incluir qualquer doença, distúrbio ou condição que pode ser prevenida, melhorada ou curada pela modulação da atividade das enzimas DGKα e DGKζ. Exemplos de doenças associadas à DGKα e DGKζ incluem câncer e infecções virais, tais como infecção por HIV, hepatite B e hepatite C.

[00108] Em um aspecto, os compostos de Fórmula (I) são administrados sequencialmente antes da administração do agente imuno-oncológico. Em outro aspecto, os compostos de Fórmula (I) são administrados concomitantemente com o agente imuno-oncológico. Ainda em outro aspecto, os compostos de Fórmula (I) são administrados sequencialmente após administração do agente imuno-oncológico.

[00109] Em outro aspecto, os compostos de Fórmula (I) podem ser coformulados com um agente imuno-oncológico.

[00110] Os agentes imuno-oncológicos incluem, por exemplo, um fármaco de molécula pequena, anticorpo, ou outro biológico ou molécula

pequena. Exemplos de agentes biológicos imuno-oncológicos incluem, porém não estão limitados à, vacinas contra o câncer, anticorpos e citocinas. Em um aspecto, o anticorpo é um anticorpo monoclonal. Em outro aspecto, o anticorpo monoclonal é humanizado ou humano.

[00111] Em um aspecto, o agente imuno-oncológico é (i) um agonista de um receptor estimulador (incluindo um coestimulador) ou (ii) um antagonista de um sinal inibitório (incluindo um coinibitório) nas células T, ambos resultando na amplificação de respostas de células T específicas do antígeno (frequentemente chamadas de reguladores de ponto de verificação imunológico).

[00112] Algumas das moléculas estimuladoras e inibidoras são membros da superfamília das imunoglobulinas (IgSF). Uma importante família de ligantes ligados à membrana que se ligam aos receptores coestimuladores ou coinibidores é a família B7, que inclui B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) e B7-H6. Outra família de ligantes ligados à membrana que se ligam aos receptores coestimuladores ou coinibidores é a família de moléculas TNF que se ligam aos membros da família de receptores cognatos de TNF, que inclui CD40 e CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR , TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α 1 FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00113] Em um aspecto, as respostas das células T podem ser estimuladas pela combinação de um composto de Fórmula (I) e um ou mais de (i) um antagonista de uma proteína que inibe a ativação das células T (por exemplo, inibidores do ponto de verificação imunológico) tais como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectina 9,

CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4 , CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, e TIM-4, e (ii) um agonista de uma proteína que estimula a ativação de células T, tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137) , 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 e CD28H.

[00114] Outros agentes que podem ser combinados com compostos de Fórmula (I) para o tratamento de câncer incluem antagonistas de receptores de inibidores em células NK ou agonistas de receptores de ativação em células NK. Por exemplo, os compostos de Fórmula (I) podem ser combinados com antagonistas de KIR, tal como lirilumabe.

[00115] Ainda outros agentes para terapias de combinação incluem agentes que inibem ou depauperam macrófagos ou monócitos, incluindo, porém não limitados a, antagonistas CSF-1R, tais como anticorpos de antagonistas CSF-1R incluindo RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) ou FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00116] Em outro aspecto, compostos de Fórmula (I) podem ser usados com um ou mais de agentes agonísticos que ligam receptores coestimulatórios positivos, bloqueando a sinalização através de receptores inibitórios, antagonistas, e um ou mais agentes que aumentam sistemicamente a frequência de células T antitumorais, agentes que superam vias imunossupressoras distintas no microambiente tumoral (por exemplo, bloqueiam o envolvimento do receptor inibitório (por exemplo, interações PD-L1/PD-1), depauperam ou inibem Tregs (por exemplo, usando um anticorpo monoclonal anti-CD25 (por exemplo, daclizumabe) ou por depleção ex vivo de contas anti-CD25), inibem enzimas metabólicas como IDO, ou revertem/previnem a anergia ou exaustão de células T) e agentes que desencadeiam a ativação imune inata e/ou inflamação nos sítios

tumorais.

[00117] Em um aspecto, o agente imuno-oncológico é um antagonista de CTLA-4, tal como um anticorpo antagonista de CTLA-4. Anticorpos de CTLA-4 adequados incluem, por exemplo, YERVOY (ipilimumabe) ou tremelimumabe

[00118] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um antagonista de PD-1, tal como um anticorpo antagonístico de PD-1. Anticorpos adequados de PD-1 incluem, por exemplo, OPDIVO (nivolumabe), KEYTRUDA (pembrolizumabe), ou MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). O agente de imuno-oncologia pode também incluir pidilizumabe (CT-011), embora sua especificidade para ligação de PD-1 tenha sido questionada. Outra abordagem para direcionar o receptor de PD-1 e a proteína recombinante composta do domínio extracelular de PD-L2 (B7-DC) fundido à porção de Fc de IgG1, chamada AMP-224.

[00119] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um antagonista de PD-L1, tal como um anticorpo antagonístico de PD-L1. Anticorpos de PD-L1 adequados incluem, por exemplo, MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumabe (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), e MSB0010718C (WO2013/79174).

[00120] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é uma antagonista de LAG-3, tal como um anticorpo antagonístico de LAG-3. Anticorpos adequados de LAG3 incluem, por exemplo, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), ou IMP-731 ou IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

[00121] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um agonista de CD137 (4-1BB), tal como um anticorpo agonístico de CD137. Anticorpos adequados de CD137 incluem, por exemplo, urelumab e PF-05082566 (WO12/32433).

[00122] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um

agonista de GITR, tal como anticorpo agonístico de GITR. Anticorpos de GITR adequados incluem, por exemplo, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) e MK-4166 (WO11/028683).

[00123] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um antagonista de IDO. Antagonistas de IDO adequados incluem, por exemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod, BMS-986205, ou NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00124] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um agonista de OX40, tal como um anticorpo agonístico de OX40. Anticorpos de OX40 adequados incluem, por exemplo, MEDI-6383 ou MEDI-6469.

[00125] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um antagonista de OX40L, tal como um anticorpo antagonístico de OX40. Antagonista adequados de OX40L incluem, por exemplo, RG-7888 (WO06/029879).

[00126] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um agonista de CD40, tal como um anticorpo agonístico de CD40. Ainda em outra modalidade, o agente de imuno-oncologia é a CD40 antagonist, tal como an antagonistic CD40 antibody. Suitable CD40 antibodies incluem, por exemplo, lucatumumab ou dacetuzumab.

[00127] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é um agonista de CD27, tal como um anticorpo agonístico de CD27. Anticorpos de CD27 adequados incluem, por exemplo, varlilumabe.

[00128] Em outro aspecto, o agente de imuno-oncologia é MGA271 (to B7H3) (WO11/109400).

[00129] A terapia combinada destina-se a abarcar a administração desses agentes terapêuticos de forma sequencial, ou seja, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração desses agentes terapêuticos, ou pelo menos dois

dos agentes terapêuticos, de maneira substancialmente simultânea. A administração substancialmente simultânea pode ser realizada, por exemplo, por administração ao sujeito de uma forma de dosagem única tendo uma relação fixa de cada agente terapêutico ou em formas de dosagem única e múltiplas para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser realizada por qualquer rotina apropriada, incluindo, porém não limitadas às, rotinas orais, rotinas intravenosas, rotinas intramusculares e absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma rotina ou por rotinas diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada pode ser administrado por injeção intravenosa, enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados por via oral. Alternativamente, por exemplo, agentes totalmente terapêuticos podem ser administrados por rotina oral ou agentes totalmente terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A terapia de combinação também pode abranger a administração dos agentes terapêuticos, como descrito acima, em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias não medicamentosas (por exemplo, cirurgia ou tratamento por radiação). Onde a terapia de combinação compreende também um tratamento não medicamentoso, o não medicamentoso o tratamento pode ser realizado em qualquer momento adequado, desde que seja alcançado um efeito benéfico da coação da combinação dos agentes terapêuticos e do tratamento não medicamentoso. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico também é alcançado quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou até semanas.

[00130] Como usado aqui, o termo "célula" detina-se a referir-se a

uma célula que é in vitro, ex vivo ou in vivo. Em algumas modalidades, uma célula ex vivo pode ser parte de uma amostra tecidual excisada de um organismo, tal como um mamífero. Em algumas modalidades, uma célula in vitro pode ser uma célula em uma cultura cellular. Em algumas modalidades, uma célula in vivo é uma célula viva em um organismo tal como um mamífero.

[00131] Como usado aqui, o termo "contatar" refere-se à aproximação de porções indicadas em um sistema in vitro ou um sistema in vivo. Por exemplo, "contatar" a enzima de DGKα e DGKζ com um composto de Fórmula (I) inclui a administração de um composto da presente invenção a um indivíduo ou paciente, tal como um humano, tendo DGKα e DGKζ, bem como, por exemplo, introdução de um composto de Fórmula (I) em uma amostra contendo uma preparação celular ou purificada contendo enzima de DGKα e DGKζ.

[00132] O termo "inibidor de DGKα e DGKζ" refere-se a um agente capaz de inibir a atividade de diaciglicerol cinase alfa e/ou diaciglicerol cinase zeta (DGKα e DGKζ) em células T resultando na estimulação de célula T. O inibidor de DGKα e DGKζ pode ser um inibidor reversível ou irreversível de DGKα e DGKζ. "Um inibidor reversível de DGKα e DGKζ" é um composto que inibe reversivelmente a atividade de enzima DGKα e DGKζ no sítio catalítico ou em um sítio não catalítico e "um inibidor irreversível de DGKα e DGKζ" é um composto que destrói irreversivelmente a atividade de enzima DGKα e DGKζ formando uma ligação covalente com a enzima.

[00133] Os tipos de câncer que podem ser tratados com o composto de Fórmula (I) incluem, porém não estão limitados a, cânceres de cérebro, câncer de pele, câncer de bexiga, câncer de ovário, câncer de mama, câncer gástrico, câncer de pâncreas, câncer de próstata, câncer de cólon, cânceres de sangue, câncer de pulmão e câncer ósseo. Exemplos de tais tipos de câncer incluem neuroblastoma, carcinoma

intestinal, tais como carcinoma retal, carcinoma do cólon, carcinoma polipose adenomatosa familiar e câncer colorretal hereditário sem polipose, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma gástrico de língua, carcinoma gástrico salivar, adenocarcinoma, carcinoma medular da tireoide, carcinoma papilífero da tireoide, carcinoma renal, carcinoma do parênquima renal, carcinoma do ovário, carcinoma do colo do útero, carcinoma do corpo uterino, carcinoma do endométrio, coriocarcinoma, carcinoma pancreático, carcinoma da próstata, carcinoma do testículo, carcinoma da mama, carcinoma urinário, melanoma, tumores cerebrais tais como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma e tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crônica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), linfoma de leucemia de células T de adulto, linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), carcinoma hepatocelular, carcinoma da vesícula biliar, carcinoma brônquico, carcinoma pulmonar de células pequenas, carcinoma pulmonar de células não pequenas, mieloma múltiplo, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroide, seminoma, rabdomiossarcoma, craniofaringioma, osteossarcoma, condrossarcoma, miossarcoma, lipossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing e plasmocitoma.

[00134] Um ou mais agentes farmacêuticos ou métodos de tratamento adicionais, tais como, por exemplo, agentes antivirais, quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer, realçadores da imunidade, imunossupressores, radiação, vacinas antitumorais e antivirais, terapia com citocinas (por exemplo, IL2 e GM-CSF), e/ou inibidores da tirosina cinase podem ser opcionalmente usados em combinação com os compostos de Fórmula (I) para o tratamento de doenças, distúrbios ou condições associadas com DGKα e DGKζ. Os

agentes podem ser combinados com os presentes compostos em uma forma de dosagem única, ou os agentes podem ser administrados simultânea ou sequencialmente como formas de dosagem separadas.

[00135] Os quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer adequados incluem, por exemplo, agentes alquilantes (incluindo, sem limitação, mostardas de nitrogênio, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquila, nitrosoureias e triazenos) tais como mostarda uracila, clormetina, ciclofosfamida (CYTOXAN®), ciclofosfamida, melfalano, clorambucil, pipobroman, trietileno-melamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina e temozolomida.

[00136] No tratamento de melanoma, agentes adequados para uso em combinação com os compostos de Fórmula (I) incluem: dacarbazina (DTIC), opcionalmente, juntamente com outros fármacos de quimioterapia, tais como carmustina (BCNU) e cisplatina; o "regime de Dartmouth ", que consiste em DTIC, BCNU, cisplatina e tamoxifeno; uma combinação de cisplatina, vinblastina, e DTIC, temozolomida ou YERVOY™. Compostos de Fórmula (I) podem também ser combinados com fármacos de imunoterapia, incluindo citocinas, tais como interferon alfa, interleucina 2, e fator de necrose tumoral (TNF) no tratamento de melanoma.

[00137] Os compostos de Fórmula (I) podem também ser usados em combinação com terapia com vacinas no tratamento do melanoma. As vacinas antimelanoma são, em alguns aspectos, semelhantes às vacinas antivirais que são usadas para prevenir doenças causadas por vírus, tais como a poliomielite, o sarampo e a caxumba. Células de melanoma enfraquecidas ou partes de células de melanoma chamadas antígenos podem ser injetadas em um paciente para estimular o sistema imunológico do corpo para destruir células de melanoma.

[00138] Melanomas que são confinados aos braços ou pernas

também podem ser tratados com uma combinação de agentes incluindo um ou mais compostos de Fórmula (I), usando uma técnica de perfusão de membro hipertérmico isolado. Este protocolo de tratamento separa temporariamente a circulação do membro envolvido do resto do corpo e injeta altas doses de quimioterapia na artéria que alimenta o membro, proporcionando assim altas doses na área do tumor sem exposição dos órgãos internos a estas doses que poderiam de outro modo causar efeitos colaterais graves. Normalmente o fluido é aquecido para 38,9 ºC a 40 ºC. O melfalano é o fármaco mais frequentemente usado neste procedimento de quimioterapia. Isso pode ser fornecido com outro agente chamado fator de necrose tumoral (TNF).

[00139] Os quimioterapêuticos ou outros agentes anticâncer adequados incluem, por exemplo, antimetabólitos (incluindo, sem limitação, antagonistas do ácido fólico, análogos da pirimidina, análogos da purina e inibidores da adenosina desaminase) tais como metotrexato, 5-fluorouracil, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, e gencitabina.

[00140] Os quimioterápicos ou outros agentes anticâncer adequados incluem também, por exemplo, certos produtos naturais e seus derivados (por exemplo, alcaloides de vinca, antibióticos antitumorais, enzimas, linfocinas e epipodofilotoxinas) tais como vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, ara-C, paclitaxel (Taxol), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina-C, L-asparaginase, interferons (especialmente IFN-a), etoposídeo, e teniposídeo.

[00141] Outros agentes terapêuticos incluem navelbeno, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabina, reloxafina, e droloxafina.

[00142] São também adequados agentes citotóxicos tais como epidofilotoxina; uma enzima antineoplásica; um inibidor da topoisomeroase; procarbazina; mitoxantrona; complexos de

coordenação de platina, tais como cisplatina e carboplatina; modificadores de resposta biológica; inibidores de crescimento; agentes terapêuticos anti-hormonais; leucovorina; tegafur; e fatores de crescimento hematopoieticos.

[00143] Outros agentes anticâncer incluem terapêuticos de anticorpos, tal como trastuzumabe (HERCEPTIN®), anticorpos para moléculas coestimulatórias, tais como CTLA-4, 4-1BB e PD-1, ou anticorpos para citocinas (IL-1O ou TGF-β).

[00144] Outros agentes anticâncer também incluem aqueles que bloqueiam a migração de célula imune tal como antagonistas para receptores de quimiocina, incluindo CCR2 e CCR4.

[00145] Outros agentes anticâncer também incluem aqueles que aumentam o sistema imunológico, tais como adjuvantes ou transferência de células T adotivas.

[00146] Vacinas anticancer incluem células dendríticas, peptídeos sintéticos, vacinas de DNA e vírus recombinantes.

[00147] A composição farmacêutica da invenção pode opcionalmente incluir pelo menos um inibidor de transdução de sinal (STI). Um "inibidor da transdução de sinal" é um agente que inibe seletivamente uma ou mais etapas vitais nas vias de sinalização, na função normal das células cancerosas, levando desse modo à apoptose. Os ISTs adequados incluem, porém não estão incluídas a: (i) inibidores da cinase bcr/abl, tal como, por exemplo, STI 571 (GLEEVEC®); (ii) inibidores de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGF) tais como, por exemplo, inibidores de cinase (IRESSA®, SSI-774) e anticorpos (Imclone: C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)], e Abgenix: ABX-EGF); (iii) inibidores de receptor de her-2/neu tal como inibidores de farnesil transferase (FTI) tal como, por exemplo, L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) inibidores das cinases de família Akt ou da via de Akt, tal

como, por exemplo, rapamicina (veja, por exemplo, Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)); (v) inibidores de cinase de ciclo cellular tais como, por exemplo, flavopiridol e UCN-O1 (veja, por exemplo, Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)); e (vi) inibidores de fosfatidil inositol cinase tais como, por exemplo, LY294002 (veja, por exemplo, Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)). Alternativamente, pelo menos umSTI e pelo menos um composto de Fórmula (I) pode estar em composições farmacêuticas separadas. Em uma modalidade específica da presente invenção, pelo menos um composto de Fórmula (I) e pelo menos um STI podem ser administrados ao paciente concorrente ou sequencialmente. Em outras palavras, pelo menos um composto de Fórmula (I) pode ser administrado primeiro, pelo menos um STI pode ser ser administrado primeiro, ou pelo menos um composto de Fórmula (I) e pelo menos um STI podem ser administrados ao mesmo tempo. Adicionalmente, quando mais do que um composto de Fórmula (I) e/ou STI são usados, os compostos podem ser administrados em qualquer ordem.

[00148] A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica para o tratamento de uma infecção viral crônica em um paciente que compreende pelo menos um composto de Fórmula (I), opcionalmente, pelo menos um fármaco quimioterapêutico, e, opcionalmente, pelo menos um agente antiviral, em um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00149] É também fornecido um método para o tratamento de uma infecção viral crônica em um paciente administrando uma quantidade eficaz da composição farmacêutica acima.

[00150] Em uma modalidade específica da presente invenção, pelo menos um composto de Fórmula (I) e pelo menos um agente quimioterapêutico são administrados ao paciente concorrente ou

sequencialmente. Em outras palavras, pelo menos um composto de Fórmula (I) pode ser administrado primeiro, pelo menos um agente quimioterapêutico pode ser administrado primeiro, ou pelo menos um composto de Fórmula (I) e o pelo menos um STI podem ser administrados ao mesmo tempo. Adicionalmente, quando mais do que um composto de Fórmula (I) e/ou agente quimioterapêutico é usado, os compostos podem ser administrados em qualquer ordem. Similarmente, qualquer agente antiviral ou STI pode também ser administrado em qualquer ponto em comparação com a administração do composto de Fórmula (I)

[00151] As infecções virais crônicas que podem ser tratadas com o uso do presente tratamento combinatório incluem, porém não estão limitadas às, doenças causadas por: vírus da hepatite C (HCV), vírus do papiloma humano (HPV), citomegalovírus (CMV), vírus do herpes simplex (HSV), Vírus Epstein-Barr (EBV), vírus varicela zoster, vírus coxsackie, vírus da imunodeficiência humana (HIV). Notavelmente, as infecções parasitárias (por exemplo, malária) também podem ser tratadas pelos métodos acima, em que os compostos conhecidos para tratar as doenças parasitárias são opcionalmente adicionados no lugar dos agentes antivirais.

[00152] Agentes antivirais adequadas contemplados para uso em combinação com o composto de Fórmula (I) podem compreender inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo e nucleotídeo (NRTIs), inibidores de transcriptase reversa de não nucleotídeo (NNRTIs), inibidores de protease e outros fármacos antivirais.

[00153] Exemplos de NRTIs adequados incluem zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-I0652; emitricitabine [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (também chamado beta-L-D4C e nomeado beta-L-2′,3′-dicleóxi-5-

fluoro-citidena); DAPD, ((-)-beta-D-2,6-diamino-purina dioxolano); e lodenosina (FddA). NNRTIs típicos adequados incluem nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etóxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinediona); e (+)-calanolide A (NSC-675451) e B. Inibidores típicos adequados de protease incluem saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; e AG-1549. Outros agentes antivirais incluem hidroxiureia, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida e Yissum Project No.11607.

[00154] A presente invenção também inclui kits farmacêuticos úteis, por exemplo, no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados com DGKα e DGKζ, e outras doenças referidas aqui incluem um ou mais recipientes contendo uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I). Tais kits podem incluir também, se desejado, um ou mais de vários componentes de kits farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, recipientes com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, recipientes adicionais, como será facilmente evidente para aqueles versados na técnica. Instruções, seja como bulas ou como rótulos, indicando quantidades dos componentes a serem administrados, orientações para administração, e/ou orientações para mistura dos componentes, também podem ser incluídas no kit.

[00155] A terapia de combinação destina-se a abranger a administração destes agentes terapêuticos de forma sequencial, ou seja, em que cada agente terapêutico é administrado em um momento diferente, bem como a administração destes agentes terapêuticos, ou pelo menos dois dos agentes terapêuticos, de uma maneira

substancialmente simultânea. A administração substancialmente simultânea pode ser realizada, por exemplo, pela administração ao indivíduo de uma forma de dosagem única tendo uma relação fixa de cada agente terapêutico ou em múltiplas formas de dosagem única para cada um dos agentes terapêuticos. A administração sequencial ou substancialmente simultânea de cada agente terapêutico pode ser realizada por qualquer rotina apropriada, incluindo, porém não limitada à, rotinas orais, rotinas intravenosas, rotinas intramusculares e absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa. Os agentes terapêuticos podem ser administrados pela mesma rotina ou por rotinas diferentes. Por exemplo, um primeiro agente terapêutico da combinação selecionada pode ser administrado por injeção intravenosa, enquanto os outros agentes terapêuticos da combinação podem ser administrados por rotina oral. Alternativamente, por exemplo, agentes totalmente terapêuticos podem ser administrados por via oral ou agentes totalmente terapêuticos podem ser administrados por injeção intravenosa. A terapia de combinação também pode abranger a administração dos agentes terapêuticos como descrito acima em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos e terapias não medicamentosas (por exemplo, cirurgia ou tratamento por radiação). Quando a terapia de combinação compreende ainda um tratamento não medicamentoso, o tratamento não medicamentoso pode ser conduzido em qualquer momento adequado, desde que um efeito benéfico da coação da combinação dos agentes terapêuticos e tratamento não medicamentoso seja alcançado. Por exemplo, em casos apropriados, o efeito benéfico ainda é alcançado quando o tratamento não medicamentoso é temporariamente removido da administração dos agentes terapêuticos, talvez por dias ou até semanas.

[00156] A invenção também fornece composições farmaceuticamente aceitáveis que compreendem uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um ou mais dos compostos de Fórmula (I), formulados juntamente com um ou mais veículos (aditivos) e/ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, e opcionalmente, um ou mais agentes terapêuticos adicionais descritos acima.

[00157] Os compostos desta invenção podem ser administrados para qualquer um dos usos aqui descritos por qualquer meio adequado, por exemplo, oralmente, tal como comprimidos, cápsulas (cada um dos quais inclui formulações de liberação sustentada ou de liberação cronometrada), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões (incluindo nanosuspensões, microssuspensões, dispersões secadas por spray), xaropes, e emulsões; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraesternal ou técnicas de infusão (por exemplo, como soluções ou suspensões aquosas ou não aquosas injetáveis estéreis); nasalmente, incluindo administração às membranas nasais, tal como por spray inalatório; topicamente, tal como na forma de um creme ou unguento; ou retalmente tal como na forma de supositórios. Podem ser administrados isoladamente, porém geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado com base na rotina de administração escolhida e na prática farmacêutica padrão.

[00158] A frase "veículo farmaceuticamente aceitável" como usado aqui significa um material, composição ou veículo farmaceuticamente aceitável, tal como um líquido ou enchimento sólido, diluente, excipiente, auxiliar de fabricação (por exemplo, lubrificante, talco magnésio, cálcio ou estearato de zinco, ou ácido estérico), ou material encapsulante de solvente, envolvido no transporte ou condução do composto objeto por um órgão, ou porção do corpo, para outro órgão, ou porção do corpo. Cada veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da fórmula, incluindo, isto é, adjuvante, excipiente ou veículo, tais como diluentes, agentes

conservantes, enchimentos, agentes reguladores de fluxo, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubrificantes e agentes dispersantes, dependendo da natureza do modo de administração e formas de dosagem; e não prejudicial para o paciente.

[00159] O termo "composição farmacêutica" significa uma composição que compreende um composto da invenção em combinação com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável adicional.

[00160] Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são formulados de acordo com diversos fatores bem conhecidos na competência daqueles versados técnica. Estes incluem, sem limitação: o tipo e natureza do agente ativo a ser formulado; o indivíduo ao qual a composição contendo agente deve ser administrada; a rotina de administração pretendida da composição; e a indicação terapêutica sendo direcionada. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem meios líquidos aquosos e não aquosos, bem como uma variedade de formas de dosagem sólidas e semissólidas. Tais veículos podem incluir diversos ingredientes e aditivos diferentes além do agente ativo, tais ingredientes adicionais sendo incluídos na formulação por uma variedade de razões, por exemplo, estabilização do agente ativo, ligantes, etc., bem conhecidos por aqueles versados na técnica. Descrições de veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados, e fatores envolvidos em sua seleção, são encontrados em uma variedade de fontes facilmente disponíveis, tais como, por exemplo, Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22ª Edição (2012), Pharmaceutical Press.

[00161] O regime de dosagem para os compostos da presente

invenção irá, obviamente, variar dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente particular e seu modo e rotina de administração; a espécie, idade, sexo, saúde, condição médica e peso do destinatário; a natureza e extensão dos sintomas; o tipo de tratamento simultâneo; a frequência do tratamento; a rotina de administração, a função renal e hepática do paciente, e o efeito desejado.

[00162] Por meio de orientação geral, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando usada para os efeitos indicativos, variará entre cerca de 0,001 a cerca de 5000 mg por dia, preferivelmente entre cerca de 0,01 a cerca de 1000 mg por dia, e mais preferivelmente entre cerca de de 0,1 a cerca de 250 mg por dia. Intravenosamente, as doses mais preferidas variarão de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/minuto durante uma infusão a taxa constante. Os compostos desta invenção podem ser administrados em dose única diária, ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas em duas, três, ou quatro vezes ao dia.

[00163] Os compostos são tipicamente administrados em mistura com diluentes farmacêuticos, excipientes ou veículos adequados (coletivamente referidos aqui como veículos farmacêuticos) adequadamente selecionados com relação à forma pretendida de administração, por exemplo, comprimidos orais, cápsulas, elixires, xaropes e consistentes com práticas farmacêuticas convencionais.

[00164] As formas de dosagem (composições farmacêuticas) adequadas para administração podem conter de cerca de 1 miligrama a cerca de 2.000 miligramas de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Nessas composições farmacêuticas, o ingrediente ativo normalmente estará presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a 95% em peso com base no peso total da composição.

[00165] Uma cápsula típica para administração oral contém pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg), lactose (75

mg) e estearato de magnésio (15 mg). A mistura é passada por uma peneira de 60 malhas e embalada em uma cápsula de gelatina nº L.

[00166] Uma preparação injetável típica é produzida colocando assepticamente pelo menos um dos compostos da presente invenção (250 mg) em um frasco, secando por congelamento e selando assepticamente. Para uso, o conteúdo do frasco é misturado com 2 mL de soro fisiológico, para produzir uma preparação injetável.

[00167] A presente invenção inclui com em seu escopo, composições farmacêuticas que compreendem, como um ingrediente ativo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção, sozinhos ou em combinação com um veículo farmacêutico. Opcionalmente, os compostos da presente invenção podem ser usados sozinhos, em combinação com outros compostos da invenção, ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, um agente anticâncer ou outro material farmaceuticamente ativo.

[00168] Independentemente da rotina de administração selecionada, os compostos da presente invenção, que podem ser usados em uma forma hidratada adequada, e/ou as composições farmacêuticas da presente invenção, são formulados em formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis por métodos convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica.

[00169] Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que é eficaz para atingir a resposta terapêutica desejada para um paciente específico, composição, e modo de administração, sem ser tóxica para o paciente.

[00170] O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto da presente invenção usado, ou o éster, sal ou amida do mesmo, a rotina de

administração, o tempo de administração, a taxa de excreção ou metabolismo do composto particular a ser usado, a taxa e extensão de absorção, a duração do tratamento, outros medicamentos, compostos e/ou materiais usados em combinação com o composto particular usado, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e médico anterior história do paciente em tratamento, e como fatores bem conhecidos nas técnicas médicas.

[00171] O médico ou veterinário versado na técnica pode determinar e prescrever prontamente a quantidade eficaz da composição farmacêutica necessária. Por exemplo, o médico ou veterinário poderia iniciar doses de compostos da invenção usada na composição farmacêutica em níveis inferiores ao necessário para atingir o efeito terapêutico desejado e aumentar gradativamente a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

[00172] Em geral, uma dose diária adequada de um composto da invenção será aquela quantidade do composto que é a menor dose eficaz para produzir um efeito terapêutico. Tal dose eficaz geralmente dependerá dos fatores descritos acima. Geralmente, doses orais, intravenosas, intracerebroventriculares e subcutâneas dos compostos desta invenção para um paciente variará de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por quilograma de peso corporal por dia.

[00173] Se desejado, a dose diária eficaz do composto ativo pode ser administrada em duas, três, quatro, cinco, seis ou mais subdoses administradas separadamente em intervalos apropriados ao longo do dia, opcionalmente, em formas de dosagem unitária. Em certos aspectos da invenção, a dosagem é uma administração por dia.

[00174] Embora seja possível que um composto da presente invenção seja administrado sozinho, é preferível administrar o composto como uma formulação farmacêutica (composição).

[00175] Os outros agentes terapêuticos acima, quando usados em

combinação com os compostos da presente invenção, podem ser usados, por exemplo, nas quantidades indicadas no Physicians 'Desk Reference (PDR) ou como de outro modo determinado por alguém versado na técnica. Nos métodos da presente invenção, tais outros agentes terapêuticos podem ser administrados antes, simultaneamente, ou após a administração dos compostos inventivos.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

[00176] Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por diversos métodos disponíveis para aqueles versados na técnica da química orgânica. Esquema sintéticos gerais para a preparação de compostos da presente invenção são descritos abaixo. Estes esquemas são ilustrativos e não pretendem limitar as técnicas possíveis que alguém versado na técnica pode usar para preparar os compostos descritos aqui. Diferentes métodos de preparação dos compostos da presente invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica. Exemplos de compostos da presente invenção preparados pelos métodos descritos nos esquemas gerais são fornecidos na seção de Exemplos a seguir. A preparação de homoquirais exemplares pode ser realizada por técnicas conhecidas por alguém versado na técnica. Por exemplo, compostos homoquirais podem ser preparados por separação de produtos racêmicos ou diastereômeros por HPLC preparativa em fase quiral. Alternativamente, os compostos exemplares podem ser preparados por métodos conhecidos para fornecer produtos enantiomérica ou diastereomericamente enriquecidos.

[00177] As reações e técnicas descritas nesta seção são realizadas em solventes apropriadas para os reagentes e materiais usados e são adequados para as transformações que estão sendo realizadas. Além disso, na descrição dos métodos sintéticos dados abaixo, deve ser entendido que as condições de reação totalmente propostas, incluindo escolha de solvente, atmosfera de reação, temperatura de reação,

duração do experimento e procedimentos de preparação, são escolhidas para serem as condições padrão para tal reação, que deve ser facilmente reconhecida por alguém versado na técnica. É entendido por alguém versado na técnica de síntese orgânica que a funcionalidade presente em várias porções da molécula deve ser compatível com os reagentes e reações propostas. Tais restrições aos substituintes que são compatíveis com as condições de reação serão facilmente evidentes para alguém versado em técnica, com alternativas necessárias quando substituintes incompatíveis estiverem presentes. Isto, algumas vezes, exigirá um julgamento para modificar a ordem das etapas sintéticas ou para selecionar um esquema de processo específico em vez de outro, a fim de obter um composto desejado da invenção. Será também reconhecido que outra consideração importante no planejamento de qualquer rotina sintética neste campo é a escolha sensata de um grupo de proteção usado para proteção de grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Um relato oficial que descreve as muitas alternativas para o praticante treinado é Wuts e Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Quarta Edição, Wiley e Sons (2007).

EXEMPLOS

[00178] Os seguintes exemplos ilustram as modalidades particulares e preferidas da presente invenção e não limitam o escopo da presente invenção. Abreviações e símbolos químicos, bem como abreviações e símbolos científicos, têm seus significados usuais e habituais, a menos que de outro modo especificado. Abreviações adicionais usadas nos Exemplos e em outras partes deste pedido são definidas acima. Os intermediários comuns são geralmente úteis para a preparação de mais do que um Exemplo e são identificados sequencialmente (por exemplo, intermediário 1, intermediário 2, etc.) e são abreviados como Int. 1 ou I1, Int. 2 ou I2, etc. Os compostos dos Exemplos são identificados pelo

exemplo e etapa em que eles foram preparados (por exemplo, “1-A” significa Exemplo 1, etapa A), ou pelo exemplo apenas onde o composto é o composto do título do Exemplo (por exemplo, “1” significa o composto do título do Exemplo 1). Em algunas casos, preparações alternativas de intermediários ou Exemplos são descritos. Frequentemente, os químicos versados na técnica de síntese podem conceber preparações alternativas que podem ser desejáveis com base em algumas ou mais considerações, tais como tempo de reação mais curto, materiais de partida menos caros, facilidade de operação ou isolamento, rendimento melhorado, passíveis de catálise, evitação de reagentes tóxicos, acessibilidade de instrumentação especializada, e diminuição do número de etapas lineares, etc. O intuito de descrever preparações alternativas é para possibilitar ainda mais a elaboração dos Exemplos desta invenção. Em alguns casos, alguns grupos funcionais nos Exemplos delineados e reivindicações podem ser substituídos por substituições bioisestéricas bem conhecidas na técnica, por exemplo, substituição de um grupo ácido carboxílico por um tetrazol ou uma porção fosfato. Os dados de 1H RMN coletados em dimetil sulfóxido deuterado usaram supressão de água no processamento de dados. Os espectros reportados são não corrigidos para os efeitos de supressão de água. Os prótons adjacentes à frequência de supressão de água de 3,35ppm exibem intensidade de sinal diminuída.

ABREVIAÇÕES

Ac	acetila
anid.	Anidroso
aq.	aquoso
aza-HOBt	7-aza-1-hidroxibenzotriazol
Bn	benzila
1-BOC-piperazina	piperazina-1-carboxilato de terc-butila
Bu	butila

CV	Volumes de Coluna
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIEA	di-isopropil etil amina (base de Hunig)
DIPEA	di-isopropil etil amina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
EA	acetato de etila
EDC	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida
Et	etila
h, horas ou hrs	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridínio
HCl	ácido hidroclórico
HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potássio
LC	cromatografia líquida
LCMS	cromatografia líquida-espectrometria de massa
M	molar
mM	milimolar
Me	metila
MHz	megahertz
mins	minuto(s)
M+1	(M+H)+
EM	espectrometria de massa
n ou N	normal
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sódio

NBS N-bromossuccinimida

nM nanomolar

NMP N-metilpirrolidinona

Ph fenila

PYBROP hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio

pré-catalisador RuPhos cloro(2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-isopropóxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paládio(II)

RT ou Ret time tempo de retenção

sat. saturado

t-BuOH butanol terciário

TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacéticoa

THF tetra-hidrofurano

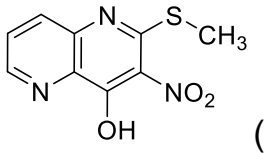
TLC cromatografia de camada fina

POCl3 oxicloreto de fósforo

2nd Gen Xphos CAS número 1310584-14-5

Intermediário 1

[00179] 2-(Metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridin-4-ol

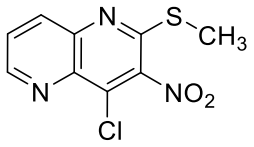


(I-1)

[00180] 3-aminopicolinato de etila (1,71 g, 10,29 mmols) e (2-nitroeteno-1,1-di-il) bis(metilsulfano) (1,75 g, 10,59 mmols) foram combinados sem solvente e fundidos juntos a 130 °C. Após 44 horas, a mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e agitada com dietil éter em excesso. Os sólidos laranja foram foram coletados em um filtro de papel (1,7 g, 68%). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,75 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

Intermediário 2

[00181] 4-cloro-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina

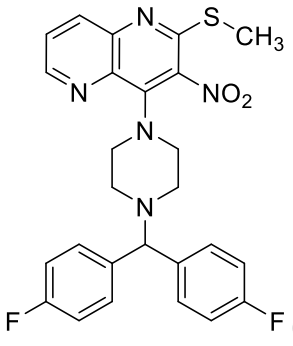


(I-2)

[00182] Em temperatura ambiente, 2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridin-4-ol (1,5 g, 6,32 mmols) e oxicloreto de fósforo (8,84 mL, 95 mmols) foram combinados e em seguida aquecidos com aquecimento a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e água foi adicionada lentamente. Os sólidos laranja foram coletados em filtro de papel e secados sob vácuo para fornecer Intermediário 2 (1 g, 62%). 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 9,06 (d, J=3,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H). Condições analíticas de LC/EM: coluna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 3,0 μm; Fase móvel A: 5:95 metanol:água com 0,1% de ácido trifluoroacético; Fase móvel B: 95:5 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,7 minutos, 256, 258 (M+H).

intermediário 3

[00183] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina



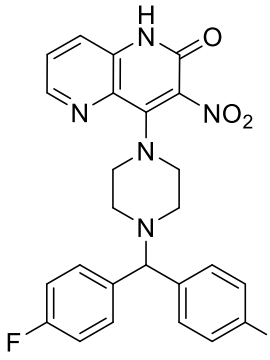
(I-3)

[00184] A uma solução de 4-cloro-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina (0,8 g, 3,13 mmols) em diclorometano (15,64 mL) foram adicionadas 1-

(bis(4-fluorofenil)metil) piperazina (0,992 g, 3,44 mmols) e trietilamina (0,436 mL, 3,13 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi determinada estar concluida por análise de LC/EM. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com acetato de etila e hexanos para fornecer (0,7 g, 44%) como um sólido amarelo. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,71 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 4H), 7,07-6,96 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,73-3,60 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 7H). Condições analíticas de LC/EM: coluna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 3,0 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 4,1 minutos, 508 (M+H).

intermediário 4

[00185] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



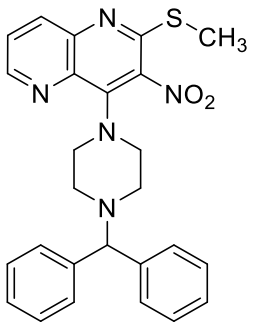
(I-4)

[00186] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina (0,69 g, 1,359 mmols) foi dissolvida em ácido acético (13,59 mL) para fornecer uma suspensão amarela. Peróxido de hidrogênio (0,166 mL, 1,631 mmols) e di-hidrato de tungstato de sódio (0,067 g, 0,204 mmols) foram adicionados sequencialmente e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O ácido acético foi

removido por evaporação giratória e o resíduo foi cromatografado em sílica-gel com 0 a 80% de acetato de etila em hexanos. Um sólido branco (400 mg, 62%) foi isolado. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,54-8,48 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,41 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 4H), 7,02 (t, J=8,7 Hz, 4H), 4,34 (s, 1H), 3,72 (br. s., 4H), 2,65 (d, J=4,4 Hz, 4H). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 3,0 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,3 minutos, 478 (M+H).

intermediário 5

[00187] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina



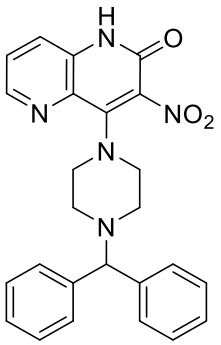
(I-5)

[00188] Em um frasco de base redonda, 4-cloro-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina (1 g, 3,91 mmols) e 1-benzidrilpiperazina (0,987 g, 3,91 mmols) foram dissolvidas em diclorometano (19,56 mL). Trietilamina (0,545 mL, 3,91 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/ME mostrou que a reação foi concluída. O solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com acetato de etila e hexanos para fornecer o composto do título (1,5 g, 3,2 mmols, 81% de produção) como um sólido amarelo. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,66 (dd, J=4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=8,4, 1,6 Hz,

1H), 7,52 (dd, J=8,5, 4,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,69-3,60 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 4H), 2,59 (s, 3H). Condições analíticas de LC/EM: coluna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 3,0 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,6 minutos, 472 (M+H).

Intermediário 6

[00189] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



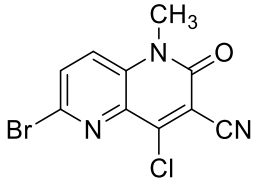
(I-6)

[00190] Em um frasco de base redonda, 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-2-(metiltio)-3-nitro-1,5-naftiridina (1,5 g, 3,18 mmols) foi dissolvida em ácido acético (31,8 mL) para fornecer uma suspensão amarela. Peróxido de hidrogênio (0,389 mL, 3,82 mmols) foi adicionado seguido por di-hidrato de tungstato de sódio (0,157 g, 0,477 mmols). A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida aquecida a 30 °C durante 72 horas. LC/EM mostrou um pico simples consistente com o produto desejado. Os componentes voláteis foram removidos sob vácuo elevado para fornecer o composto do título (1,4 g, 3,2 mmols, 78% de produção). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J=4,2 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,60 (dd, J=7,9, 4,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 4H), 7,32 (t, J=7,3 Hz, 4H), 7,25-7,17 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,51 (d, J=4,2 Hz, 4H), 2,58-2,52 (m, 4H ocultado por

DMSO residual). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: retenção de 0,5 minuto a 0% de B, 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min. Os resultados de LC/EM analítica foram consistentes com o composto do título: 3,5 minutos, 440(M-H), 442(M+H).

Intermediário 7

[00191] 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



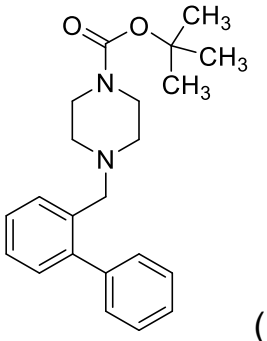
(I-7)

[00192] Em um frasco de base redonda de 500 mL carregado com 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (2,50 g, 8,93 mmols) em acetonitrila (89 mL) foi adicionado DIEA (9,4 mL, 53,8 mmols). A mistura de reação foi agitada durante alguns minutos. A mistura de reação tornar-se uma solução homogênea após a adição de DIEA. Oxicloreto de fósforo (3,3 mL, 35,4 mmols) foi adicionado à mistura de reação seguido pela adição de cloreto de benziltrietilamônio (2,68 g, 11,77 mmols). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente durante a noite para fornecer uma mistura heterogênea e amarronada escura. Os voláteis foram removidos em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. O resíduo de reação, solução de fosfato de potássio dibássica a 1,5 M e gelo foram adicionados e a mistura foi dividida em diclorometano e clorofórmio. A porção aquosa foi extraída com clorofórmio. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com fosfato de potássio dibássico, HCl a 1N, e em seguida uma mistura de

fosfato de potássio dibássico e salmoura. As porções orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente removido em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer um sólido marrom (~ 3,1g). O sólido foi redissolvido em clorofórmio/diclorometano e adsorvido em 9,8 g de sílica-gel. O material foi purificado por cromatografia em 83 g de suspensão de sílica-gel em 2% de acetato de etila em diclorometano e eluída com 2% de acetato de etila em diclorometano. As frações contendo o produto foram combinadas e o solvente removida sob vácuo para fornecer 1,922 g (72%) do composto do título. 1H RMN (clorofórmio-d) δ 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H). Condições analíticas de LC/EM: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Os resultados de LC/EM analítica foram consistentes com o composto do título: 1,3 minutos, 298, 300 (M+H).

Intermediário 8

[00193] 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



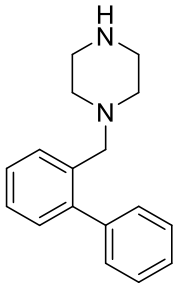
(I-8)

[00194] Brometo de 2-fenilbenzila (2,264 g, 9,16 mmols) foi dissolvido em DMF (70 mL). Em seguida, 1-BOC-piperazina (1,717 g, 9,22 mmols) foi adicionada seguida pela adição de carbonato de

potássio (1,272 g, 9,20 mmols). O vaso de reação foi tampado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite (21 horas). Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando um evaporador giratório. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (1x). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura e secados sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e o solvente foi removido do filtrado em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer Intermediário 8 como um óleo claro. LCMS: Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,24 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 353,3. 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 7,51 (dd, J=7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,21-7,28 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

intermediário 9

[00195] 1-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)piperazina, TFA



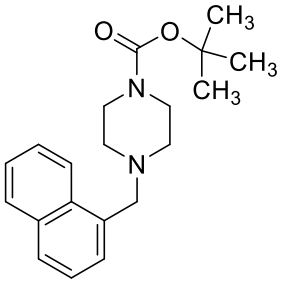
(I-9)

[00196] 4-([1,1’-bifenil]-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,219 g, 9,13 mmols) foi dissolvido em diclorometano (25 mL), em seguida TFA (50,0 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura

ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando um evaporador giratório. Tolueno foi adicionado ao produto de reação e os voláteis foram removidos em vácuo para auxiliar a remoção do excesso de TFA. A dissolução em tolueno e remoção dos voláteis foi repetida. Para converter o produto de óleo em um sólido, acetato de etila, hexanos, e dietil éter foram adicionados, fornecendo um precipitado incolor semissólido. Remoção de solventes e secagem do produto em vácuo em temperatura ambiente produziram o Intermediário 9 como um sólido incolor. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 0,92 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 253,2. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,65 (br. s., 2H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,34-7,51 (m, 7H), 7,20-7,32 (m, 1H), 3,67 (br. s., 2H), 3,08 (br. s., 4H), 2,52-2,71 (m, 4H).

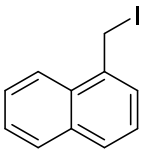
Intermediário 10

[00197] 4-(naftalen-1-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



(I-10)

Intermediário I-10A: 1-(iodometil)naftaleno



(I-10A)

[00198] 1-(clorometil)naftaleno (1,5 g, 8,49 mmols) foi dissolvido em

acetona (54 mL). Iodeto de sódio (1,52 g, 10,14 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 1,25 hrs. A mistura de reação foi resfriada e filtrada através de um tampão de celite. O solvente foi removido do filtrado usando um evaporador giratório. O produto de reação foi dissolvido em dietil éter e filtrada através de outro tampão de celite para remover os sais remanescentes. O solvente foi novamente removido em vácuo usando um evaporador giratório para produzir 2,25g de 1-(iodometil)naftaleno como um sólido âmbar. A pureza estimade RMN foi de 80-85%. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,16-8,13 (m, 1,0H), 7,99 (d, J=8,2 Hz, 1,0H), 7,91 (d, J=8,4 Hz, 1,0H), 7,74-7,71 (m, 1,2H), 7,70-7,66 (m, 1,2H), 7,56 (ddd, J=8,1, 6,9, 1,1 Hz, 1,1H), 7,42 (dd, J=8,1, 7,2 Hz, 1,0H), 5,13 (s, 2,0H).

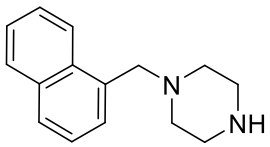
Intermediário 10:

[00199] 1-(iodometil)naftaleno (2,248 g, 8,39 mmols) foi dissolvido em DMF (70 mL) e 1-BOC-piperazina (1,586 g, 8,52 mmols). Carbonato de potássio (1,164 g, 8,42 mmols) foram adicionados. O vaso de reação foi tampado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido em vácuo usando um evaporador giratório e o resíduo de reação foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. O extrato orgânico foi lavado sequencialmente com uma mistura de água e salmoura, e em seguida salmoura apenas. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e o solvente removida em vácuo para fornecer um óleo laranja. O óleo laranja foi purificado usando uma coluna de cromatografia em sílica-gel eluindo com a 0% a 10% de gradiente de acetato de etila em diclorometano. As frações de produto purificadas foram combinadas para produzir 2,46 g de 4-(naftalen-1-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila como um óleo incolor. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm,

partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de retenção = 0,88 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 327,2. 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 8,28-8,35 (m, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,25-3,40 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

intermediário 11

[00200] 1-(naftalen-1-ilmetil)piperazina



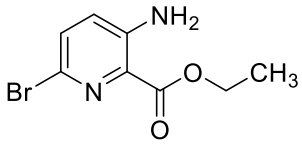
(I-11)

[00201] 4-(naftalen-1-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,41 g, 7,38 mmols) foi dissolvido em diclorometano (37 mL). Em seguida, TFA (37,0 mL) foi adicionado. O vaso de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. Tolueno (70 mL) foi adicionado à mistura de reação e os voláteis foram removidos em vácuo. Diclorometano e tolueno foram adicionados à mistura. Os voláteis foram removidos em vácuo para auxiliar na remoção de excesso de TFA. O produto foi obtido como um sólido de cor creme-bege. LCMS: Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de retenção = 0,68 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 227,1. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,73 (br. s.,

2H), 8,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87-8,06 (m, 2H), 7,39-7,69 (m, 4H), 4,26 (br. s., 2H), 3,17 (br. s., 4H), 2,91 (br. s., 3H).

intermediário 12

[00202] 3-amino-6-bromopicolinato de etila



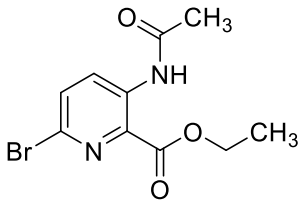
(I-12)

[00203] 3-aminopicolinato de etila (8,0 g, 48,1 mmols) foi suspenso em água (66 mL) em um frasco de base redonda de três gargalos de 250 mL equipado com um agitador mecânico, funil de adição e sonda de temperatura termopar. Ácido sulfúrico (1,7 mL, 31,9 mmols) e ácido acético (3,31 mL, 57,8 mmols) foram adicionados lentamente enquanto o frasco foi imerso em banho com água em temperatura ambiente para controlar a temperatura. À mistura de reação, uma solução de bromo (2,5 mL, 48,5 mmols) em ácido acético (17,5 mL, 306 mmols) foi adicionado durante 15 minutos em temperatura ambiente com agitação vigorosa enquanto mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de 23 ◦C. O banho de água removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A suspensão de reação foi filtrada e enxaguada com uma pequena quantidade de água, e em seguida secada em vácuo em temperatura ambiente para produzir 9,305 g de Intermediário 12 como um sólido amarelo. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 100% água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,94 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 245,0. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,88 (br. s.,

2H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H).

intermediário 13

[00204] 3-acetamido-6-bromopicolinato de etila

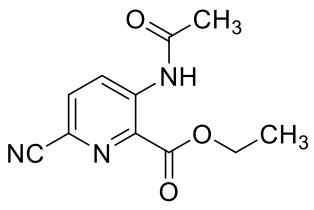


(I-13)

[00205] 3-amino-6-bromopicolinato de etila (1,31 g, 5,35 mmols) foi dissolvido em THF (6 mL) seguido pela adição de anidrido acético (1,6 mL, 16,96 mmols). A mistura de reação foi uma suspensão/solução parcial. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecidos até o refluxo. A mistura de reação tornou-se homogênea em 15 minutos. A mistura de reação foi refluxada durante 4 hrs. Os voláteis de reação foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório. Uma pequena quantidade de acetato de etila foi adicionada ao resíduo de reação e um sólido quase incolor foi filtrado e secado em vácuo para produzir 787 mg de Intermediário 13. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,98 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 287,0. 1H RMN (DMSO-d6) δ 10,40 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,33 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H). A remoção de solvente do filtrado forneceu um adicional de 695 mg de produto (87% puro).

intermediário 14

[00206] 3-acetamido-6-cianopicolinato de etila

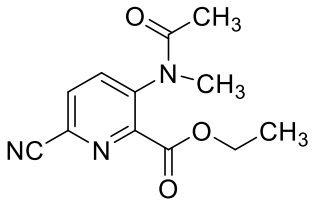


(I-14)

[00207] A um frasco de micro-ondas Biotage de 2,5 mL carregado com cianeto de cobre (I) (86 mg, 0,960 mmols) e 3-acetamido-6-bromopicolinato de etila (200mg, 0,697 mmols), N,N-dimetilformamida (3,5 mL). Uma barra de agitação magnética foi adicionada e o frasco foi tampado sob nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida para 200 ºC durante 8 minutos em um micro-ondas Biotage Initiator estabelecido para adsorção normal. A mistura de reação foi transferida para um frasco de base redonda e o solvente foi removido em vácuo usando uma combinação de bomba a vácuo/evaporador giratório. O resíduo marrom foi triturado com acetato de etila (25 mL) contendo DCM e a suspensão resultante filtrada através de um tampão de celite. O solvente foi removido do filtrado para fornecer o produto cru como 102 mg de sólido amarelo. O produto cru foi purificado em um sistema Biotage Isolera One usando um cartucho de sílica-gel de 4 g Isco RediSep usando um gradiente de 1% de acetato de etila para 10% de acetato de etila em diclorometano. As frações puras foram combinadas e o solvente removido em vácuo para fornecer 84 mg de produto puro como um sólido incolor. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,92 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 234,1. 1H RMN (DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 8,58 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,36 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H).

intermediário 15

[00208] 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila



(I-15)

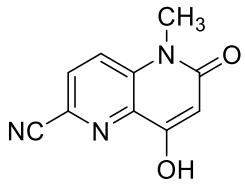
[00209] 3-acetamido-6-cianopicolinato de etila (20 mg, 0,086 mmols) foi dissolvido em DMF (0,85 mL). Em seguida, carbonato de césio (39,1 mg, 0,120 mmols) foi adicionado seguido pela adição de iodeto de metila (9 µL, 0,144 mmols). O vaso de reação foi tampado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com 2,8 mL de acetonitrila, e filtrada através de um filtro de seringa de 0,45 µm. Os voláteis foram removidos do filtrado, em seguida triturados com DCM/acetato de etila e filtrados novamente através de um filtro de seringa de 0,45 µm para remover salts. Os voláteis foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer o produto cru como um óleo âmbar. O óleo foi dissolvido em clorofórmio deuterado para RMN de próton. A RMN de próton exibiu caracteristícas de rotação restrita (rotâmeros): 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,65-8,01 (m, 2H), 4,32-4,56 (m, 2H), 3,43 (br. s., 1H), 3,22 (s, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 1,82 (s, 2H), 1,34-1,50 (m, 3H). Os espectros de 13C DEPT foram consistentes com N-metilação com sinal a 37 ppm.

[00210] A amostra de RMN foi recuperada removendo os voláteis em vácuo usando um evaporador giratório e a amostra dissolvida em uma mistura de 1 mL, 1:1 de DMF/acetonitrila. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0-30% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas

e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 17,9 mg, e sua pureza estimada por análise de LCMS foi de 99%. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados: Tempo de retenção = 1,11 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 248,0. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,01 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 248,0

intermediário 16

[00211] 8-Hidróxi-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



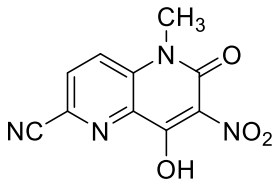
(I-16)

[00212] A um frasco de base redonda de 25 mL, bis(trimetilsilil)amida de potássio (KHMDS) (3,0 mL, 1,500 mmols) em 0,5 M em tolueno foi adicionado. O frasco foi colocado sob nitrogênio e resfriado para -78 ◦C. À solução de KHMDS foi adicionada uma solução de 6-ciano-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila (333 mg, 1,347 mmols) em THF (13,5 mL) por meio de cânula durante aproximadamente 23 minutos. Após 20

minutos a -78 °C, o banho de gelo seco foi removido e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 1,25 horas. Acetato de etila e água foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi transferida para um funil separatório e acetato de etila adicional foi adicionado. A mistura de reação foi suavemente agitada e em seguida dividida coletando a fase aquosa em um pequeno frasco Erlenmeyer. A fase aquosa (~20 mL) foi acidificada com 1,6 mL de ácido hidroclórico a 1N. Um precipitado amarelo fino foi filtrado e enxaguado com ~2 mL de água deionizada e secada em vácuo em temperatura ambiente produzindo 229 mg de Intermediário 16 como um sólido amarelo. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,68 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 202,1. 1H RMN (DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 8,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,54 (s, 3H).

intermediário 17

[00213] 8-Hidróxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



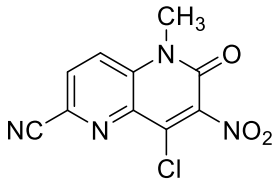
(I-17)

[00214] Em um frasconete de 2 dram contendo 8-hidróxi-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (227 mg, 1,128 mmols), adicionar ácido acético (2,8 mL), agitar e lentamente adicionar ácido nítrico (0,151 mL, 3,39 mmols). A mistura foi deixada agitar aproximadamente um minute, em seguida tampada e aquecida para 100

ºC durante 18 minutos. A mistura de reação tornou-se homogênea após aproximadamente 3 minutos a 100 ◦C. A mistura foi resfriada, em seguida colocada em um banho gelado e subsequentemente, o precipitado amarelo filtrado e enxaguado com 2 x 0,5 mL de etanol frio. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente para produzir 202 mg do composto do título como um sólido amarelo. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,67 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 247,1. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,30-8,38 (m, 1H), 8,19-8,28 (m, 1H), 3,59 (s, 3H).

intermediário 18

[00215] 8-Cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



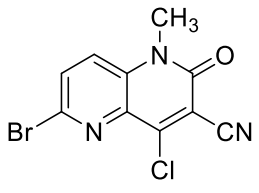
(I-18)

[00216] Em um frasconete de 2 dram contendo 8-hidróxi-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (192 mg, 0,780 mmols) uma barra de agitação magnética e acetonitrila (3,1 mL) foram adicionados. Em seguida, DIEA (0,272 mL, 1,560 mmols) foi adicionado à suspensão. A mistura de reação foi agitada durante 1 a 2 minutos até a mistura de reação tornar-se uma solução amarela homogênea. À mistura de reação foi adicionado oxicloreto de fósforo (0,131 mL, 1,404 mmols). O frasco foi tampado sob nitrogênio com ventilação a um borbulhador de óleo. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, em seguida cloreto de benziltrietilamônio

(200 mg, 0,878 mmols) foi adicionado à mistura de reação. O frasco foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e imerso em um banho de óleo (65 °C) e aquecido durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada e os voláteis de reação foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório. Um resíduo de reação foi dissolvido em acetato de etila, vertido em um béquer contendo gelo (~10 mL), e em seguida transferido para um funil separatório. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados e lavados sequencialmente com K2HPO4 a 1,5 M, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado, e o solvente removido em vácuo para fornecer um sólido cristalino amarronado de 204 mg. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,01min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 265,0 (ionização fraca). 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89-7,97 (m, 1H), 3,82 (s, 3H).

intermediário 19

[00217] 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(I-19)

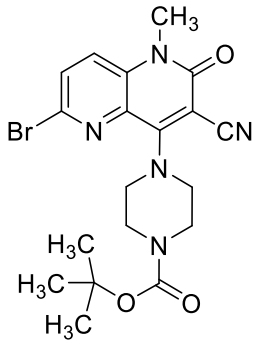
[00218] 6-Bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (2,50 g, 8,93 mmols) foi suspenso em acetonitrila (89 mL). Em seguida, DIEA (9,4 mL, 53,8 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante alguns minutos. Oxicloreto de fósforo (POCl3) (3,3 mL,

35,4 mmols) foi adicionado à mistura de reação seguido pela adição de cloreto de benziltrietilamônio (2,68 g, 11,77 mmols). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Os componentes voláteis da mistura de reação foram removidos em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório e bomba a vácuo. Gelo foi adicionado ao resíduo de reação, em seguida uma solução a 1,5 M de fosfato de dipotássio foi adicionada. Em seguida, diclorometano e clorofórmio foram adicionados. A mistura foi transferida para um funil separatório para mistura e a separação das fases aquosas e orgânicas. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio. Os extratos orgânicos foram combinados e sequencialmente lavados com fosfato de dipotássio a 1,5 M, ácido hidroclórico a 1 N e uma mistura de fosfato de dipotássio e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio, em seguida filtrado e os solventes do filtrado removidos em vácuo para fornecer um sólido marrom. O produto foi purificado usando cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 2% de acetato de etila em diclorometano. As frações puras por análise de TLC foram combinadas e o solvente removido em vácuo para fornecer 1,684 g do composto do título como um sólido amarelo. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,29 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 298,1. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

intermediário 20

[00219] 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-

4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila



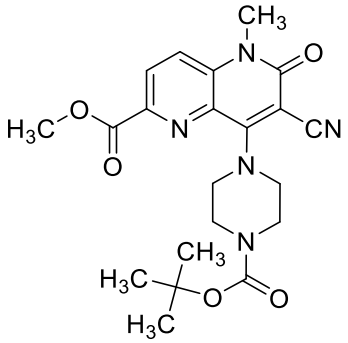
(I-20)

[00220] 6-Bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (545 mg, 1,826 mmols) foi dissolvido em DMF (18 mL). Em seguida, 1-BOC-piperazina (354 mg, 1,901 mmols) e carbonato de potássio (381 mg, 2,76 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após aproximadamente 1 hr, a mistura de reação ficou heterogênea e tornou-se uma suspensão. A suspensão foi agitada durante 5,5 horas. A análise de HPLC indicou que a reação foi 99% concluída. DMF (9 mL) foi adicionado à mistura de reação e a mistura foi agitada durante a noite. Em seguida, acetato de etila e 1,0M de fosfato de dipotássio (pH~4,5) foram adicionados. THF foi adicionado. A mistura foi colocada em um funil separatório e parte da fase aquosa drenada, a mistura resultante foi filtrada através de um funil Buchner e a massa filtrada resultante lavada com água deionizada. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente para fornecer 307 mg do composto do título como um sólido amarelo. Produto adicional foi recuperado do filtrado. Acetato de etila e THF foram adicionados ao filtrado para redissolver o material que se precipitou da redução de solvente em vácuo. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e os solventes removidos em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer um adicional de 492 mg de produto. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,94-8,00 (m, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, J=4,4 Hz, 4H), 3,54-3,62 (m, J=4,3 Hz, 4H), 3,52 (s, 3H),

1,44 (s, 9H).

intermediário 21

[00221] 8-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila



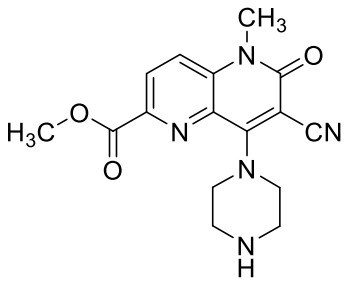
(I-21)

[00222] Um frasconete de dois ajustado com tampa de septo foi carregado com acetato de paládio (II) (1,502 mg, 6,69 µmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (7,42 mg, 0,013 mmols) e 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila (30mg, 0,067 mmols). Ao frasco foi adicionado DMF (1,1 mL) (aspergido com nitrogênio durante 30 min). O frasco foi evacuado e carregado novamente com monóxido de carbono de um balão (10x) através de uma agulha e valvula de 3 vias, em seguida metanol (0,46 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 60 ºC durante 1 hora. Em seguida, trietilamina (0,020 mL, 0,143 mmols) foi adicionada. O aquecimento da mistura de reação a 60 ◦C sob monóxido de carbono (1atm) continuou durante a noite. A mistura de reação foi resfriada e filtrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 20 a 60% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM

analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 428,11; Tempo de retenção: 1,65 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,13; Tempo de retenção: 1,69 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água podem ser afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,92 (m, J=4,8 Hz, 4H), 3,60-3,70 (m, J=3,7 Hz, 4H), 3,56 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Intermediário 22

[00223] 7-ciano-5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila, HCl



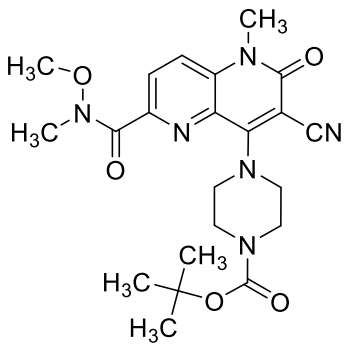
(I-22)

[00224] Em um frasconete de 2 dram contendo 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-

naftiridina-2-carboxilato de metila (109 mg, 0,255 mmols) foi adicionado dioxano (1,5 mL). A mistura foi aquecida para dissolver os sólidos. Em seguida, a mistura foi resfriada para provide a precipitation, seguido pela adição de 3 mL de HCl a 4 N em dioxano. O frasco foi tampado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,45 horas. O monitoramento da reação por HPLC indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi transferidapara um frasco de base redonda. Os voláteis foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório. O material foi secado em vácuo em temperatura ambiente para fornecer os 94 mg do produto como um sólido rosa. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 0,812 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 328,2. 1H RMN (DMSO-d6) δ 9,22-9,43 (m, 2H), 8,30 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,01-4,15 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,42 (br. s., 4H).

Intermediário 23

[00225] 4-(3-ciano-6-(metóxi(metil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



(I-23)

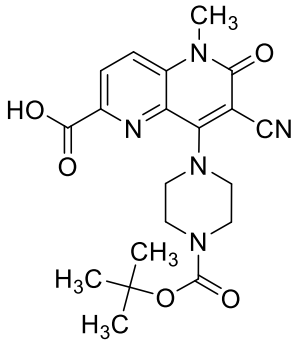
[00226] Um frasconete de dois dram ajustado com uma tampa de septo foi carregado com acetato de paládio (II) (1,5 mg, 6,68 µmol), 4,5-

bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,9 mg, 6,74 µmol), 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (30 mg, 0,067 mmols) e cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (10,2 mg, 0,105 mmols). DMF (1,0 mL) (borrifado com nitrogênio durante 30 min) foi adicionado e o frasco foi evacuado e carregado novamente com monóxido de carbono de balão (10x) através de agulha e válvula de 3 vias. Em seguida, trietilamina (30 µl, 0,215 mmols) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida em um banho de óleo (60 ◦C) e agitada sob 1 atm de monóxido de carbono (pressão de balão) durante18 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 20 a 60% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 457,12; Tempo de retenção: 1,48 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1

mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 457,15; Tempo de retenção: 1,59 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas nesta avaliação. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,08 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,79-3,88 (m, J=4,8 Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,53-3,59 (m, 6H), 3,31 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

intermediário 24

[00227] ácido 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxílico



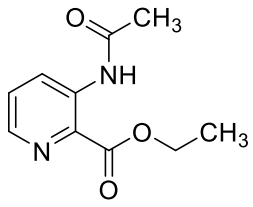
(I-24)

[00228] O Intermediário 24 foi isolado como um subproduto da reação para o produto acima, 4-(3-ciano-6-(metóxi(metil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 20-60% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com

0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; RT: 1,5; Aduzidos observados: [M+Na]; Massas observadas: 436,05. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água são afetadas e não corrigidas. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,87 (br s, 4H), 3,62 (br s, 2H), 3,54 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

intermediário 25

[00229] 3-acetamidopicolinato de etila

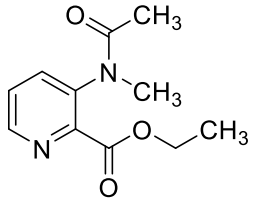


(I-25)

[00230] 3-aminopicolinato de etila (5,0 g, 30,1 mmols) foi dissolvido em THF (35 mL) com aquecimento. Em seguida, anidrido acético (13 mL, 138 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecidos até o refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada e os voláteis foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório. O produto incolor foi secado em vácuo em temperatura ambiente para produzir 8,228g do composto do título. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,85 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 209,1. 1H RMN (DMSO-d6) δ 10,35 (br. s., 1H), 8,33-8,40 (m, 2H), 7,59 (dd, J=8,4, 4,5 Hz, 1H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Intermediário 26

[00231] 3-(N-metilacetamido)picolinato de etila

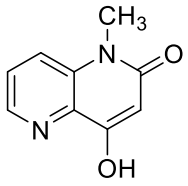


(I-26)

[00232] 3-acetamidopicolinato de etila (1,0 g, 4,80 mmols) foi dissolvido em DMF (48,0 mL). Carbonato de césio (2,191 g, 6,72 mmols) foi adicionado, seguido pela adição de iodeto de metila (0,480 mL, 7,68 mmols). O frasconete de reação foi tampado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,25 horas. Os voláteis foram removidos em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, em seguida salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e o solvente foi removido em vácuo usando um evaporador giratório. O composto do título foi obtido como um sólido marrom claro (891 mg). LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,80 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 223,1. 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 8,47-8,70 (m, 1H), 7,66-7,88 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 1H), 4,24-4,41 (m, 2H), 3,04-3,38 (m, 3H), 1,69 (s, 2H), 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3H).

intermediário 27

[00233] 4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

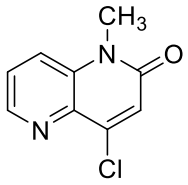


(I-27)

[00234] Em um frasco de base redonda de 100 mL, uma solução de KHMDS (4,1 mL, 4,10 mmols) em THF (1,0 M) foi colocada sob nitrogênio e resfriada para -78 ◦C. Em seguida, uma solução de 3-(N-metilacetamido)picolinato de etila (805 mg, 3,62 mmols) em THF (36,5 mL) foi adicionada durante 26 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78 ºC durante one hora. O frasco foi removido do banho com felo seco. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente com agitação durante 1,5 horas. Acetato de etila e 30 mL de água deionizada foram adicionados à mistura de reação, que foi em seguida transferida para um funil separatório e suavemente agitada. A fase aquosa foi dividida em um frasco Erlenmeyer, acidificada pela adição de ácido hidroclórico a 1 N (4,1 mL, 4,10 mmols), e agitada em temperatura ambiente. Um precipitado formou-se e foi filtrado usando um funil Buchner. O pH do filtrado foi medido por uma faixa indicadora de pH e constatado ser de aproximadamente 4. O precipitado incolor foi secado em vácuo em temperatura ambiente para produzir 531 mg do composto do título como um sólido incolor. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,56 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 177,0. 1H RMN (DMSO-d6) δ 10,97 (br. s., 1H), 8,51 (dd, J=4,3, 1,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,5, 1,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 4,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,53 (s, 3H).

intermediário 28

[00235] 4-cloro-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

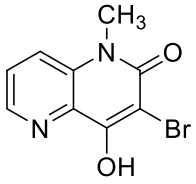


(I-28)

[00236] Uma suspensão foi preparada contendo 4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,568 mmols) em acetonitrila (2,8 mL). Oxicloreto de fósforo (0,423 mL, 4,54 mmols) foi adicionado à suspensão. O vaso de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecido a 80 ºC durante 4 horas. A mistura de reação foi resfriada e analisada por HPLC. Mais oxicloreto de fósforo (0,2 mL, 2,146 mmols) foi adicionado à mistura de reação e o vaso de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecido para 80 ºC durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada, e os voláteis removidos em vácuo usando um evaporador giratório. Um resíduo de reação foi dividido entre acetato de etila e K2HPO4 aquoso a 1,5 M. A fase aquosa (pH ~7, faixa indicadora de pH) foi tornada mais básica pela adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado e em seguida extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido em vácuo para produzir 138 mg de product. LCMS: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2mm x 50, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,69 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 194,9. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,64 (dd, J=4,4, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (dd, J=8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,63 (s, 3H).

intermediário 29

[00237] 3-bromo-4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

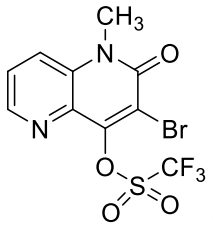


(I-29)

[00238] 4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 2,84 mmols) foi dissolvido em DMF (8 mL), seguido pela adição de NBS (535 mg, 3,01 mmols). O vaso de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido em vácuo usando um evaporador giratório e 8 mL de água deionizada foi adicionado o produto de reação cru. A suspensão foi girada e ultrassonicada (pulso de 5 a 10 seg), em seguida filtrada através de um funil Buchner, e enxaguada com água deionizada (8 a 10 mL em três porções). O produto incolor foi secado em vácuo para fornecer 681 mg do composto do título como um sólido incolor. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Resultados: Tempo de retenção = 0,64 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 254,9. 1H RMN (DMSO-d6) δ 11,86 (br. s., 1H), 8,57 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 4,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

intermediário 30

[00239] trifluorometanossulfonato de 3-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-ila

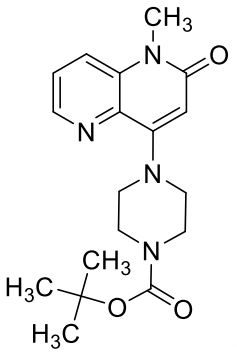


(I-30)

[00240] 3-bromo-4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,784 mmols) foi dissolvida em acetonitrila (5 mL) com DIEA (0,548 mL, 3,14 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e resfriada para 0 ◦C. Anidrido tríflico (0,265 mL, 1,568 mmols) em acetonitrila (2 mL) foi adicionado lentamente com uma seringa (gota a gota) à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada a 0 ºC durante 30 minutos, em seguida aquecida para temperatura ambiente durante 40 minutos, e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os voláteis foram removidos da mistura de reação usando um evaporador giratório e a mistura de reação crua foi dividida entre acetato de etila e fosfato de dipotássio a 1,5 M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos combinados e sequencialmente lavados com fosfato de dipotássio a 1,5 M e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, em seguida filtrado, e os voláteis removidos do filtrado usando um evaporador giratório para fornecer o produto cru como um sólido amorfo marrom. O produto cru foi estimado por LCMS ser de aproximadamente 78% puro por UV a 220 nm. O produto cru foi usado sem outra purificação. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 μL. Resultados: Tempo de retenção = 1,01 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 386,9.

intermediário 31

[00241] 4-(1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



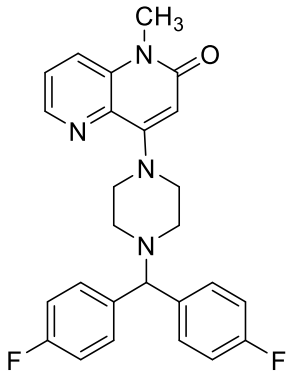
(I-31)

[00242] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-cloro-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (15mg, 0,077 mmols) em DMF (0,7 mL). Em seguida, 1-BOC-piperazina (27,7 mg, 0,149 mmols) foi adicionado e dissolvido com stirring, seguido pela adição de carbonato de potássio (19,2 mg, 0,139 mmols). O vaso de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 85 ºC durante 16,5 hrs. Análise de LCMS da mistura de reação indicou 45% de conversão no produto. A mistura de reação foi novamente colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecida para 85 ºC durante 71 horas. A mistura de reação foi diluída com 1 mL de acetonitrila e filtrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 25-65% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10

mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 99,1%; RT: 1,61; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 345,18). Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 99,2%; RT: 1,48; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 345,18). As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,49 (dd, J=4,2, 1,3 Hz, 1H), 7,86-8,04 (m, 1H), 7,61 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,53 (s, 4H), 1,42 (s, 9H).

intermediário 32

[00243] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(I-32)

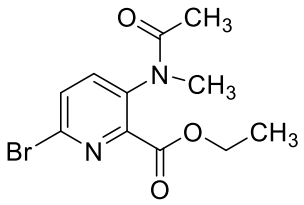
[00244] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-cloro-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (12,3mg, 0,063 mmols) em DMF (632 µl). Em seguida, 1-(4,4'-difluorobenzidril) piperazina (22,9 mg, 0,079 mmols) e carbonato de potássio (18,7 mg, 0,135 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e

aquecida a 80 ºC durante 18 horas. A análise de HPLC indicou conversão noproduto aproximada de 50%. À mistura de reação foi adicionado carbonato de potássio (8,2 mg, 0,059 mmols). A mistura de reação foi tampada sob nitrogênio e aquecida a 85 ºC durante 19 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 21,1 mg, e sua pureza estimada por análise de LCMS foi de 100%. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção

de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,42 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 447,1. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 2,25 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 447,1. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,42 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 5,98 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,51 (s, 2H).

Intermediário 33

[00245] 6-bromo-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila



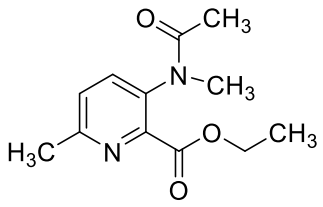
(I-33)

[00246] Uma solução foi preparada dissolvendo 3-acetamido-6-bromopicolinato de etila (5 g, 17,41 mmols) em DMF (100 mL). Em seguida, carbonato de césio (8,15 g, 25,01 mmols) e iodeto de metila (1,75 mL, 28,0 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e 40 minutos. O solvente foi removido em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. Acetato de etila e DCM foram adicionados ao resíduo de reação junto com clorofórmio e tolueno. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite para remover os sais. Os solventes foram novamente removidos em vácuo usando um evaporador giratório. Um resíduo de

reação foi novamente dissolvido em clorofórmio e tolueno e filtrado através de um leito de celite para remover traços insolúveis ainda presentes. A remoção de solventes em vácuo produziu 5,35 g do produto como um óleo laranja. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,07 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 301,1. RMN de próton mostra características de rotação restrita (rotâmeros); 1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ 7,72 (d, J=8,4 Hz, 0,8H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 0,2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 0,8H), 7,45 (d, J=8,4 Hz, 0,2H), 4,50-4,36 (m, 2,0H), 3,37 (s, 0,6H), 3,19 (s, 2,4H), 2,24 (s, 0,6H), 1,82 (s, 2,5H), 1,43-1,36 (m, 3,1H).

intermediário 34

[00247] 6-metil-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila



(I-34)

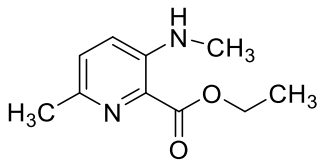
[00248] 6-bromo-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila (3,01 g, 10,00 mmols) foi dissolvido em THF (100 mL). A solução foi borrifada com nitrogênio durante 20 min, seguido pela adição de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (235 mg, 0,203 mmols). O headspace da reação foi estimulado com nitrogênio e dimetilzinco (12 mL, 12,00 mmols) foi adicionado por meio de seringa. A mistura de reação foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio a 70 ºC durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada e transferida para um frasco Erlenmeyer de 500 mL contendo uma barra de agitação magnética. Acetato de etila

foi adicionado e uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionado lentamente com agitação. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, em seguida lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado do extrato orgânico e o solvente removido em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer 2,23 g de produto como um óleo amarelo. O produto cru foi purificado em um cartucho de sílica-gel de 80 g Isco Redi-sep eluindo com um gradiente de 20% a 50% de acetato de etila em diclorometano. As frações contendo produto por análise de TLC foram combinados e o solvente removido em vácuo para fornecer 1,937 g do composto do título como um óleo amarelo claro. A pureza de HPLC deste produto foi de aproximadamente 92% por UV a 220 nm. Uma amostra analiticamente pura foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 5 a 45% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 237,17; Tempo de retenção: 1,05 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5

acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 237,18; Tempo de retenção: 1,01 min. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (d, J=8,1 Hz, 0,8H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 0,2H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 0,8H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 0,2H), 4,31 (q, J=7,1 Hz, 1,6H), 4,24 (q, J=7,1 Hz, 0,4H), 3,29 (s, 0,6H), 3,04 (s, 2,4H), 2,55 (s, 2,4H), 2,12 (s, 0,6H), 1,66 (s, 2,4H), 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3,0H).

intermediário 35

[00249] 6-metil-3-(metilamino)picolinato de etila



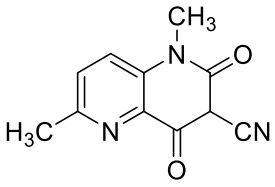
(I-35)

[00250] A uma solução de 6-metil-3-(N-metilacetamido)picolinato de etila (1 g, 3,68 mmols) em etanol (20 mL) foi adicionado HCl (1,841 mL, 22,09 mmols). A mistura de reação foi agitada a 80 ºC durante 6 h. Os solventes foram removidos sob vácuo, o resíduo obtido foi dissolvido em água (10 mL), tornado básico com NaHCO3 a 10% (20 mL) e extraída com DCM (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO3 a 10% (20 mL), água (20 mL), e salmoura (20 mL). A porção orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer o produto cru (0,8 g). O produto cru foi purificado por cromatografia em em uma coluna de sílica-gel de 12 g com 40% de acetato de etila em éter de petróleo para isolar o produto desejado (0,5 g, 2,55 mmols, 69,2 % de produção). 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 7,38 (br s, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,32 (q, J=7,1 Hz, 2H), 2,87 (d, J=5,2 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,1 Hz, 3H).

intermediário 36

[00251] 1,6-Dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-

carbonitrila

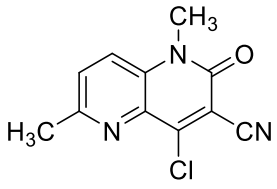


(I-36)

[00252] A uma solução de 6-metil-3-(metilamino)picolinato de etila (3,0 g, 15,45 mmols), ácido 2-cianoacético (1,445 g, 16,99 mmols) e PYBROP (7,20 g, 15,45 mmols) em diclorometano (77 mL) foi adicionada trietilamina (5,40 mL, 30,9 mmols). A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura de reação foi lavada com solução de NaHCO3 aquoso saturado (30 mL) seguido por salmoura (30 mL), e a camada orgânica foi secada (sulfato de sódio), filtrada, e evaporada para obter o produto cru. O produto cru foi dissolvido em uma quantidade mínima de diclorometano e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel. A coluna de cromatografia foi pré-condicionada com 1%TEA/5%EA/94%Hexanos 94:5:1 (v/v) hexano/acetato de etila e 1% TEA, e o composto puro foi eluído após um gradiente em etapas de 20 a 100% de acetato de etila/hexano/1% de TEA e em seguida 0 a 20% (v/v) de metanol em diclorometano com 1% de TEA. As frações puras do produto foram combinadas, concentradas em um evaporador giratório, e secadas sob vácuo elevado para obter um sólido amarelo claro (6 g). O sólido foi redissolvido em DCM e lavado por NaOH a 1 N. Após agitar, sólido branco precipitous-se da mistura. O sólido foi filtrado da mistura e secado sob vácuo para fornecer 1,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (3,1 g, 14,40 mmols, 93 % de produção). LCMS: Método S1; RT 1,027, M+1 216. 1H RMN (500 MHz, metanóis-d4) δ 7,87-7,73 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

intermediário 37

[00253] 4-Cloro-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

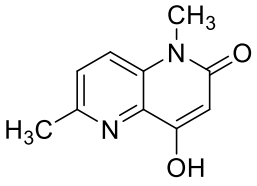


(I-37)

[00254] Uma suspensão de 4-hidróxi-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (600 mg, 2,79 mmols) foi dissolvida em POCl3 (2,86 mL, 30,7 mmols). A mistura de reação foi agitada a 120 ºC durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e vertida em solução gelada de NaOH a 1 N (20 mL). O sólido separado foi filtrado e lavado com éter e secado sob vácuo durante a noite para fornecer 4-cloro-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (400 mg, 1,712 mmols, 61,4 % de produção). LCMS: Método S1; RT 1,274, M+1 262. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,25-8,04 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

intermediário 38

[00255] 4-hidróxi-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



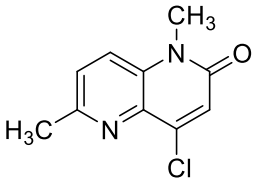
(I-38)

[00256] A uma solução de THF a 1,0 M de NaHMDS (9 mL, 9,00 mmols) a -78 ◦C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de 6-metil-3-(N-metilacetamido) picolinato de etila (1,825 g, 7,51 mmols) em THF (60 mL) gota a gota por meio de cânula durante 50 minutos com agitação magnética. A mistura de reação foi agitada a -78 ºC durante mais 70 minutos, em seguida o banho frio foi removido, e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente durante 30 minutos. Acetato de etila foi adicionado à mistura de reação seguido por 45 mL de água deionizada. A mistura foi transferida para um funil separatório, agitada e a camada aquosa dividida para um frasco Erlenmeyer. A camada aquosa foi acidificada com agitação pela adição

de ácido hidroclórico a 1,0 N (9,0 mL, 9,00 mmols). A solução aquosa foi agitada durante diversos minutos para permitir a precipitação do produto como um sólido laranja da mistura aquosa com um pH medido ser 4 por faixa de pH. O produto laranja foi filtrado usando um funil Buchner enxaguando com uma quantidade muito pequena de água deionizada. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente para fornecer 840 mg do composto do título como um sólido laranja. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0 % de B a 100 % de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,12 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 191,2. 1H RMN (DMSO-d6) δ 10,67 (br. s., 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

intermediário 39

[00257] 4-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



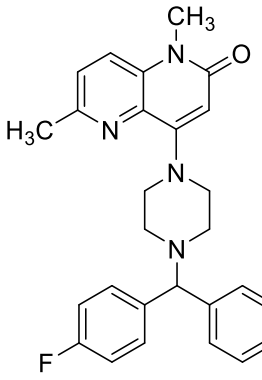
(I-39)

[00258] Em um frasconete de pressão de 2 dram com uma tampa de pressão 4-hidróxi-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (54,5 mg, 0,287 mmols) foi suspensa em acetonitrila (1,3 mL). Em seguida, POCl3 (0,3 mL, 3,22 mmols) e uma barra de agitação magnética foram adicionados. O frasco foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi aquecida a 80 ºC durante 3 horas. A análise de reação por LCMS indicou aproximadamente 40% de conversão. A mistura de reação foi aquecida sob nitrogênio a 80 ºC durante mais 2 horas. A reação foi extinta pela adição de gelo e em seguida acetato de etila. A

mistura foi transferida para um funil separatório, mais acetato de etila foi adicionado, e lavado com fosfato de dipotássio a 1,5M. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados sequencialmente com uma pequena quantidade de fosfato de dipotássio a 1,5 M e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, em seguida, o agente de secagem foi filtrado, e o solvente foi removido do filtrado em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer 51 mg do composto do título como um sólido bege. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção =0. 99 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 209,3. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,64 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

intermediário 40

[00259] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(I-40)

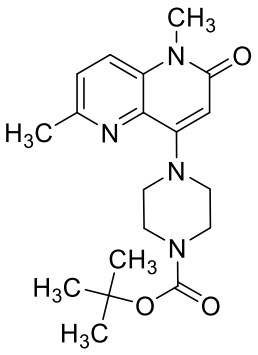
[00260] Em um frasconete de pressão de 20 mL carregado com pré-catalisador RuPhos de 2ª geração (27,9 mg, 0,036 mmols), 4-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,719 mmols), 1-(4,4'-difluorobenzidril)piperazina (249 mg, 0,863 mmols), e carbonato de

césio (703 mg, 2,157 mmols), 7,1 mL de solvente (DMA/t-BuOH; 1:4) foram adicionados. O frasconete de reação foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e imerso em um banho de óleo a 70 ◦C. A temperatura do banho foi elevada para 90 ◦C. A mistura de reação foi aquecida a 90 ºC durante 18 horas. Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. Clorofórmio e diclorometano foram adicionados à mistura de reação e a mistura foi aquecida com mistura por vórtice antes de ser filtrada através de um filtro de autofrasconete de 0,45 µm Whatman com um tampão de pré-carga de celite. A remoção de solvente do filtrado forneceu o produto cru como um óleo laranja. O produto cru foi purificado usando cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 15% de acetato de etila em diclorometano. As frações puras como analisadas por TLC foram combinadas e o solvente removido em vácuo usando um evaporador giratório forneceu 290 mg de produto como um óleo laranja. A remoção de solvente em vácuo forneceu o produto (217 mg) como uma espuma amarela clara. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,18 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 461,3. LCMS; Coluna: Phenomenex Luna C18, 2 mm x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 4 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de

retenção = 3,61 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 461,2. 1H RMN (Clorofórmio-d) δ 7,56 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 4H), 6,16 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (br. s., 4H), 2,63 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,57 (s, 3H).

intermediário 41

[00261] 4-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



(I-41)

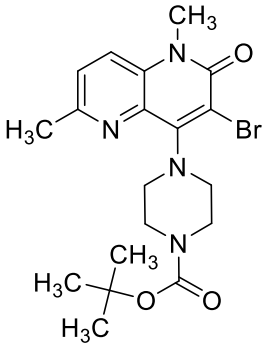
[00262] Em um frasconete de 30 mL carregado com pré-catalisador RuPhos de 2ª geração (46,5 mg, 0,060 mmols), 1-BOC-piperazina (268 mg, 1,438 mmols) e 4-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (250 mg, 1,198 mmols), foram adicionados carbonato de césio (1171 mg, 3,59 mmols) e uma barra de agitação magnética. À mistura de reação foi adicionado 12 mL de mistura de 4/1 de terc-butanol/dimetil acetamida. O frasco foi tampado sob uma atmosfera de nitrogênio e imerso em um banho de óleo (75 ◦C). A temperatura do banho foi aumentada para 90 ◦C. A mistura de reação foi aquecida a 90 ºC durante 19 horas. A mistura de reação foi resfriada e filtrada através de um tampão de celite para remover os sais e enxaguada com diclorometano. Os voláteis foram removidos do filtrado em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer o produto cru como um óleo laranja. A mistura de reação crua foi submetida à cromatografia em sílica-gel eluindo com 70% de acetato de etila em diclorometano. As frações do produto foram combinados com base na análise de TLC e o solvente foi removido em vácuo usando

um evaporador giratório para fornecer 304 mg como um sólido laranja. A análise de LCMS do produto cromatografado indicou 70% de pureza. Uma amostra analítica pura foi preparada por outra purificação usando LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 0 a 65% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,69 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 359,2. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,68 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 359,2. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água são afetadas e não corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,48-3,57 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). O restante da mistura de produto foi submetido à bromação e purificado naquele

estágio.

intermediário 42

[00263] 4-(3-bromo-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



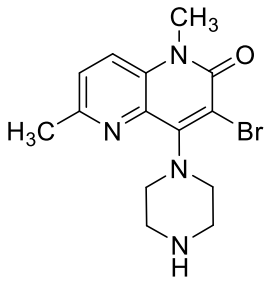
(I-42)

[00264] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (575 mg, 1,364 mmols) em DMF (12 mL). A mistura de reação foi resfriada para 0 ◦C sob uma atmosfera de nitrogênio, NBS (270 mg, 1,517 mmols) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC durante 2 horas. Uma pequena quantidade de solução de bicarbonato de sódio saturado foi adicionadz à mistura de reação e a mistura foi agitada durante diversos minutos antes dos solventes/voláteis serem removidos usando combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. Um resíduo de reação foi dividido entre acetato de etila e fosfato de dipotássio a 1,5 M. O extrato orgânico foi sequencialmente lavado com solução de fosfato de dipotássio a 1,5 M e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado, e o solvente foi removido do filtrado usando um evaporador giratório. O produto cru foi purificado em coluna de sílica-gel eluindo com 15% de acetato de etila em diclorometano. As frações do produto puras por análise de TLC foram combinadas e os solventes foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório fornecendo 611 mg do composto do título como um sólido amarelo claro. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com

0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,44 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 437,2. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,57 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 4H), 3,60 (br s, 4H), 2,62 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Intermediário 43

[00265] 3-bromo-1,6-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, TFA



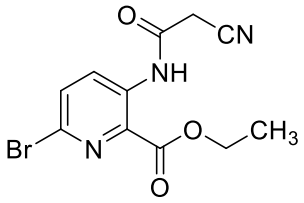
(I-43)

[00266] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(3-bromo-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (572 mg, 1,308 mmols)<autotext key="18FD3A0C" name="[Reactants]" index="1" field="Reactants" type="field" length="120" /> em diclorometano (6 mL) e em seguida adicionando TFA (6,00 mL)<autotext key="18FD3A0D" name="[Solvents]" index="2" field="Solvents" type="field" length="13" />. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. Os voláteis foram removidos usando um evaporador giratório. O produto de reação foi redissolvido em DCM e os voláteis foram removidos em vácuo diversas vezes para remover o excesso de TFA. O produto (1,086 g) foi obtido como um óleo laranja tendo uma massa indicando 4,4 equivalentes de TFA. LCMS; Coluna: Phenomenex Luna C18, 2 mm x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel

A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 4 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de retenção = 1,88 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 337,0

intermediário 44

[00267] 6-bromo-3-(2-cianoacetamido)picolinato de etila



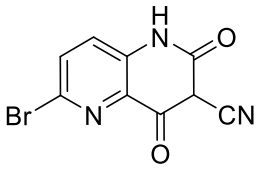
(I-44)

[00268] Em um frasco de base redonda de 25 mL carregado com 3-amino-6-bromopicolinato de etila (1,0g, 4,08 mmols) e ácido cianoacético (0,417 g, 4,90 mmols), DCM (14 mL) e N,N-dimetilanilina (0,622 mL, 5,30 mmols) foram adicionados. O frasco foi tampado e resfriado para 0 ◦C, em seguida EDC (1,172 g, 6,11 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 0 ºC durante 10 minutos, em seguida aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A mistura de reação foi transferida para um funil separatório, diluída com diclorometano, e lavada sequencialmente com ácido hidroclórico a 1,0 N (3x) e salmoura (1x). O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e o solvente foi removido do filtrado usando um evaporador giratório para fornecer 1,177 g do composto do título as um sólido bege. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Resultados: Tempo de retenção = 0,95 min.; Aduzidos observados:

[M+H]; Massas observadas: 312,0. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,67 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,34 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3H).

intermediário 45

[00269] 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



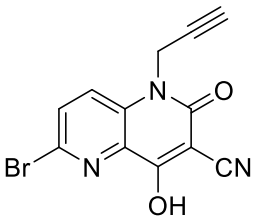
(I-45)

[00270] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-3-(2-cianoacetamido) picolinato de etila (1,091g, 3,50 mmols) em tetra-hidrofurano anidroso (35,0 mL). A solução de reação ficou levemente heterogênea. À solução de reação em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de KHMDS (3,7 mL, 3,70 mmols) em THF (1,0 M). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. Em seguida, KHMDS (0,2 mL, 0,200 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante diversos minutos. Ácido hidroclórico (4,2 mL, 4,20 mmols) foi adicionado para resultar em um pH na faixa de 7-8 de faixas de pH, seguido pela adição de 2 mL de HCl a 1N. A mistura foi girada e os voláteis foram removidos em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. O material cru sólido foi suspenso em 20 mL de água deionizada e resfriado em um banho gelado antes de filtrar o precipitado usando um funil Buchner. O material foi enxaguado com água fria que lentamente percolou através da massa filtrada. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente. A RMN de próton em DMSO-d6 foi consistente com o produto, porém mostrou a presença de cloreto de amônio. O material foi ressuspenso em 20 mL de ácido hidroclórico a 1 N e filtrado através de um funil Buchner. A massa filtrada foi enxaguada com ácido hidroclórico a 1 N e água. O produto foi secado

para fornecer 773 mg do composto do título como um sólido bege claro. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 0,62 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 266,0. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (br. s., 1H), 7,84 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Intermediário 46

[00271] 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



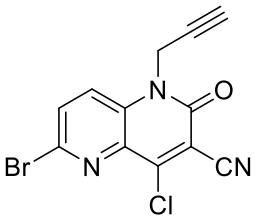
(I-46)

[00272] Uma solução, preparada dissolvendo 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (704 mg, 2,65 mmols) em DMF (24 mL), foi resfriada para 0 ◦C sob uma atmosfera de nitrogênio. Hidreto de sódio (60% de peso em óleo mineral) (270 mg, 6,75 mmols) foi adicionado como uma adição. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada durante 10 minutos, em seguida removida do banho de gelo, e deixada aquecer para temperatura ambiente durante 35 minutos. Brometo de propargila (80% em tolueno) (0,737 mL, 6,62 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. ácido acético (0,8 mL, 13,97 mmols) foi adicionado e os voláteis foram removidos da mistura de reação usando um evaporador giratório. O produto de reação cru foi secada em vácuo durante aproximadamente 2 horas em temperatura

ambiente para fornecer um resíduo oleoso marrom. Ao resíduo de reação crua, 12 mL de ácido hidroclórico a 1 N foram adicionados, e a mistura foi girada e brevemente ultrassonicado. A mistura foi resfriada em uma banho gelado, em seguida o produto foi filtrado usando um funil Buchner e enxaguado com 12 mL de ácido hidroclórico a 1 N. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente forneceu 879 mg do composto do título como um sólido estanho. A RMN de próton foi consistente com o produto desejado. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1mm x 50mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 0,91 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 304,0. LCMS; Coluna: Phenomenex Luna C18, 2 mm x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 4 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 5 µL. Tempo de retenção = 1,48 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 303,8. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,94-8,02 (m, 2H), 5,00 (d, J=2,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J=2,4 Hz, 1H).

Intermediário 47

[00273] 6-bromo-4-cloro-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



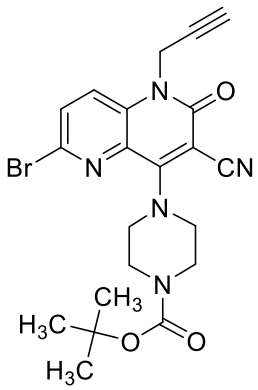
(I-47)

[00274] Uma suspensão foi preparada adicionando 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (874 mg, 2,87 mmols) à acetonitrila (29 mL). Em seguida, DIEA (3,1 mL, 17,75 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante alguns minutos para garantir a dissolução. Oxicloreto de fósforo (POCl3) (1,1 mL, 11,80 mmols) e cloreto de benziltrietilamônio (790 mg, 3,47 mmols) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi tampada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 19 horas. Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando um evaporador giratório. Gelo foi adicionado ao resíduo de reação, em seguida diclorometano, e a mistura transferida para um funil separatório. Uma solução aquosa de fosfato de dipotássio a 1,5 M foi adicionado, as fases foram separadas, e o extrato orgânico foi lavado com fosfato de dipotássio a 1,5 M. As lavagens aquosas foram combinadas e extraídas com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram sequencialmente lavados com 1,5 M fosfato de dipotássio e salmoura. O extrato orgânico foi secado sobre sulfato de sódio, e o agente de secagem filtrado. Os voláteis foram removidos do filtrado em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer um sólido marrom pegajoso. O produto cru foi purificado usando cromatografia em sílica-gel de fase normal eluindo a mistura com diclorometano. As frações de produto puro por TLC foram combinadas e o solvente removido em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer 652 mg do composto do título com um sólido amarelo claro. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase

móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,30 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 321,95. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,76-7,89 (m, 2H), 5,08 (d, J=2,5 Hz, 2H), 2,39 (t, J=2,5 Hz, 1H).

Intermediário 48

[00275] 4-(6-bromo-3-ciano-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



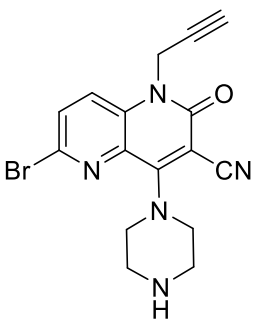
(I-48)

[00276] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-4-cloro-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (502mg, 1,556 mmols) em DMF (15 mL). Em seguida, 1-BOC-piperazina (296 mg, 1,588 mmols) foi adicionado seguido pela adição de carbonato de potássio (323 mg, 2,335 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2 horas. DMF foi removido em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório e bomba a vácuo. Um resíduo de reação foi dividida entre acetato de etila e água. THF foi adicionado para melhorar a solubilidade. Uma solução aquosa de fosfato de dipotássio a 1,5 M foi adicionado para melhor realizar a separação de fase. O extrato orgânico foi lavado sequencialmente com 1,5 M fosfato de dipotássio e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e filtrada. O solvente foi

removido em vácuo usando um evaporador giratório. O produto foi secado em vácuo em temperatura ambiente para fornecer o composto do título como um sólido amarelo esverdeado. LCMS; Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2 mm x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 3,10 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 471,9. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,64-7,77 (m, 2H), 5,01 (d, J=2,4 Hz, 2H), 3,93 (br. s., 4H), 3,6.

Intermediário 49

[00277] 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



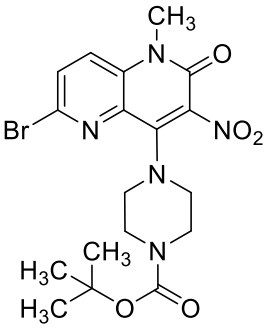
(I-49)

[00278] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(6-bromo-3-ciano-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila e tetra-hidrofurano (25 mg, 0,052 mmols) em DCM (260 µl). Em seguida, TFA (260 µl) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando um evaporador giratório. A mistura de reação crua foi dissolvida em DMF/acetonitrila. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase

móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 10 a 50% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 371,98; Tempo de retenção: 1,09 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 371,97; Tempo de retenção: 1,04 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,85-8,05 (m, 2H), 4,99 (d, J=2,6 Hz, 2H), 3,73-3,84 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H).

Intermediário 50

[00279] 4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila



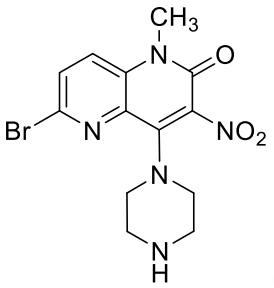
(I-50)

[00280] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,063 mmols) foram adicionados piperazina-1-carboxilato de terc-butila (11,70 mg, 0,063 mmols) e DIPEA (0,033 mL, 0,188 mmols). A mistura de reação foi aquecida a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40-80% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em

seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 468,0; Tempo de retenção: 2,1 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 468,0; Tempo de retenção: 2,1 minutos. O composto do título (11,7 mg) foi isolado em 39,7% de produção.

Intermediário 51

[00281] 6-bromo-1-metil-3-nitro-4-(piperazin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



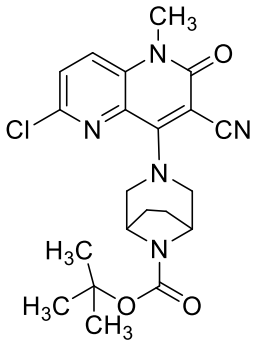
(I-51)

[00282] A uma solução de diclorometano (2 mL) de 4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (10,43 mg, 0,022 mmols) foi adicionado ácido trifluoroacético (1,716 µl, 0,022 mmols) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 5 a 40% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato

de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 367,9; Tempo de retenção: 1,0 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 367,9; Tempo de retenção: 0,9 minutos. O composto do título (5,2 mg) foi isolado em 64,2% de produção.

Intermediário 52

[00283] 3-(6-cloro-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butila



(I-52)

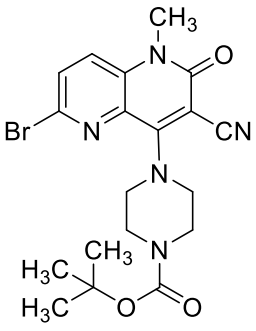
[00284] 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butila (137 mg, 0,645 mmols) foi adicionado a uma solução de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (164 mg, 0,645 mmols) e trietilamina (0,270 mL, 1,936 mmols) em DMF (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou a conversão no produto com a massa observada correspondendo àquela do produto menos uma porção t-

butila. A mistura de reação crua foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e em seguida adsorvida em síliga-gel e submetida à cromatografia rápida usando 100% de acetato de etila como eluente e sílica-gel como a fase estacionária. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas em vácuo para fornecer 200 mg de um sólido amarelo. Condições analíticas de LC/EM: Volume de injeção 1:8; 3 µL, % de Partida de B; 2, % Final de B; 98, Tempo de gradiente; 1,5 min, Taxa de fluxo; 0,8 mL / min, Comprimento de onda; 220 nm, Par de solvente; Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A; 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B; 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna; Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura de forno; 40]; RT: 0,794 min. (M+H-boc)+; 329. Pureza estimada ser de 77%. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,25 (br. s., 2H), 4,12 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 4H), 2,22 (d, J=7,6 Hz, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Em seguida, 10 mg de este material foram purificados por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 35-75% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC

BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; 2,04 minutos; [M+Na]; 452,06 Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; 2,14 minutos; [M+Na]; 452,05.

Intermediário 53

[00285] 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila



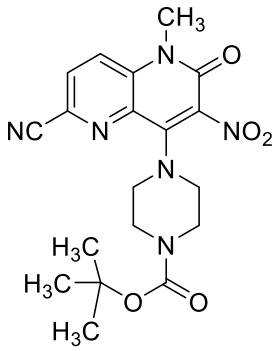
(I-53)

[00286] Piperazina-1-carboxilato de terc-butila (62,4 mg, 0,335 mmols) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (100 mg, 0,335 mmols) e trietilamina (0,047 mL, 0,335 mmols) em DMF (5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. DMF foi em seguida removida sob vácuo. O resíduo dissolvido em diclorometano e a solução resultante foi lavada successivamente com água (1x) e em seguida salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto como um sólido amarelo/laranja (125 mg, 79%). Condições analíticas de LC/EM: Volume de injeção; 3 µL, % de Partida de B; 2, % Final de B;98, Tempo de gradiente; 1,5 min, Taxa de fluxo; 0,8 mL / min, Comprimento de onda;

220 nm, Par de solvente; Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A; 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B; 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna; Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura de forno; 40. LC/EM resultados; 1,207 min. (M-tBu)+; 391,85. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05-7,85 (m, 2H), 3,81 (br. s., 4H), 3,67-3,44 (m, 7H), 1,45 (s, 9H).

Intermediário 55

[00287] 4-(6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila



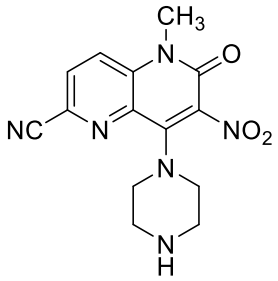
(I-55)

[00288] A uma solução de DMF (3 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (270 mg, 1,020 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,535 mL, 3,06 mmols) seguida pela adição de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (209 mg, 1,122 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 hrs. LC/EM indicou que a reação foi concluída. O solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por eluindo com 1:1 hexanos: acetato de etila de uma coluna de 40 g de sílica-gel. As frações contendo o composto do título foram combinados para fornecer a sólido amarelo (320 mg, 76 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min;

Detecção: UV a 220 nm. Os resultados de LC/EM analítica foram consistentes com o composto do título: 1,8 minutos, 475 (M+H), 473 (M-H).

Intermediário 56

[00289] 5-metil-7-nitro-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila

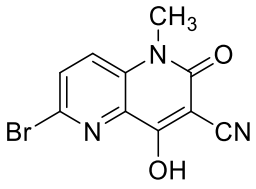


(I-56)

[00290] A uma solução de diclorometano (4 mL) de 4-(6-ciano-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (320 mg, 0,772 mmols) foi adicionado TFA (0,059 mL, 0,772 mmols) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 hrs. A análise de LC/EM mostrou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo para fornecer um sólido amarelo (240 mg, 73% de produção) que foi usado sem outra purificação. Condições analíticas de LC/EM: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Os resultados de LC/EM analítica foram consistentes com o composto do título: 1,0 minutos, 315 (M+H).

Intermediário 57

[00291] 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

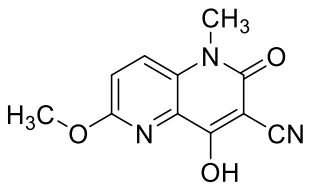


(I-57)

[00292] A uma solução de 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (250 mg, 0,940 mmols) em DMF (5 mL), 60% de hidreto de sódio (113 mg, 2,82 mmols) em óleo mineral foram adicionados em porções. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Iodometano (0,176 mL, 2,82 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM mostrou material de partida não reagido. Um equivalente de hidreto de sódio e iodometano foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi em seguida extinta por adição de água. A mistura de reação foi acidificada com solução de ácido hidroclórico a 1 N para pH~3. Um sólido off-white foi coletado como produto final (163 mg, 61,9 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Os resultados de LC/EM analítica foram consistentes com o composto do título: 1,9 minutos, 280, 282 (M+H).

Intermediário 58

[00293] 6-metóxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

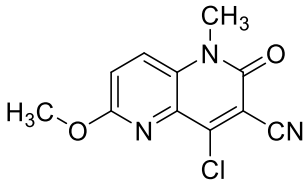


(I-58)

[00294] Em uma solução de DMF (1 mL), 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (100 mg, 0,357 mmols) foi combinada com metóxido de sódio (0,5 N in metanol) (2,142 mL, 1,071 mmols) e a mistura foi aquecida a 85 °C em reator de micro-ondas durante 5 horas, em seguida a 100 °C durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O sólido produto (40 mg, 50% de produção) foi coletado por filtragem.

Intermediário 59

[00295] 4-cloro-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

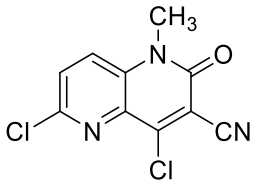


(I-59)

[00296] A uma solução de acetonitrila (1,5 mL) contendo 6-metóxi-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (70 mg, 0,245 mmols) foi adicionado DIPEA (0,427 mL, 2,447 mmols) seguido pela adição de oxicloreto de fósforo (0,160 mL, 1,713 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que um novo pico foi formado consistente com a reação completa. Os componentes voláteis foram removidos sob vácuo. O resíduo foi redissolvido em acetato de etila e lavado com água e salmoura e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo para fornecer um sólido amarelo claro (40 mg, 74% de produção).

Intermediário 60

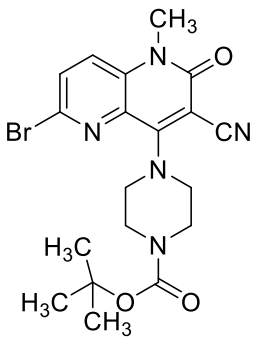
[00297] 4,6-Dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila


(I-60)

[00298] Uma solução a 4 M de HCl (20 mL, 80 mmols) em dioxano foi adicionada à 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (1 g, 3,35 mmols). A mistura de reação foi aquecida em um tubo selado a 85 ºC durante 4 dias. A mistura de reação foi concentrada e triturada com metanol. O sólido foi coletado por filtragem para fornecer o sal de cloridrato do composto do título como um sólido amarelo (810 mg, 83 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,9 min, 253,9 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,80-7,76 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 3,77 (s, 3H).

Intermediário 61

[00299] 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila

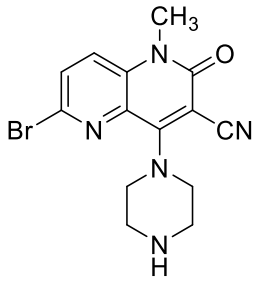

(I-61)

[00300] A uma solução de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (1,2 g, 4,02 mmols) em DMF (10 mL), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (0,824 g, 4,42 mmols) e trietilamina (1,681 mL, 12,06 mmols) foram adicionados. A reação foi

extinta pela adição de solução de HCl a 1N. Um sólido de cor amarela separado da solução e foi coletado por filtragem para fornecer o composto do título (1,775 g, 98 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 4,0 min, 448,0 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,67 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,93 (br s, 4H), 3,79-3,69 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Intermediário 62

[00301] 6-Bromo-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



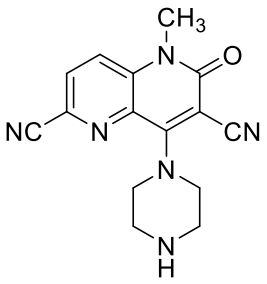
(I-62)

[00302] Ácido trifluoroacético (3 mL, 38,9 mmols) foi adicionado a uma solução de terc-butila 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de (700 mg, 1,561 mmols) em diclorometano (5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, após as quais ela foi concentrada sob vácuo para fornecer o sal de bis-TFA do composto do título como um sólido amarronado (858 mg, 1,489 mmols, 95 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção

de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,7 min, 348,0 (MH+). 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,27-4,07 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 4H).

Intermediário 63

[00303] 5-Metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



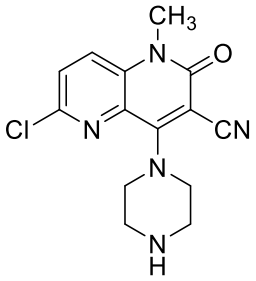
(I-63)

[00304] 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (100 mg, 0,223 mmols), zinco (2,92 mg, 0,045 mmols), cianeto de zinco (15,72 mg, 0,134 mmols), e complexo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloreto (18,22 mg, 0,022 mmols) foram adicionados a um frasconete selado. O vaso foi sequencialmente evacuado e estimulado com nitrogênio três vezes. NMP (2 mL) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 75 ºC durante 1 hora. Metanol foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada e o filtrado purificado por HPLC preparativa de fase reversa usando metanol-H2O-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e em seguida concentradas em vácuo durante a noite para fornecer um sólido de cor amarelo claro. Este material foi dissolvido em diclorometano (3 mL), e TFA (3 mL, 38,9 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e foi em seguida evaporada sob pressão reduzida para fornecer o sal de bis-TFA do composto do título como um sólido avermelhado (53 mg, 45,5 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel

A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,8 min, 295,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (d, J=8,8 Hz, 1H),8,13 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,08-2,92 (m, 4H).

intermediário 64

[00305] 6-Cloro-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



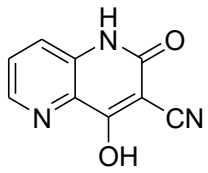
(I-64)

[00306] A uma solução de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (115 mg, 0,453 mmols) em DMF (2 mL), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (84 mg, 0,453 mmols) e trietilamina (0,189 mL, 1,358 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinta pela adição de água. Um sólido bege separado da solução e foi coletado por filtragem. Este material foi em seguida dissolvido em diclorometano (5 mL) e uma solução a 2 M de HCl em éter (2,263 mL, 4,53 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, e em seguida concentrada em vácuo para fornecer o sal de cloridrato tribásico do composto do título como um sólido de cor bege (133 mg, 71,1 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente:

0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,8 min, 304,0 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (br. s., 2H), 8,13 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,10 a 3,89 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,36 (br. s., 4H).

intermediário 65

[00307] 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



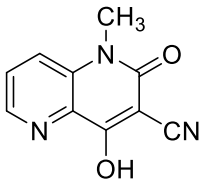
(I-65)

[00308] Ácido 2-cianoacético foi convertido no cloreto de ácido relacionado por tratamento de uma solução de ácido 2-cianoacético (1,388 g, 16,32 mmols) em diclorometano (10 mL) contendo algumas gotas de DMF com uma mistura de cloreto de oxalila a 2 M em diclorometano (10,83 mL, 21,66 mmols). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi em seguida concentrada e o resíduo submetido a vácuo durante a noite. Este material foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e adicionado gota a gota a uma solução de 3-aminopicolinato de etila (1,5 g, 9,03 mmols) em diclorometano (10 mL) contendo DIPEA (6,31 mL, 36,1 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante o final de semana e em seguida extinta pela adição de água. A mistura resultante foi extraída com diclorometano. A camada aquosa foi em seguida acidificada com solução de HCl a 1N para pH~2, na qual um precipitado formou-se que foi coletado por filtragem para fornecer o sal de cloridrato do composto do título como um sólido de cor marrom (689 mg, 40,8 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4

minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 0,44 min, 188,1 (MH+). 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br s, 1H), 8,51 (dd, J=4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=8,6, 4,9 Hz, 1H).

intermediário 66

[00309] 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

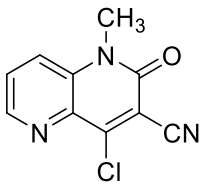


(I-66)

[00310] Hidreto de sódio (60%, 278 mg, 6,95 mmols) em óleo mineral foi adicionado em porções a uma solução de 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (650 mg, 3,47 mmols) em DMF (8 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Iodometano (0,651 mL, 10,42 mmols) foi em seguida adicionado, e agitação foi continuada durante a noite. A reação foi em seguida extinta pela adição de água. O pH da mistura foi ajustado para o ~3 pela adição gota a gota de solução de HCl a 1N. O sólido separado da mistura e foi coletado por filtragem para fornecer o sal de cloridrato do composto do título como um pó sólido (403 mg, 57,7 %).

intermediário 67

[00311] 4-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



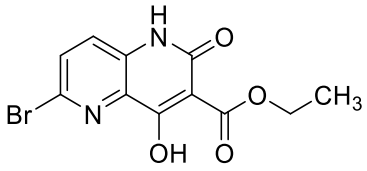
(I-67)

[00312] Em um tubo selado, 1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (250 mg, 1,243 mmols) e oxicloreto de fósforo

(2 mL, 21,46 mmols) foram aquecidos a 95 ºC durante 5 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, o resíduo vertido em água gelado, e em seguida neutralizado pela adição de NaHCO3 sólido. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre MgSO4, e filtradas. Os filtrados foram concentrados em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido de cor marrom (105 mg, 38,5 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,3 min, 220,0 (MH+). 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,80 (dd, J=4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

intermediário 71

[00313] 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila



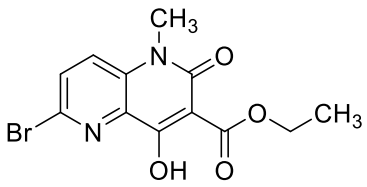
(I-71)

[00314] A uma solução de 3-amino-6-bromopicolinato de etila (500 mg, 2,040 mmols) e DIPEA (1,069 mL, 6,12 mmols) em diclorometano (10 mL), 3-cloro-3-oxopropanoato de etila (0,313 mL, 2,448 mmols) foi adicionado gota a gota em 0 ◦C. A mistura de reação foi em seguida aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Em seguida, 21 % em peso de etóxido de sódio (0,914 mL, 2,448 mmols) em etanol foram adicionados gota a gota e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi em seguida extinta pela adição de água. A mistura de reação foi acidificada

para pH~4 usando solução de HCl a 1N. O material sólido separado da solução e foi coletado por filtragem para fornecer o composto do título como um sólido de cor marrom (400 mg, 62,6 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,5 min, 312,9 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J=7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Intermediário 72

[00315] 6-bromo-4-hidróxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila



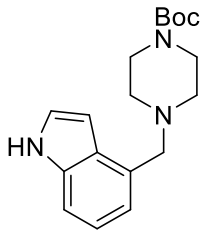
(I-72)

[00316] A uma solução de 6-bromo-4-hidróxi-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila (400 mg, 1,278 mmols) em DMF (5 mL), 60% hidreto de sódio (128 mg, 3,19 mmols) em óleo mineral foi adicionado in portions. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, após os quais iodometano (0,200 mL, 3,19 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 1 hora. A reação foi extinta pela adição de água. A mistura de reação foi acidificada para pH~3 pela adição de solução de HCl a 1N para o pH~3. A solução foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO4), e concentradas em vácuo para fornecer um óleo laranja. O material foi purificado usando HPLC preparativa de fase reversa usando CH3OH-

H2O-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas, neutralizadas com solução de NaHCO3 saturado e concentradas sob pressão reduzida para remover acetonitrila. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO4) e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (190 mg, 45,5 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. LC/EM resultados:: 3,1 min, 326,8 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,54 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,49 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Intermediário 73

[00317] 4-((1H-indol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



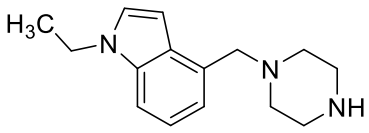
(I-73)

[00318] 1H-indole-4-carbaldeído (1,5 g, 10,33 mmols) foi adicionado a uma solução de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,89 g, 15,50 mmols) em DMF (10 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, e cianoboro-hidreto de sódio (1,948 g, 31,0 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 7 dias. Água foi em seguida adicionada e o material sólido separado que foi coletado por filtragem. O produto cru foi fracionado usando cromatografia rápida em sílica-gel usando 35% de acetato de etila em hexanos como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto do título

como um sólido branco (405 mg, 12,43 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: coluna Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,9 min, 316 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,23 (br. s., 1H), 7,35 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,76 (br. s., 1H), 3,83 (s, 2H), 3,51-3,40 (m, 4H), 2,53-2,40 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Intermediário 74

[00319] 1-Etil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol bis(2,2,2-trifluoroacetato)



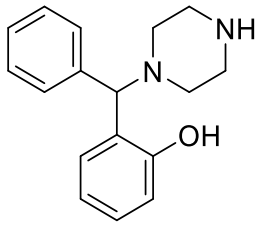
(I-74)

[00320] Hidreto de sódio (0,061 g, 1,522 mmols, 60 % em óleo mineral) foi adicionado em porções a uma solução de 4-((1H-indol-4-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (0,4 g, 1,268 mmols) em DMF (5 mL) a 0 ◦C. A mistura de reação foi em seguida aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 30 min. Iodeto de etila (0,205 mL, 2,54 mmols) foi em seguida adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min antes de ser extinta pela adição de água. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL). Os extratos foram combinados, secados (MgSO4), filtrados e concentrados em vácuo para fornecer um óleo de cor laranja. O material foi fracionada usando HPLC preparativa usando acetonitrila-água-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom escuro viscoso. Este material foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e

TFA (1 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 hr, ela foi em seguida concentrada sob vácuo para fornecer óleo púrpura escuro. Este material foi fracionado por HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrila-água-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas em vácuo para o composto do título como um óleo de cor púrpura, viscoso (373 mg, 62,4 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,9 min, 244 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 6,74 (d, J=2,7 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,29 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,68-3,43 (m, 8H), 1,45 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Intermediário 75

[00321] 2-(fenil(piperazin-1-il)metil)fenol



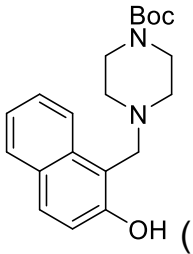
(I-75)

[00322] Em um frasco de base redonda, ácido fenilborônico (1,309 g, 10,74 mmols), salicilaldeído (1,311 g, 10,74 mmols) e piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2 g, 10,74 mmols) foram dissolvidos em DMF (12 mL). A mistura de reação foi aquecida a 120 ◦C em um banho de óleo durante o final de semana. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com água e salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada (MgSO4), filtrada e concentrada em vácuo para um óleo amarelo viscoso. Este óleo foi

submetido à cromatografia rápida usando sílica-gel e 20% de acetato de etila em hexanos como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas sob vácuo para fornecer o derivado protegido como um óleo amarelo. Este material foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e TFA (5 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 dias e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Esta mistura foi lavada com solução de NaHCO3 saturado e a camada orgânica foi secada sobre MgSO4, filtrada e evaporada até a secura sob vácuo. O resíduo resultante foi triturado com 25% de acetato de etila em hexanos, e um sólido foi coletado por filtragem para fornecer o composto do título como um pó off-white (0,506 g, 17,56 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,5 min, 267,3 (M-H-). 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,55-7,43 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,08 (td, J=7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,86-6,66 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,28 (t, J=5,3 Hz, 4H), 2,84-2,61 (m, 4H).

Intermediário 78

[00323] 4-((2-hidroxinaftalen-1-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



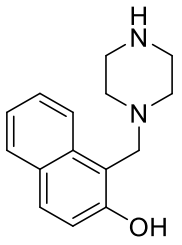
(I-78)

[00324] 2-Hidróxi-1-naftaldeído (600 mg, 3,48 mmols) foi adicionado a uma solução de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (779 mg, 4,18

mmols) em DMF (10 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (657 mg, 10,45 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 days. A reação foi extinta pela adição de água. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO4), filtradas e concentradas em vácuo para fornecer um óleo laranja. Este material foi fracionado usando HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrila-água-TFA como eluente. As frações homogêneas foram coletadas, neutralizadas com solução de NaHCO3 saturada e em seguida concentrada sob pressão reduzida para remover acetonitrila. Um sólido bege separado e foi coletado por filtragem, que sob secagem forneceu o composto do título como um pó (498 mg, 41,7 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18 column, 50x2, partículas de 3 µm Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água. acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,6 min, 343,2 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,96 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,82-7,62 (m, 2H), 7,45 (td, J=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 a 3,43 (m, 4H), 2,63 (t, J=5,0 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H).

Intermediário 79

[00325] 1-(Piperazin-1-ilmetil)naftalen-2-ol bis(2,2,2-trifluoroacetato)



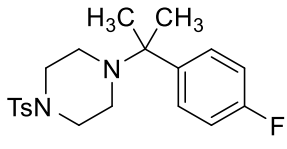
2. CF_3CO_2H (I-79)

[00326] TFA (2 mL, 26,0 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-

((2-hidroxinaftalen-1-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (494 mg, 1,443 mmols) em diclorometano (3 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e foi em seguida concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido da cor púrpura (670 mg, 99 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,1 min, 243,0 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 4H).

Intermediário 80

[00327] 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)-4-tosilpiperazina



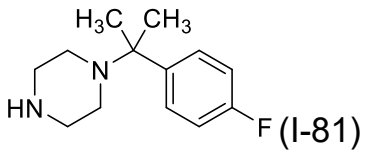
(I-80)

[00328] Uma mistura de cloridrato de 2-(4-fluorofenil)propan-2-amina (0,5 g, 2,64 mmols), N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbenzenossulfonamida (0,820 g, 2,77 mmols) e DIPEA (1,381 mL, 7,91 mmols) foi aquecida sob radiação de micro-ondas a 125 ºC durante 20 h. Água foi adicionada e a mistura extraída usando diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. O óleo foi triturado com 25% de acetato de etila em hexanos e um sólido off-white separada que foi coletada por filtragem para fornecer o composto do título (505 mg, 50,9 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM;

Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,7 min, 377,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,61 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,40 (dd, J=8,6, 5,9 Hz, 2H), 7,07 (t, J=8,8 Hz, 2H), 2,83 (br s, 4H), 2,44 (s, 7H), 1,25 (s, 6H).

Intermediário 81

[00329] 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piperazina



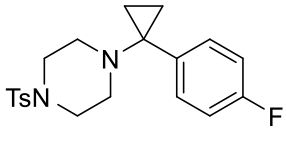
(I-81)

[00330] Uma solução de brometo de hidrogênio (6 mL, 33,1 mmols, 33 % em peso) em ácido acético foi adicionada a uma mistura de 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)-4-tosilpiperazina (495 mg, 1,315 mmols) e ácido 4-hidroxibenzoico (545 mg, 3,94 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante o final de semana. Água foi em seguida lentamente adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 2 h. um precipitado branco formou-se, o qual foi coletado por filtragem. O precipitado foi lavado sequencialmente com água fria e em seguida tolueno. O filtrado aquoso e lavagens foram em seguida resfriados em um banho gelado e basificados com péletes de NaOH para pH>10. Esta mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL) e os extratos combinados lavados com salmoura, secados (MgSO4), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido off-white (195 mg, 66,7 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a

100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,8 min, 223,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,51 (dd, J=8,6, 5,6 Hz, 2H), 6,99 (t, J=8,7 Hz, 2H), 2,96-2,73 (m, 4H), 2,52-2,36 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

Intermediário 82

[00331] 1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)-4-tosylpiperazina

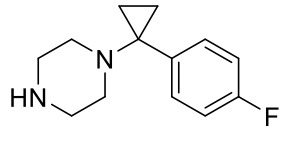


(I-82)

[00332] Intermediário 82 foi preparado de acordo com o procedimento geral usado para sintetizar 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piperazina, porém usando cloridrato de 1-(4-fluorofenil) ciclopropan-1-amina (0,5 g, 2,66 mmols). O composto do título foi sintetizado como um sólido de cor amarela (651 mg, 65,2 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,6 min, 375,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,31 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20 (dd, J=8,4, 5,5 Hz, 2H), 7,01 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,15-2,78 (m, 4H), 2,58 (br m, 4H), 2,44 (s, 3H), 0,90 a 0,72 (m, 4H).

Intermediário 83

[00333] 1-(1-(4-fluorofenil)ciclopropil)piperazina



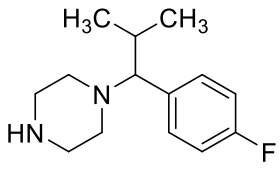
(I-83)

[00334] O Intermediário 83 foi preparado de acordo com o procedimento geral usado para sintetizar 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-

il)piperazina, porém usando 1-(1-(4-fluorofenil) ciclopropil)-4-tosilpiperazina (600 mg, 1,602 mmols) para fornecer como um sólido de cor marrom (235 mg, 66,6 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 1,8 min, 221,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,34 (br s, 2H), 7,06 (br d, J=2,0 Hz, 2H), 3,01-2,13 (m, 8H), 1,20 a 0,37 (m, 4H).

Intermediário 84

[00335] 1-(1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)piperazina bis(2,2,2-trifluoroacetato)



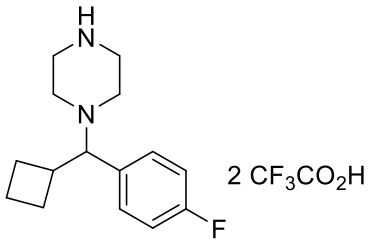
(I-84)

[00336] Cloreto de titânio (IV) (1,0 N em diclorometano) (1,956 mL, 1,956 mmols) foi adicionado a uma solução de 1-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ona (250 mg, 1,504 mmols) em THF (4 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. piperazina-1-carboxilato de terc-butila (336 mg, 1,805 mmols) em THF (4 mL) foi adicionado. A mistura de reação mudou da cor verde para amarela. A mistura de reação foi agitada durante 1 h e em seguida cianoboro-hidreto de sódio (123 mg, 1,956 mmols) foi adicionado e agitação foi continuada durante mais 3 dias. Ácido acético foi adicionado para terminar a reação. Acetato de etila foi adicionado a dilute a mistura. A solução resultante foi lavada com salmoura e a camada orgânica foi separada, secada (MgSO4), filtrada e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo viscoso. O produto cru foi dissolve em

diclorometano (4 mL) e TFA (2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante a noite antes de ser concentrada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi fracionado usando HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrila-água-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas em vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco (103 mg, 14,74 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,3 min, 237,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,28 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,19-7,01 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 5H), 2,78-2,60 (br m, 4H), 2,36 (dt, J=9,5, 6,6 Hz, 1H), 1,07 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,76 (d, J=6,6 Hz, 3H).

Intermediário 85

[00337] 1-(ciclobutil(4-fluorofenil)metil)piperazina bis(2,2,2-trifluoroacetate)



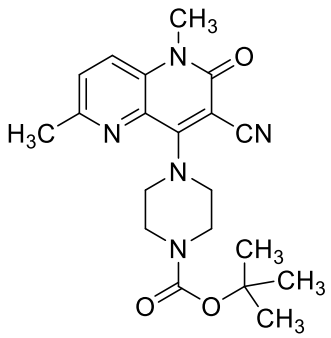
(I-85)

[00338] Intermediário 85 foi preparado de acordo com o procedimento geral para sintetizar 1-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)piperazina, porém usando ciclobutil(4-fluorofenil) metanona (300 mg, 1,683 mmols). O composto do título foi sintetizado como um sólido de cor branca (40,2 mg, 5,01 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Phenomenex LUNA C18, 50x2, partículas de 3 µm; Fase móvel

A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,3 min, 249,1 (M+H)+. 1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7,48 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,20 (t, J=8,6 Hz, 2H), 4,22 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,41-3,28 (m, 2H), 3,27-3,11 (m, 3H), 2,55-2,29 (m, 1H), 2,16 (quin, J=9.8 Hz, 1H), 2,06-1,88 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,60 a 1,46 (m, 1H).

Intermediário 86

[00339] 4-(3-ciano-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

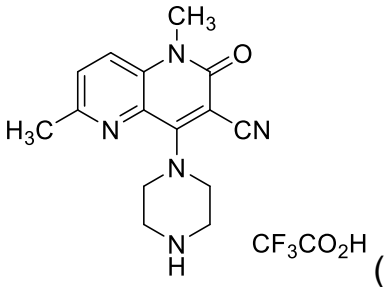


(I-86)

[00340] O Intermediário 86 foi preparado pelos métodos gerais descritos para Intermediários 55 e 61. LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente = Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 1,170 min. (M+H)+ = 384,05

Intermediário 87

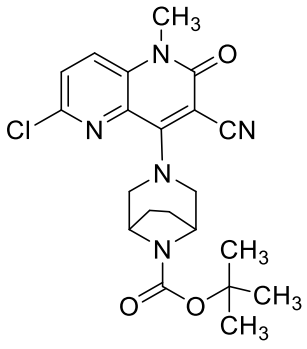
[00341] 2,2,2-trifluoroacetato de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila


(I-87)

[00342] 4-(3-ciano-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila (26 mg, 0,068 mmols) foi dissolvido em DCM (1 mL) e ácido trifluoroacético (1,045 mL, 13,56 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 1 hr. O solvente e o excesso de ácido foram removidos sob vácuo para fornecer o produto como um óleo. LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 0,799 min. (M+H)+ = 284,05 (base livre).

intermediário 88

[00343] (1R,5S)-3-(6-cloro-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butila

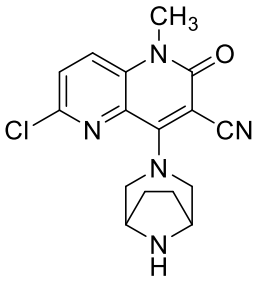

(I-88)

[00344] 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butila (137 mg, 0,645 mmols) foi adicionado a uma solução de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (164 mg,

0,645 mmols) e trietilamina (0,270 mL, 1,936 mmols) em DMF (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação crua foi adsorvida em sílica-gel e submetida à cromatografia rápida usando EtOAc como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas em vácuo para fornecer o produto como um sólido amarelo (200 mg). LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 1,260 min. (M-tBu+H)+ = 373,95. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,11 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,25 (br. s., 2H), 4,12 (s, 2H), 3,61-3,47 (m, 4H), 2,22 (d, J=7,6 Hz, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Intermediário 89

[00345] 2,2,2-trifluoroacetato 4-((1R,5S)-3,8-Diazabiciclo[3,2,1] octan-3-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



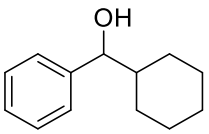
CF_3CO_2H (I-89)

[00346] Ácido trifluoroacético (0,717 mL, 9,30 mmols) foi diluído com DCM (0,8 mL) e a mistura resultante foi adicionada a um frasco contendo (1R,5S)- 3-(6-cloro-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)-3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,465 mmols). A solução amarela foi agitada em temperatura ambiente durante 30 mins, após os quais ela foi evaporada sob vácuo

para fornecer o composto do título como um óleo de cor marrom. LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 0,756 min, (M + H)+ = 331,00. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,14 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,23 (br d, J=11,2 Hz, 4H), 3,84 (br d, J=13,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,42 (br d, J=7,8 Hz, 2H), 1,84-2,03 (m, 2H).

intermediário 90

[00347] Ciclo-hexil(fenil)metanol



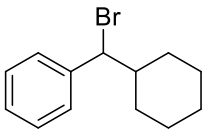
(I-90)

[00348] Boro-hidreto (0,201 g, 5,31 mmols) foi adicionado a uma solução de ciclo-hexil (fenil)meanona (1 g, 5,31 mmols) em etanol (20 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em DCM e lavado sequencialmente com água e salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada sobre MgSO4, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo incolor (1,01 g). LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 1,255 min. Massa não observada como MWt < 200. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,34-7,17 (m, 5H), 5,01 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,23 (dd,

J=6,4, 4,6 Hz, 1H), 1,89-0,85 (m, 11H).

Intermediário 91

[00349] Bromo(ciclo-hexil)metil)benzeno

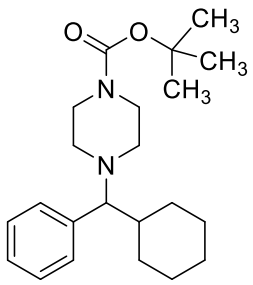


(I-91)

[00350] A uma mistura de pentabromofosforano (3,43 g, 7,96 mmols) em 20 mL de DCM foi adicionada lentamente uma solução de ciclo-hexil(fenil)metanol (1,01 g, 5,31 mmols) em 10 mL de DCM em temperatura ambiente. Após 1 hr, a mistura de reação foi lavada com água (1 × 30 mL), solução de NaHSO3 a 10% (1 × 25 mL) e água (1 × 30 mL). O material foi secado sobre MgSO4, filtrado, e evaporado sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo incolor (1,32g). LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 1,609 min. Massa não observada sob as condições de ionização usadas. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52-7,18 (m, 5H), 5,03 (d, J=9,3 Hz, 1H), 2,26-0,75 (m, 11H).

Intermediário 92

[00351] 4-(ciclo-hexil(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

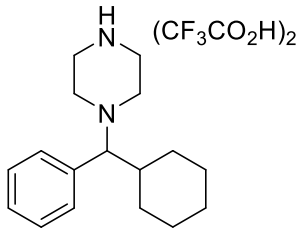


(I-92)

[00352] Uma mistura de carbonato de potássio (218 mg, 1,580 mmols), piperazina-1-carboxilato de terc-butila (147 mg, 0,790 mmols) e (bromo(ciclo-hexil)metil)benzeno (200 mg, 0,790 mmols) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida para refluxo sob nitrogênio durante a noite. NaI foi adicionado (~2 mg) e a mistura foi aquecida sob refluxo durante mais 24 hr. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado até a secura. O resíduo foi dissolvido em 30% de EtOAc em hexanos e a mistura filtrada através de um tampão de sílica-gel. O material eluído foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo colocado sob vácuo elevado durante 1 hr para fornecer o composto do título (223 mg). LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 0,857 min. (M-Boc+AcOH+ACN)+ = 403,25.

Intermediário 93

[00353] 1-(Ciclo-hexil(fenil)metil)piperazina bis(2,2,2-trifluoroacetato)



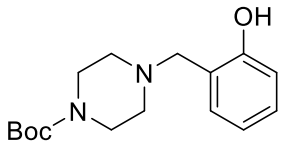
(I-93)

[00354] Ácido trifluoroacético (0,479 mL, 8,22 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(ciclo-hexil(fenil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (223 mg, 0,622 mmols) em DCM (0,5 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hr. A mistura de reação foi evaporada até a secura. LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par

de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 0,850 min. (M+H)+ = 259,1 (Free base).

Intermediário 94

[00355] 4-(2-hidroxibenzil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila

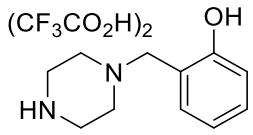


(I-94)

[00356] Ácido acético (0,307 mL, 5,37 mmols) foi adicionado a uma solução de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (1 g, 5,37 mmols) e 2-hidroxibenzaldeído (0,656 g, 5,37 mmols) em DCE sobre peneiras moleculares de 4 µm. A mistura foi agitada durante 1 hr em temperatura ambiente e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,993 mL, 5,37 mmols) foi adicionado. Após agitação a mistura de reação durante o final de semana, a reação foi extinta pela adição de MeOH (10 mL). A mistura de reação foi agitada durante 30 min. e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo cru foi purificada por cromatografia de coluna usando 5 a 50% de EtOAc em hexanos como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo de cor amarelo claro (684 mg). LCMS. [volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente= Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura do forno = 40] RT = 0,810 min. (M+H)+ = 293,40. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,11-9,89 (s, 1H), 7,20 a 7,01 (m, 2H), 6,85-6,69 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,41-3,27 (m, 4H), 2,39 (t, J=4,9 Hz, 4H), 1,48-1,34 (m, 9H).

intermediário 95

[00357] 2-(Piperazin-1-ilmetil)fenol bis(2,2,2-trifluoroacetato)

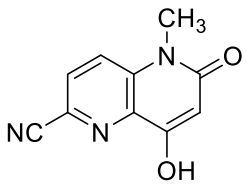


(I-95)

[00358] Ácido trifluoroacético (1,792 mL, 23,26 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(2-hidroxibenzil)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (680 mg, 2,326 mmols) em DCM (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hr. A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer o produto como um sólido de cor vermelha, que se cristalizou lentamente em repouso. LCMS. [Volume de injeção = 3 µL, % de Partida de B = 2, % Final de B =98, Tempo de gradiente = 1,5 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL / min, Comprimento de onda = 220 nm, Par de solvente = Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A = 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B = 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna = Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, temperatura do forno = 40] RT = 0,599 min.

intermediário 96

[00359] 8-hidróxi-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



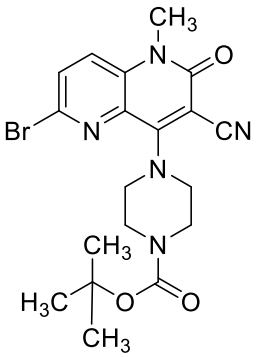
(I-96)

[00360] Em um frasco de base redonda equipado com um condensador de refluxi, 8-hidróxi-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (1g, 4,97 mmols) foi suspenso em acetonitrila (25 mL). A esta solução, POCl3 (6,02 mL, 64,6 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio at 85 ºC durante 3,5 horas. À reação adicionada gelo seguido por hidróxido de sódio aquoso a 5 N e bicarbonato de sódio saturado até a evolução

de gás CO2 cessar. A porção aquosa foi extraída com clorofórmio. As porções orgânicas foram combinadas e lavadas sequencialmente com K2HPO4 a 1,5M e salmoura. Após secagem da porção orgânica sobre sulfato de sódio, o agente de secagem foi filtrado do extrato e o solvente removido em vácuo usando um evaporador giratório. O composto do título (958 mg, 72% de produção) foi isolado como um sólido amarelo esverdeado. A análise de LC/EM foi consistente com o produto desejado: Tempo de gradiente = 4 min, Taxa de fluxo = 0,8 mL/min, Comprimento de onda = 220, Par de solvente = ACN: Água: Acetato de amônio, Solvente A = 5 % de ACN: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM, Solvente B = 95 % de ACN: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM, Column Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u, Temperatura do forno = 40. Resultados de LC/EM: 1,9 min, 220,0 (M+H)+.

intermediário 97

[00361] 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



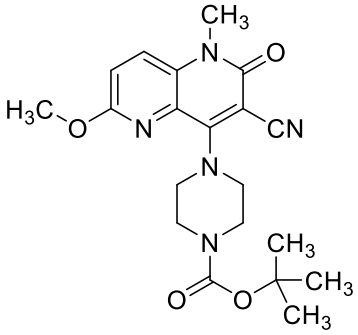
(I-97)

[00362] A uma solução de dimetilformamida (20 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (5 g, 16,75 mmols) foram adicionados piperazina-1-carboxilato de terc-butila (3,12 g, 16,75 mmols) e base de Hunig (5,85 mL, 33,5 mmols). Uma grande quantidade de precipitado foi imediatamente formado. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O precipitado foi coletado e lavado com éter, EtOAC, e DCM para fornecer o composto do título (8,2 g, 83% de produção). A análise de LC/EM foi usada para determinar a

identidade e pureza. Condições de injeção: Coluna: Waters Aquity BEH C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 1,5 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção: Pureza: >90 %; Massa observada: 448,1; Tempo de retenção: 1,4 min.

intermediário 98

[00363] 4-(3-ciano-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butila



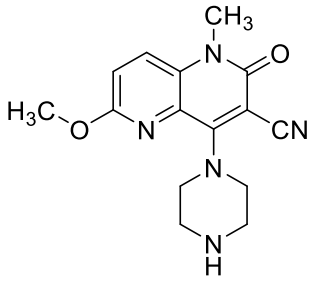
(I-98)

[00364] Em um frasconete de reação selado, 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 1,115 mmols), acetato de paládio (II) (12,52 mg, 0,056 mmols), carbonato de césio (363 mg, 1,115 mmols) e 5-[di(1-adamantil)fosfino]-1',3',5'-trifenil-1'h-[1,4']bipirazol (73,9 mg, 0,112 mmols) colocados sob vácuo e selados com nitrogênio. Metanol (0,2 mL) e acetonitrila (4 mL) foram adicionados e a reação aquecida a 80 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. A mistura foi diluída com acetato de etila, filtrada, concentrada e o resíduo foi purificado usando cromatografia em sílica-gel (hexano/acetato de etila, coluna de 40 g de sílica, 30 a 100% de EtOAc). O composto do título foi isolado sólido amarelo (360 mg, 81% de produção). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 400,05; Tempo de retenção: 1,69 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 400,06; Tempo de retenção: 1,72 min.

intermediário 99

[00365] 6-metóxi-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



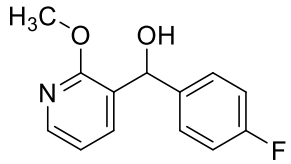
(I-99)

[00366] A solução de diclorometano (3 mL) de 4-(3-ciano-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (350 mg, 0,876 mmols) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,675 mL, 8,76 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O solvente foi removido e o resíduo cru foi diluído com acetato de etila. Esta solução foi lavada com bicarbonato de sódio e

salmoura, e secada sobre sulfato de sódio para fornecer sólido amarelo (250 mg, 90% de produção). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 300,11; Tempo de retenção: 0,95 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Bridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 94,8 %; Massa observada: 300,09; Tempo de retenção: 0,81 min.

intermediário 100

[00367] (4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metanol



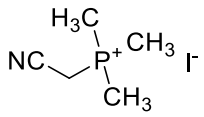
(I-100)

[00368] Em um frasco de base redonda de 500 mL, 2-metoxinicotinaldeído (2,5 g, 18,23 mmols) foi dissolvido em THF (36,5 mL) e resfriada em um banho de gelo. Após 5 minutos, brometo de (4-fluorofenil)magnésio em dietil éter (10,94 mL, 21,88 mmols) foi adicionado por meio de seringa e a mistura de reação foi agitada durante 50 minutos. O banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos. A reação foi extinta por adição sequencial de 1 mL de cloreto de amônio aquoso saturado e 50 mL de

acetato de etila. Os sólidos foram removidos por decantação. O solvente foi removido por evaporação giratória e o resíduo cru foi cromatografado em sílica-gel com 5 a 15% de metanol em acetato de etila. As frações contendo o produto foram combinadas. O solvente foi removido para fornecer (4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metanol (3 g, 12,22 mmols, 67,0 % de produção) como um sólido amarelo. A análise de RMN mostrou este material a ser > 95% pure. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 8,12 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,05 (t, J=8,6 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=7,3, 5,1 Hz, 1H), 5,98 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,92 (d, J=4,6 Hz, 1H).

intermediário 101

[00369] (Iodeto de cianometil)trimetilfosfônio

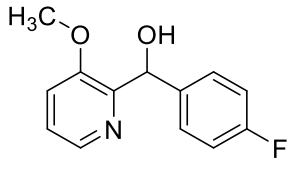


(I-101)

[00370] O composto do título foi preparado de acordo com o método de Zaragoza e Etapahensen (J. Org. Chem. 2001, 66, 2518-2521). Em um frasco de base redonda de 1 L, fosfano de trimetila em tolueno (80 mL, 80 mmols) foi diluído com THF (40 mL) e tolueno (40 mL) e resfriado em um banho gelado. A mistura de reação foi agitada vigorosamente enquanto (iodeto de cianometil)trimetilfosfônio foi adicionado gota a gota para produzir um precipitado estanho. O banho de resfriamento foi removido e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi colocada em um sonicador para quebrar quaisquer sólidos aglomerados e a mistura de reação foi agitada durante mais 4 horas. Os sólidos foram coletados por filtragem e secada sob vácuo para fornecer o composto do título (17,1 g, 88%). RMN consistente com produto puro desejado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 4,03 (d, J=16,4 Hz, 2H), 2,05 (d, J=15,4 Hz, 9H).

intermediário 102

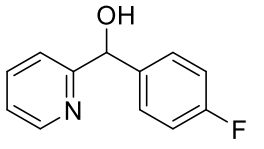
[00371] (4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metanol


(I-102)

[00372] O Intermediário 102 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 8,21 (dd, J=4,8, 1,1 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,25 (dd, J=8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,94 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J=7,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

intermediário 103

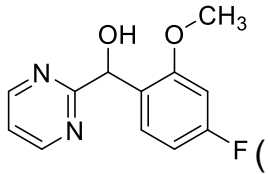
[00373] (4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol


(I-103)

[00374] O Intermediário 103 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 8,59 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,65 (td, J=7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,23 (dd, J=7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J=8,7 Hz, 2H), 5,75 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,43-5,14 (m, 1H).

intermediário 104

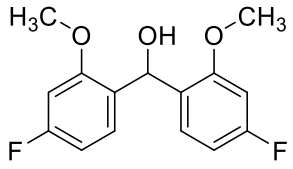
[00375] (4-fluoro-2-metoxifenil)(pirimidin-2-il)metanol


(I-104)

[00376] O Intermediário 104 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 8,77 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,24 (t, J=4,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,9, 6,7 Hz, 1H), 6,69-6,61 (m, 2H), 6,15 (d, J=5,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

intermediário 105

[00377] bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metanol

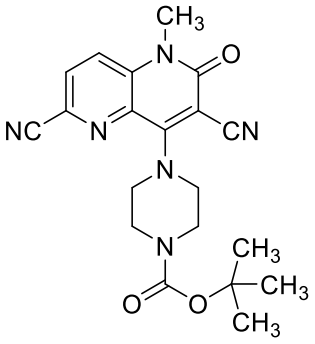


(I-105)

[00378] O Intermediário 105 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 7,17 (dd, J=8,9, 7,0 Hz, 2H), 6,72-6,58 (m, 4H), 8,26 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,26 (br d, J=4,4 Hz, 1H).

intermediário 106

[00379] 4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila



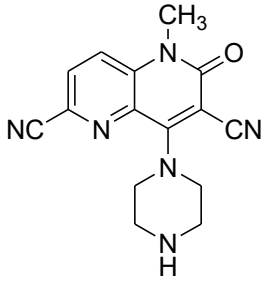
(I-106)

[00380] Em um frasconete de reação selado, 4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila (150 mg, 0,335 mmols), zinco (2,92 mg, 0,045 mmols), cianeto de zinco (15,72 mg, 0,134 mmols) e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(ii)dicloreto (54,6 mg, 0,067 mmols) foram combinados. A mistura de reação foi colocada sob vácuo e selada sob nitrogênio. Os sólidos foram suspensos em NMP (2 mL) em um novo frasconete fechado. O frasconete de reação foi aquecido a 80 °C durante 2,5 horas. A análise de LC/ME mostrou que a reação foi concluída. O cru foi purificado por HPLC preparativa (MeOH/água) usando TFA como o tampão para obter o produto desejado como sólido

amarelo (95 mg, 67%). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,1 %; Massa observada: 395,12; Tempo de retenção: 1,66 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 395,15; Tempo de retenção: 1,66 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,83 (br s, 4H), 3,69-3,36 (m, 3H), 1,44 (s, 9H).

intermediário 107

[00381] 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



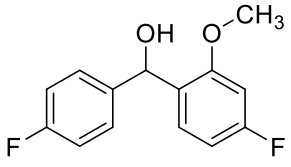
(I-107)

[00382] O Intermediário 107 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 99 de 4-(3,6-diciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butila. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

Condições de injeção: Coluna: Waters Aquity BEH C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 1,5 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção: Pureza: 91 %; Massa observada: 294,8, Tempo de retenção: 0,87 min.

intermediário 108

[00383] (4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metanol

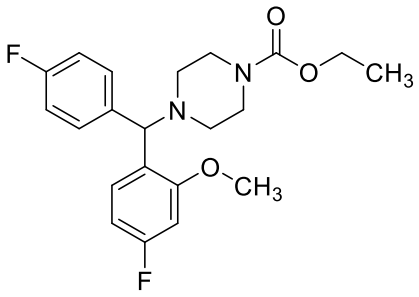


(I-108)

[00384] O Intermediário 108 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,35 (dd, J=8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (t, J=8,7 Hz, 2H), 6,71-6,58 (m, 2H), 6,03 (d, J=4,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,9 Hz, 1H, OH).

intermediário 109

[00385] 4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina-1-carboxilato de etila



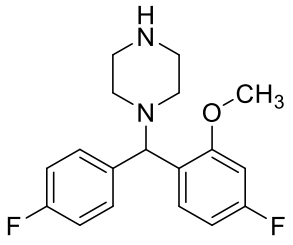
(I-109)

[00386] O Intermediário 109 foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Intermediário 100 de materiais de partida apropriados. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,58-7,46 (m, 1H), 7,36 (dd, J=8,3, 5,6 Hz, 2H), 6,96 (t, J=8,6 Hz, 2H), 6,67 (td, J=8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, J=10,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,19-4,08 (m, 2H),

3,79 (s, 3H), 3,47 (br t, J=4,6 Hz, 4H), 2,46-2,24 (m, 4H), 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3H).

INTERMEDIÁRIOs 110 e 111

[00387] 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina



(I-110 e I-111)

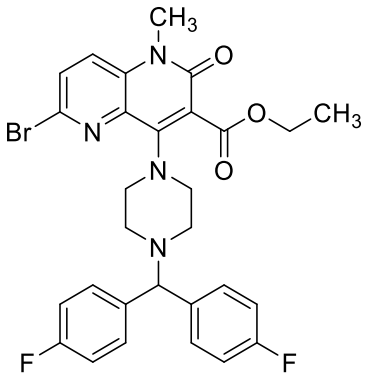
[00388] Em um frasco de base redonda de 500 mL, 4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina-1-carboxilato de etila (3,6 g, 9,22 mmols) foi combinado com água (23,05 mL) e metanol (69,2 mL). Em seguida, hidróxido de potássio (7,76 g, 138 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo e monitorada por análise de LC\MS. Após 7 dias em refluxo, a reação pareceu concluída. A mistura de reação foi extraída 5 x 30 mL com dietil éter. As porções orgânicas combinadas foram concentradas, redissolvidas em dietil éter e secadas sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente forneceu 2,9 g de um óleo amarelo claro que foi secado sob vácuo elevado durante a noite. As análises de LC\EM e RMN foram consistentes com o produto racêmico desejado. Quatro hidrogênios extras estavam presentes na região alifática da H RMN. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 7,54 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=8,2, 5,6 Hz, 2H), 6,95 (t, J=8,5 Hz, 2H), 6,66 (td, J=8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, J=10,9, 2,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,79 (d, J=1,1 Hz, 3H), 2,90 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,50 a 2,25 (m, 4H), 1,68 (br s, 3H). Os enantiômeros foram separados por cromatografia quiral sob as seguintes condições: Coluna: Chiralpak AD-H, 30 x 250mm, 5 µm, Fase móvel: 10% de MeOH p/0,2% DEA / 90% CO2, Pressão: 150 bar, Temperatura: 30 ◦C, Taxa de fluxo: 100 mL/min, UV: 275 nm, Injeção: 0,5 mL (~75 mg/mL in EtOH:CHCl3 (~9:1)), Coleta de fração: Declive e nívem sem senhum fluxo de preparação,

enantiômero de primeira eluição: 4,00’ – 6,00’, enantiômero de segunda eleuição: 5,30’ – 10,00’.

[00389] Intermediário 110 (1,1g, 75% de produção) foi isolado como o enantiômero de primeira eluição. Intermediário 111 (1,1g, 75% de produção) foi isolado como o enantiômero de segunda eluição.

EXEMPLO 1

[00390] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila



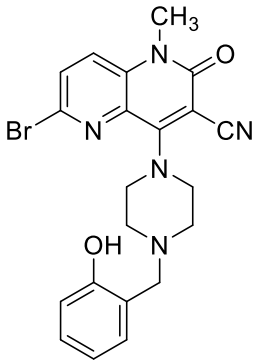
(1)

[00391] 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonil metanossulfonamida (82 mg, 0,229 mmols) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-4-hidróxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila (25 mg, 0,076 mmols) e DIPEA (0,053 mL, 0,306 mmols) em THF (3 mL). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. 1-(Bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (22,04 mg, 0,076 mmols) e DIPEA (0,053 mL, 0,306 mmols) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi em seguida concentrada em vácuo, e o material cru foi purificado por meio de HPLC preparativa usando acetonitrila-água-acetato de amônio como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas sob vácuo para fornecer o composto do título (4,4 mg, 9,2% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio

a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 2,6 min, 597,0 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,89 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,51 (s, 1H), 4,27 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,42 (br s, 4H), 2,51 (br s, 4H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3H).

EXEMPLO 2

[00392] 6-Bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



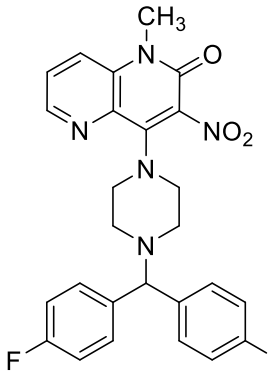
(2)

[00393] 2-Hidroxibenzaldeído (7,95 mg, 0,065 mmols) foi adicionado a uma solução de bis(2,2,2-trifluoroacetato de 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (25 mg, 0,043 mmols) em DMF (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hr. Cianoboro-hidreto de sódio (8,18 mg, 0,130 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 2 h. Metanol foi adicionado e a mistura resultante foi filtrada e em seguida fracionada usando LC preparativa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas

sob evaporação centrífuga para o composto do título (9,3 mg, 44,8% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 1,9 min, 454,0 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,00 a 7,94 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,19 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,13 (br t, J=7,5 Hz, 1H), 6,89-6,66 (m, 2H), 3,88 (br s, 4H), 3,70 (br s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,71 (br s, 4H).

EXEMPLO 3

[00394] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



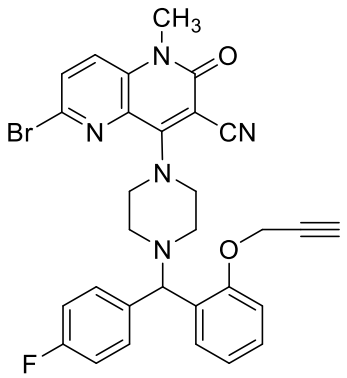
(3)

[00395] Em um frasco de base redonda, 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (400 mg, 0,838 mmols) e carbonato de potássio (463 mg, 3,35 mmols) foram combinados em DMF (4189 µl). Iodometano (119 mg, 0,838 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50 °C durante a noite. A mistura de reação foi resfriada e diluída com com água. Os sólidos amarelos (0,26 g, 63%) foram coletados por filtragem e secados sob vácuo elevado. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,57 (dd, J=4,4, 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J=8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,6, 5,6 Hz, 4H), 7,15 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,51 (s, 1H), 3,58 (s, 3H),

3,49 (br. s., 4H). 13C RMN (101MHz, clorofórmio-d) δ 163,2, 160,7, 155,8, 148,3, 143,2, 137,9, 137,8, 136,3, 134,6, 132,3, 129,3, 129,2, 125,8, 122,4, 115,7, 115,5, 74,5, 51,9, 50,9, 29,3. Condições analíticas de LC/EM: coluna: Phenomenex Luna C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 3,0 µm; Fase móvel A: 5:95 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 metanol:água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 100% de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,2 minutos, 492 (M+H).

EXEMPLOs 5 a 7

[00396] 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(5)

[00397] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (25 mg, 0,084 mmols) foram adicionados carbonato de potássio (23,15 mg, 0,167 mmols) e 1-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil) piperazina, 2 TFA (55,1 mg, 0,126 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 35-100% de B durante 15

minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,97. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,99. O composto do título (29,2 mg) foi isolado em 59,3% de produção. O composto racêmico foi purificada usando SFC-cromatografia quiral.

[00398] O Exemplo 6 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 7 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00399] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0%

de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

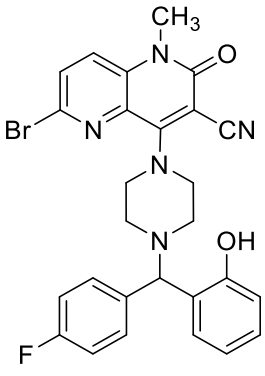
[00400] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00401] Exemplo 6: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 585,99; Tempo de retenção: 2,32 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 585,94; Tempo de retenção: 1,66 minutos. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,32; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,99. O Exemplo 6 (7,4 mg) foi isolado em 15% de produção.

[00402] Exemplo 7: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 585,97; Tempo de retenção: 2,32 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 585,96; Tempo de retenção: 1,66 minutos. O Exemplo 7 (7,3 mg) foi isolado em 14,8% de produção.

EXEMPLOs 8 a 10

[00403] 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(8)

[00404] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (50 mg, 0,167 mmols) foram adicionados carbonato de potássio (93 mg, 0,670 mmols) e 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol, 2 TFA (86 mg, 0,167 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,05; Tempo de retenção: 2,24 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,05; Tempo de retenção: 1,47 do composto do tpitulo racêmico (25,8 mg) foram isolados em 28% de produção. O material

racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00405] O Exemplo 9 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 10 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00406] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm).

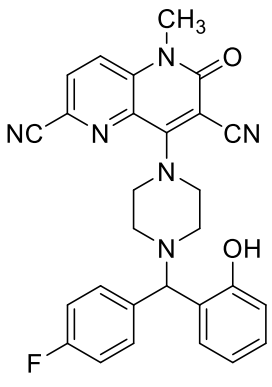
[00407] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00408] Exemplo 9: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %;Massa observada: 548,11; Tempo de retenção: 1,78 min. Resultados de injeção 2: Pureza: 94,5 %; Massa observada: 548,08; Tempo de retenção: 2,66 min. O Exemplo 9 (11,1 mg) foi isolado com 94% purity.

[00409] Exemplo 10: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,08; Tempo de retenção: 1,78 min. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,08; Tempo de retenção: 2,66 min. O Exemplo 10 (11,8 mg) foi isolado com 100% de pureza.

EXEMPLO 11

[00410] 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



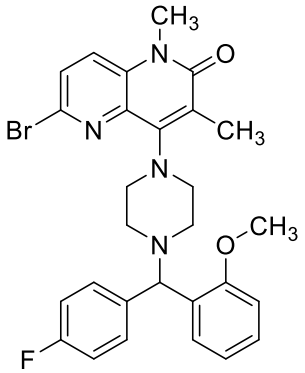
(11)

[00411] Uma solução de DMF (1 mL) de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, TFA (20 mg, 0,049 mmols), ácido (4-fluorofenil)borônico (6,85 mg, 0,049 mmols), e 2-hidroxibenzaldeído (5,98 mg, 0,049 mmols) foi selada em um tubo de micro-ondas e aquecido a 150 °C durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que um pouco de produto foi formado, porém o material de partida, (5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, TFA) permaneceu. Mais 2-hidroxibenzaldeído (5,98 mg, 0,049 mmols) e ácido (4-fluorofenil)borônico (6,85 mg, 0,049 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 150 °C durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que aproximadamente 20% converteram-se no produto desejado. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38-78% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3

minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 495,14; Tempo de retenção: 1,41 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 495,14; Tempo de retenção: 2,06 minutos. O composto do título (1,5 mg) foi isolado em 8,2% de produção.

EXEMPLOs 12 a 14

[00412] 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(12)

[00413] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (50 mg, 0,167 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,15 mL, 0,84 mmols) seguida pela adição de 1-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil) piperazina, 2 TFA (89 mg, 0,167 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato

de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562,12; Tempo de retenção: 2,46 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562,12; Tempo de retenção: 1,59 minutos. O composto do título racêmico (50,4 mg) foi isolado em 53,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00414] O Exemplo 13 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 14 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00415] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água

com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

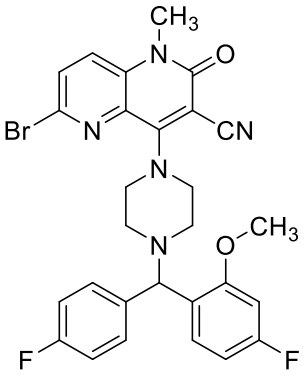
[00416] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00417] Exemplo 13: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 561,99; Tempo de retenção: 2,4 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562; Tempo de retenção: 1,55 minutos. O Exemplo 13 (15,2 mg) foi isolado em 18,2% de produção.

[00418] Exemplo 14: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562; Tempo de retenção: 2,4 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 562; Tempo de retenção: 1,55 minutos. O Exemplo 14 (15,3 mg) foi isolado em 16,3% de produção.

EXEMPLOS 15 a 17

[00419] 6-bromo-4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(15)

[00420] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (50 mg, 0,167 mmols) foi adicionado carbonato de potássio (93 mg, 0,670 mmols) seguido pela adição de 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina, 2 TFA (92 mg, 0,167 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. Um precipitado formou-se. DMF (2 mL) foi adicionado seguido por acetato de etila e lavado com água e salmoura. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 580,12; Tempo de retenção: 2,49 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de

injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 580,05; Tempo de retenção: 1,7 minutos. O composto do título racêmico (22,7 mg) foi isolado em 23,4% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00421] O Exemplo 16 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 17 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

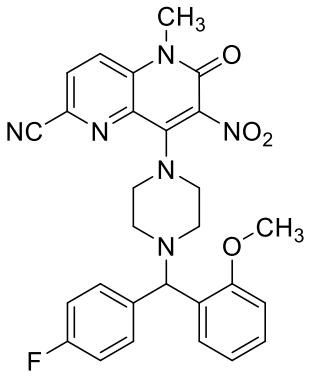
[00422] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00423] Exemplo 16: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 580,07; Tempo de retenção: 2,49 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 580,09; Tempo de retenção: 1,66 minutos. O Exemplo 16 (7,5 mg) foi isolado em 7,7% de produção.

[00424] Exemplo 17: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 580,1; Tempo de retenção: 2,49 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 580,1; Tempo de retenção: 1,66 minutos. O Exemplo 17 (7,4 mg) foi isolado em 7,6% de produção.

EXEMPLOs 18 a 20

[00425] 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(18)

[00426] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (30 mg, 0,113 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,099 mL, 0,567 mmols) seguida pela adição de 1-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil) piperazina, 2 TFA (59,9 mg, 0,113 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 47-87% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0

%; Massa observada: 529,17; Tempo de retenção: 2,38 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,15; Tempo de retenção: 1,62 minutos. O composto do título racêmico (42,4 mg) foi isolado em 70% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00427] O Exemplo 19 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 20 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00428] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00429] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

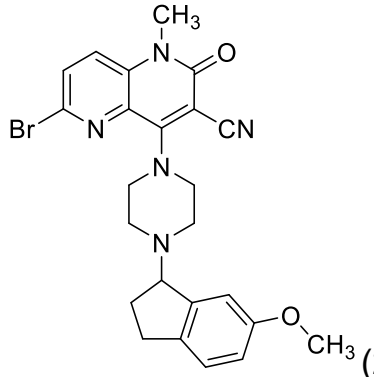
[00430] Exemplo 19: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,16; Tempo de retenção: 2,38 minutos.

Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 529,18; Tempo de retenção: 1,62 minutos. O Exemplo 19 (9 mg) foi isolado em 29% de produção.

[00431] Exemplo 20: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,17; Tempo de retenção: 2,38 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,15; Tempo de retenção: 1,62 minutos. O Exemplo 20 (9,9 mg) foi isolado em 33% de produção.

EXEMPLO 21

[00432] 6-bromo-4-[4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



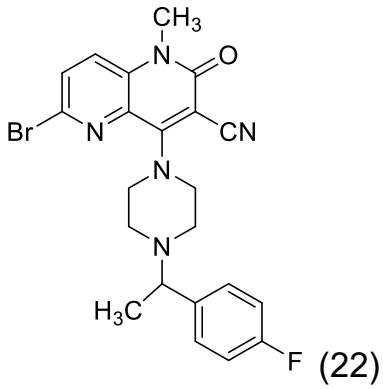
(21)

[00433] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (50 mg, 0,167 mmols) foi adicionado carbonato de potássio (93 mg, 0,670 mmols) seguido pela adição de 1-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina 2 TFA (77 mg, 0,167 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e

secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,0 %; Massa observada: 494,06; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 494,08; Tempo de retenção: 2,09 minutos. O composto do título (19,7 mg) foi isolado em 59,5% de produção.

EXEMPLOs 22 a 24

[00434] 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(22)

[00435] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,067 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)etil) piperazina (27,9 mg, 0,134 mmols) foi adicionada

base de Hunig (0,035 mL, 0,201 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 42 a 82% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 470,05; Tempo de retenção: 2,11 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 470,05; Tempo de retenção: 1,3 minutos. O composto do título (19.8 mg) foi isolado em 62,8% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00436] O Exemplo 23 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 24

(isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00437] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

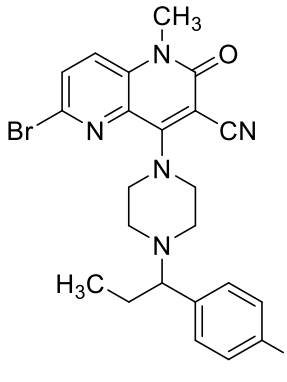
[00438] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00439] Exemplo 23: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 470,06; Tempo de retenção: 2,11 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 470,05; Tempo de retenção: 1,26 minutos. O Exemplo 23 (8,2 mg) foi isolado em 19,7% de produção.

[00440] Exemplo 24: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 470,03; Tempo de retenção: 2,11 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,5 %; Massa observada: 470,04; Tempo de retenção: 1,26 minutos. O Exemplo 24 (6,3 mg) foi isolado em 20% de produção.

EXEMPLOS 25 a 27

[00441] 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(25)

[00442] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,050 mmols) foram adicionadas base de Hunig (0,026 mL, 0,151 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)propil)piperazina (22,34 mg, 0,100 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 41-81% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 484,1; Tempo de retenção: 1,4 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5

acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 484,06; Tempo de retenção: 2,26 minutos. O composto do título racêmico (20,4 mg) foi isolado em 84,2% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00443] O Exemplo 26 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 27 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00444] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

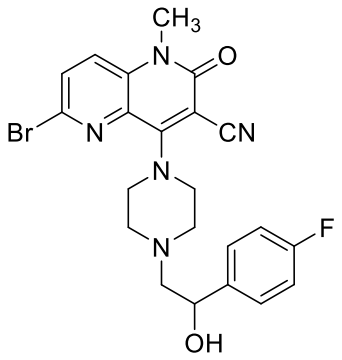
[00445] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00446] Exemplo 26: Resultados de injeção 1: Pureza: 96,7 %; Massa observada: 483,96; Tempo de retenção: 1,53 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 483,97; Tempo de retenção: 2,19 minutos. O Exemplo 26 (7,6 mg) foi isolado em 31,4% de produção.

[00447] Exemplo 27: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 483,96; Tempo de retenção: 1,34 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,7 %; Massa observada: 483,97; Tempo de retenção: 2,19 minutos. O Exemplo 27 (7,4 mg) foi isolado em 30,6% de produção.

EXEMPLOs 28 A 30

[00448] 6-bromo-4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(28)

[00449] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,050 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,026 mL, 0,151 mmols) e uma mistura de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)ethan-1-ol, TFA e 2-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanol, TFA (34,0 mg, 0,100 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 25-70% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o isômero de álcool secundário foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de

injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,9%; tempo de retenção: 1,16; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 485,91. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,61; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 485,93. O composto do título racêmico (15,4 mg) foi isolado em 62% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros. o isômero, 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, foi também isolado.

[00450] O Exemplo 29 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 30 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00451] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220

nm).

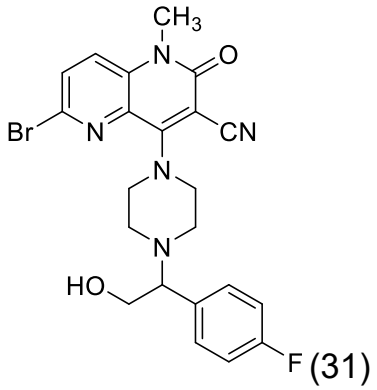
[00452] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00453] Exemplo 29: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,3 %; Massa observada: 486,06; Tempo de retenção: 1,65 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,0 %; Massa observada: 486,05; Tempo de retenção: 1,21 minutos. O Exemplo 29 (8,2 mg) foi isolado em 25,5% de produção.

[00454] Exemplo 30: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 486,06; Tempo de retenção: 1,65 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 486,03; Tempo de retenção: 1,21 minutos. O Exemplo 30 (5,3 mg) foi isolado em 21,8% de produção.

EXEMPLO 31

[00455] 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



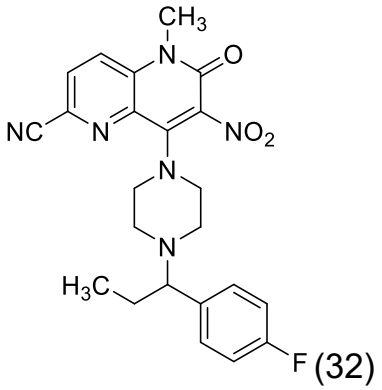
(31)

[00456] As frações contendo o isômero de álcool primário foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18,

2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 94,2%; tempo de retenção: 1,2; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 485,93. Resultados de injeção 1: Pureza: 95,2%; tempo de retenção: 1,72; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 485,95. O composto do título (3,5 mg) foi isolado em 14,4% de produção.

EXEMPLOS 32 a 34

[00457] 8-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(32)

[00458] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,076 mmols) foi adicionado 1-(1-(4-fluorofenil) propil)piperazina (18,48 mg, 0,083 mmols)) seguido por base de Hunig (0,040 mL, 0,227 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante

2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,14; Tempo de retenção: 1,33 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,15; Tempo de retenção: 2,17 minutos. O composto do título racêmico (27,3 mg) foi isolado em 79,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00459] O Exemplo 33 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 34 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a

pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

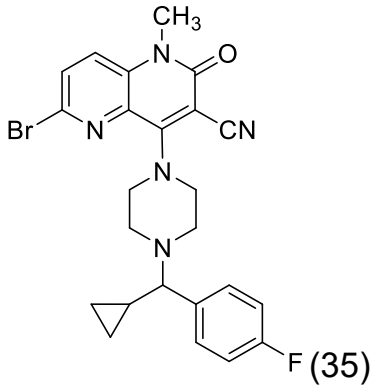
[00460] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00461] Exemplo 33: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 451,11; Tempo de retenção: 1,33 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,15; Tempo de retenção: 2,17 minutos. O Exemplo 33 (7,7 mg) foi isolado em 22,5% de produção.

[00462] Exemplo 34: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,13; Tempo de retenção: 1,33 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,14; Tempo de retenção: 2,17 minutos. O Exemplo 34 (8,4 mg) foi isolado em 24,5% de produção.

EXEMPLO 35

[00463] 6-bromo-4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



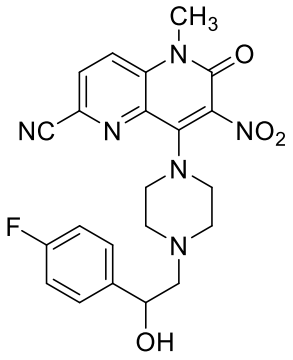
(35)

[00464] A uma solução de DMF (1 mL) de 1-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazina, TFA (23,34 mg, 0,067 mmols) e 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,067 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,012 mL, 0,067 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 43-83% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 496,13; Tempo de retenção: 2,25 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase

móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 496,07; Tempo de retenção: 1,39 minutos. O composto do título (5,1 mg) foi isolado em 15,3% de produção.

EXEMPLO 36

[00465] 8-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



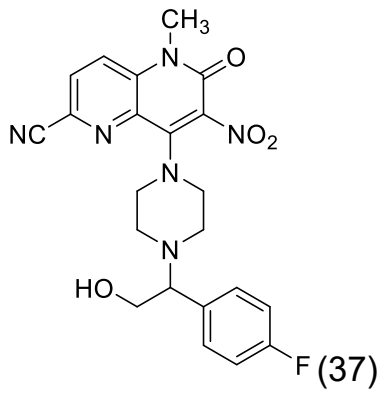
(36)

[00466] Uma mistura de etanol (2 mL) de 5-metil-7-nitro-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,064 mmols) e 2-(4-fluorofenil) oxirano (26,4 mg, 0,191 mmols) foi aquecida até o refluxo durante a noite. DMF (2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 110 ºC durante 45 minutos. A análise de LC/EM indicou aproximadamente 50% de conversão. A mistura de reação foi aquecida a 120 ºC em micro-ondas durante 1 h. A análise de LC/EM indicou que aproximadamente 80% do produto desejado formaram-se. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 20 a 80% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo:

20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 453,11; Tempo de retenção: 1,2 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 453,13; Tempo de retenção: 1,74 minutos. O composto do título (3,2 mg) foi isolado em 11,1% de produção.

EXEMPLO 37

[00467] 8-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



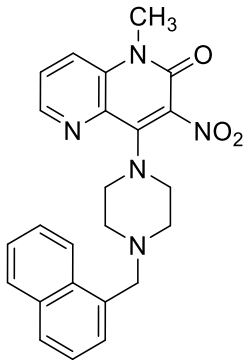
(37)

[00468] Um segundo isômero foi isolado na síntese de 8-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-

1,5-naftiridina-2-carbonitrila e purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 20 a 80% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,8 %; Massa observada: 453,16; Tempo de retenção: 1,16 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 453,1; Tempo de retenção: 1,61 minutos. O composto do título (1,2 mg) foi isolado em 4,1% de produção.

EXEMPLO 38

[00469] 1-metil-4-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona



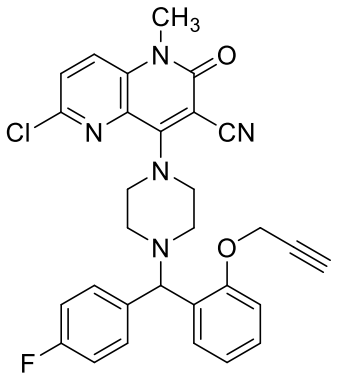
(38)

[00470] A uma solução de DMF (1 mL) de 4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,048 mmols) foi adicionado hidreto de sódio (2,311 mg, 0,096 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Iodometano (6,02 µl, 0,096 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 35-75% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1%

de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 430,0; Tempo de retenção: 2,5 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 94,7 %; Massa observada: 430,0; Tempo de retenção: 1,5 minutos. O composto do título (5,4 mg) foi isolado em 28,2% de produção.

EXEMPLO 39

[00471] 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



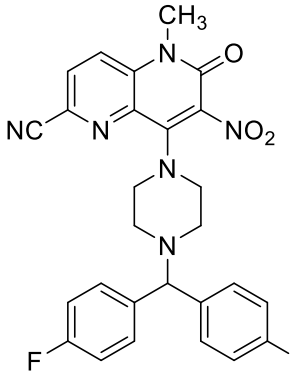
(39)

[00472] A uma solução de DMF (1 mL) de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (32 mg, 0,126 mmols) foi adicionado DIPEA (0,066 mL, 0,378 mmols) seguida com 1-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil) piperazina, TFA (60,7 mg, 0,139 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas e a análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e

secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 542,05; Tempo de retenção: 1,54 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 542,05; Tempo de retenção: 2,32 minutos. O composto do título (33,8 mg) foi isolado em 49,5% de produção.

EXEMPLO 40

[00473] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(40)

[00474] DMF foi borrifado com nitrogênio durante 1 hora. Em um frasconete de 1 dram foi carregado com zinco (0,95 mg, 0,015 mmols), dímero de bromo(tri-terc-butilfosfina)paládio(I) (9,96 mg, 0,013 mmols)

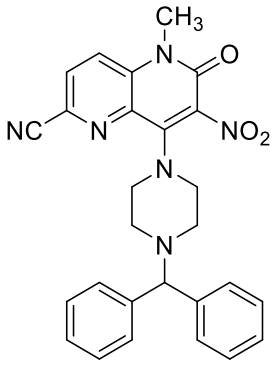
e 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (21,38 mg, 0,037 mmols). O DMF borrifado (0,3 mL) foi adicionado e a mistura foi tampada sob nitrogênio e imerso em um banho de óleo a 50 ºC durante 15 minutos. Dicianozinco (2,86 mg, 0,024 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi tampada sob nitrogênio e imerso em banho de óleo a 50 ºC durante 3 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto do título (11,4 mg) foi isolado em 59,7% de produção.

[00475] Síntese alternativa: Uma solução de DMF (6 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (750 mg, 2,83 mmols) foi combinada com 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (899 mg, 3,12 mmols)) seguida pela adição de base de Hunig (0,990 mL, 5,67 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi filtrado e purificado por HPLC preparativa usando acetonitrila aquosa com acetato de amônio como o tampão para fornecer 1,02 g de sólido amarelo. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0

mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 517,0; Tempo de retenção: 2,4 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 517,0; Tempo de retenção: 1,7 minutos. 1H RMN (500 MHz, clorofórmio-d) δ 7,88 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,5, 5,5 Hz, 4H), 7,02 (t, J=8,7 Hz, 4H), 4,34 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,55 (m, 4H), 2,64 (br s, 4H). 13C RMN (126 MHz, clorofórmio-d) δ 163,0, 161,0, 155,4, 147,0, 138,0, 137,7, 137,7, 135,9, 132,4, 129,5, 129,2, 129,2, 126,0, 123,1, 116,5, 115,8, 115,6, 74,3, 51,6, 51,2, 29,7.

EXEMPLO 41

[00476] 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(41)

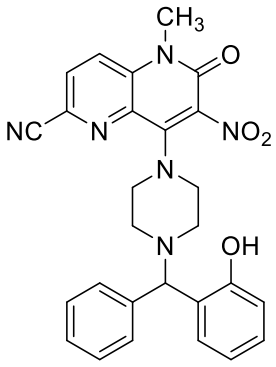
[00477] DMF foi borrifado com nitrogênio durante 1 hora. Em um frasconete de 1 dram, zinco (1,2 mg, 0,018 mmols), bromo(tri-terc-butilfosfina)paládio(i) dimer (16 mg, 0,021 mmols), e 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (22,82 mg, 0,043 mmols) foi carregado. O DMF borrifado (0,3 mL) foi adicionado e a mistura foi tampada sob nitrogênio. O frasco foi imerso

em um banho de óleo a 50 ºC durante 15 minutos. Dicianozinco (3,7 mg, 0,032 mmols) foi adicionado. O frasco foi selado sob nitrogênio e imerso em banho de óleo a 50 ºC durante 3 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 481,0; Tempo de retenção: 2,4 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100 %; Massa observada: 481,0; Tempo de retenção: 1,6 minutos. O composto do título (13 mg) foi isolado em 62,9% de produção.

EXEMPLO 42

[00478] 8-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-

6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



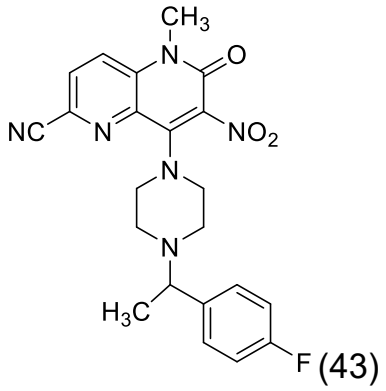
(42)

[00479] DMF foi borrifado com nitrogênio durante 1 hora. Em um frasconete de 1 dram, zinco (0,95 mg, 0,015 mmols), dímero de bromo(tri-terc-butilfosfina)paládio(I) (9,96 mg, 0,013 mmols), e 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (22,02 mg, 0,040 mmols) foram combinados. DMF (0,3 mL) foi adicionado. O frasco foi tampado sob nitrogênio e imerso em um banho de óleo a 50 ºC durante 15 minutos. Dicianozinco (2,86 mg, 0,024 mmols) foi adicionado. O frasco foi selado sob nitrogênio e imerso em um banho de óleo a 50 ºC durante 3 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto

em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 95,4 %; Massa observada: 550,0; Tempo de retenção: 2,3 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 96,0 %; Massa observada: 550,0; Tempo de retenção: 1,6 minutos. O composto do título (5 mg) foi isolado em 25,2% de produção.

EXEMPLOs 43 a 45

[00480] 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(43)

[00481] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,060 mmols) e 1-(1-feniletil)piperazina (50,6 mg, 0,121 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,032 mL, 0,181 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 37 a 77% de B

durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 437,11; Tempo de retenção: 2,05 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 437,11; Tempo de retenção: 1,23 minutos. O composto do título racêmico (18 mg) foi isolado em 68,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00482] O Exemplo 44 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 45 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00483] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100%

de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

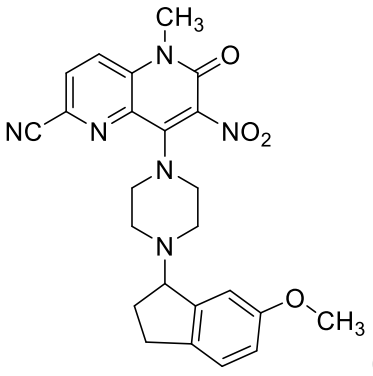
[00484] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00485] Exemplo 44: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,5 %; Massa observada: 437,14; Tempo de retenção: 1,24 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 437,11; Tempo de retenção: 2,06 minutos. O Exemplo 44 (6,7 mg) foi isolado em 25,6% de produção.

[00486] Exemplo 45: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,5 %; Massa observada: 437,14; Tempo de retenção: 1,24 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 437,11; Tempo de retenção: 2,06 minutos. O Exemplo 45 (7,2 mg) foi isolado em 27,5% de produção.

EXEMPLO 46

[00487] 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



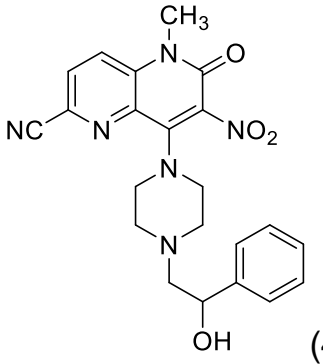
(46)

[00488] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,060 mmols) e 1-

(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina (55,7 mg, 0,121 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,032 mL, 0,181 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 41 a 81% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 461,15; Tempo de retenção: 2,03 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 461,15; Tempo de retenção: 1,29 minutos. O composto do título (16,1 mg) foi isolado em 58,3% de produção.

EXEMPLO 47

[00489] 8-(4-(2-hidróxi-1-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



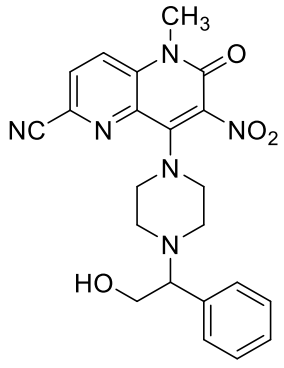
(47)

[00490] A uma mistura de etanol (2 mL) de 5-metil-7-nitro-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,064 mmols) foi adicionado 2-feniloxirano (15,29 mg, 0,127 mmols). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante a noite. A análise de LC/EM indicou a ausêmcia do produto desejado. DMF (2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 100 ºC durante 30 minutos. A análise de LC/EM indicou aproximadamente 50% de conversão. A mistura de reação foi aquecida a 120 ºC durante 45 minutos. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 25 a 75% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75

minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 435,14; Tempo de retenção: 1,68 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 435,16; Tempo de retenção: 1,16 minutos. O composto do título (7,1 mg) foi isolado em 25,5% de produção.

EXEMPLO 48

[00491] 8-(4-(2-hidróxi-2-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



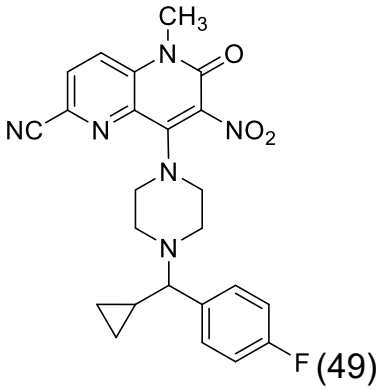
(48)

[00492] Um segundo isômero foi isolado a partir da síntese de 8-[4-(2-hidróxi-2-feniletil)piperazin-1-il]-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220

nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 435,12; Tempo de retenção: 1,56 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 435,12; Tempo de retenção: 1,13 minutos. O composto do título (2,2 mg) foi isolado em 8% de produção.

EXEMPLOS 49 a 51

[00493] 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(49)

[00494] A uma solução de DMF (1 mL) de 1-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazina, TFA (26,3 mg, 0,076 mmols) e 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,076 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,013 mL, 0,076 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a

10 mM; Gradiente: 41-81% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O material foi também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 32-72% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,12; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,12; Tempo de retenção: 2,18 minutos. O composto do título racêmico (13,7 mg) foi isolado em 39% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00495] O Exemplo 50 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 51

(isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00496] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

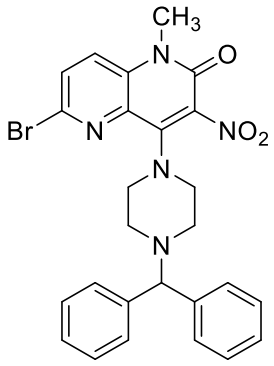
[00497] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00498] Exemplo 50: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,03; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,03; Tempo de retenção: 2,15 minutos. O Exemplo 50 (6,7 mg) foi isolado em 19,1% de produção.

[00499] Exemplo 51: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,02; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 463,02; Tempo de retenção: 2,16 minutos. O Exemplo 51 (6,5 mg) foi isolado em 18,5% de produção.

EXEMPLO 52

[00500] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

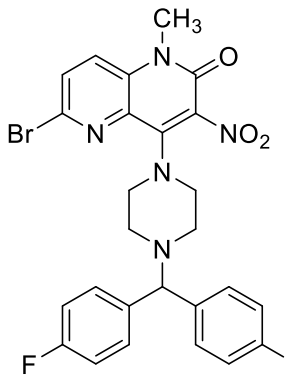

(52)

[00501] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,063 mmols) foram adicionados DIPEA (0,033 mL, 0,188 mmols) e 1-benzidrilpiperazina (15,85 mg, 0,063 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. A solução amarela clara foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em

seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 534,0; Tempo de retenção: 2,6 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 83,0 %; Massa observada: 534,0; Tempo de retenção: 1,6 minutos. O composto do título (9.8 mg) foi isolado em 29,1% de produção.

EXEMPLO 53

[00502] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



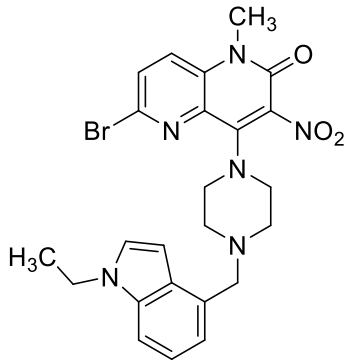
(53)

[00503] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,063 mmols) foram adicionados DIPEA (0,033 mL, 0,188 mmols) e 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (18,11 mg, 0,063 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. A solução amarela clara foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm,

partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 570,0; Tempo de retenção: 2,6 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 570,0; Tempo de retenção: 1,8 minutos. O composto do título (16,4 mg) foi isolado em 45,6% de produção.

EXEMPLO 54

[00504] 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



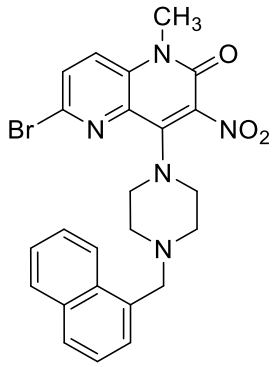
(54)

[00505] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,063 mmols) foram adicionados DIPEA (0,033 mL, 0,188 mmols) e 1-etil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indole, 2 TFA (29,6 mg, 0,063 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. A solução amarela clara foi purificada usando

HPLC de fase reversa para purificação. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 524,9; Tempo de retenção: 2,3 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 524,9; Tempo de retenção: 1,5 minutos. O composto do título (14,9 mg) foi isolado em 45% de produção.

EXEMPLO 55

[00506] 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



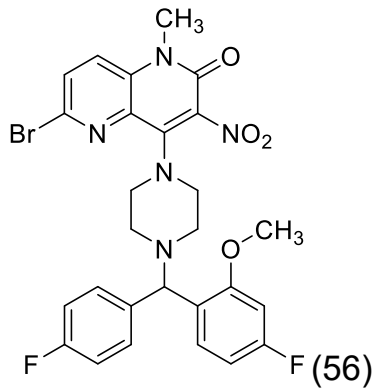
(55)

[00507] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,063 mmols) foi adicionada 1-(naftalen-1-ilmetil) piperazina (17,05 mg, 0,075 mmols), seguida pela adição de DIPEA (0,033 mL, 0,188 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante

3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100 %; Massa observada: 508,0; Tempo de retenção: 2,5 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100 %; Massa observada: 508,0; Tempo de retenção: 1,5 minutos. O composto do título (18,3 mg) foi isolado em 57,1% de produção.

EXEMPLOS 56 a 58

[00508] 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(56)

[00509] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foram adicionados 1-((4-fluoro-2-metoxifenil) (4-fluorofenil)metil)piperazina, TFA (102 mg, 0,235 mmols) e DIPEA (0,082 mL, 0,471 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 18-58% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7

μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0%; tempo de retenção: 2,57; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 599,97. Resultados de injeção 2: Pureza: 95,5%; tempo de retenção: 1,69; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 600. O composto do título racêmico (52,5 mg) foi isolado em 55,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00510] O Exemplo 57 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 58 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00511] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00512] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95

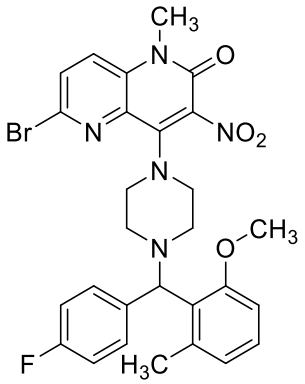
acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00513] Exemplo 57: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,71; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 599,95. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,76; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 599,98. O Exemplo 57 (13,2 mg) foi isolado em 14% de produção.

[00514] Exemplo 58: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,71; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 599,96. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1%; tempo de retenção: 1,75; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 599,98. O Exemplo 58 (13,7 mg) foi isolado em 14,5% de produção.

EXEMPLOs 59 a 61

[00515] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metóxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(59)

[00516] A uma solução de DMF (2 mL) de 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (30 mg, 0,052 mmols) foi adicionado carbonato de césio (50,3 mg, 0,155 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e iodeto de metila (9,66 µl,

0,155 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,67; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 595,95. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,73; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 595,96. O composto do título racêmico (17,1 mg) foi isolado em 55,1% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00517] O Exemplo 60 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 61

(isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00518] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

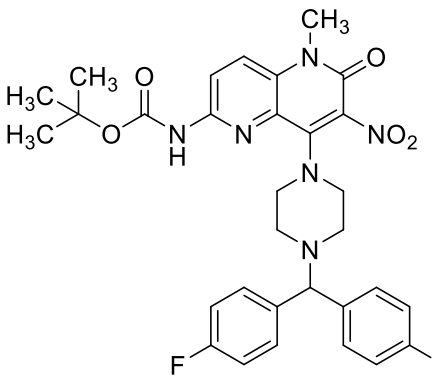
[00519] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00520] Exemplo 60: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,65; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 595,97. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,67; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 595,96. O Exemplo 60 (5,4 mg) foi isolado em 17,4% de produção.

[00521] Exemplo 61: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,65; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 595,96. O Exemplo 61 (5,1 mg) foi isolado em 16,4% de produção.

EXEMPLO 62

[00522] (8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridin-2-il)carbamato de terc-butila



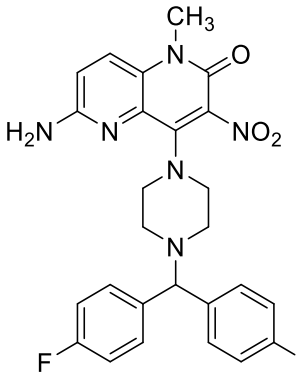
(62)

[00523] Uma mistura de tris(dibenzilideneacetona)dipaládio(0) (9,38 mg, 10,24 µmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (17,77 mg, 0,031 mmols), carbamato de terc-butila (39,0 mg, 0,333 mmols), carbonato de césio (125 mg, 0,384 mmols) e 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (146 mg, 0,256 mmols) foi colocada sob argônio. Dioxano (2560 µl) e H2O (5,53 µl, 0,307 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi selada sob argônio e aquecida a 100 °C durante a noite. LC/EM indicou que a reação foi concluída. O solvente foi removido. O resíduo foi purificado por meio de sistema Biotage™ MPLC com 1:1 hexanos: acetato de etila; coluna de sílica de 24 g). As frações foram coletadas para fornecer 160 mg de uma película amarela clara consistente com o composto do título. Uma amostra de 10 mg foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel

B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 98,7%; tempo de retenção: 2,55; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 607,03. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,0%; tempo de retenção: 1,79; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 607,04. O composto do título (3,2 mg) foi isolado em 32% de produção.

EXEMPLO 63

[00524] 6-amino-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



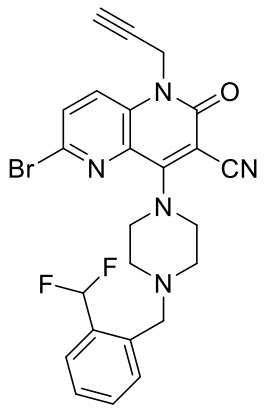
(63)

[00525] Uma solução de diclorometano (3 mL) de (8-(4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridin-2-il) carbamato de terc-butila (150 mg, 0,247 mmols) foi combinada com TFA (0,5 mL, 6,49 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. LC/EM indicou que a reação foi concluída. O solvente foi removido para fornecer um sólido amarelo. Uma amostra de 6 mg foi purificada por meio de LC

preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 35-75% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 98,8%; tempo de retenção: 2,16; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 507,1. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 507,08. O composto do título (3,4 mg) foi isolado em 55,9% de produção.

EXEMPLO 64

[00526] 6-bromo-4-(4-(2-(difluorometil)benzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



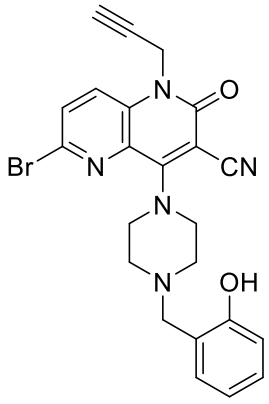
(64)

[00527] Cianoboro-hidreto de N,N,N-trimetil-1-(p-tolil)metanamônio polimérico (4,1 mmol/g) (35 mg, 0,144 mmols) foi adicionado a 2-(difluorometil)benzaldeído (16,05 mg, 0,103 mmols). Uma mistura de 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (25 mg, 0,051 mmols) em diclorometano (2 mL) e ácido acético (0,250 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 18 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 512,04; Tempo de

retenção: 2,39 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 512,05; Tempo de retenção: 1,68 minutos. O composto do título (16,6 mg) foi isolado em 63,5% de produção.

EXEMPLO 65

[00528] 6-bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



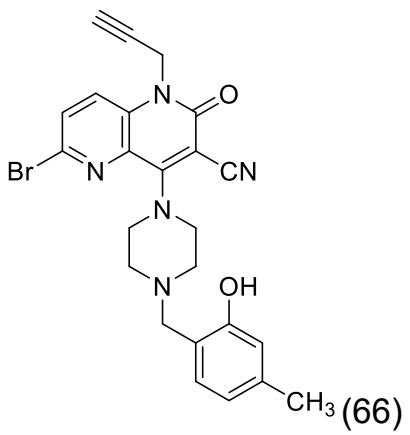
(65)

[00529] Uma solução de diclorometano (2 mL) de 2-hidroxibenzaldeído (22,60 mg, 0,185 mmols), 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (60 mg, 0,123 mmols) e cianoboro-hidreto de sódio (15,51 mg, 0,247 mmols) foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou aproximadamente 30% de conversão. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38 a 78% de B durante 19

minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 477,99; Tempo de retenção: 1,97 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 477,98; Tempo de retenção: 1,18 minutos. O composto do título (16,7 mg) foi isolado em 28,4% de produção.

EXEMPLO 66

[00530] 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4-metilbenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



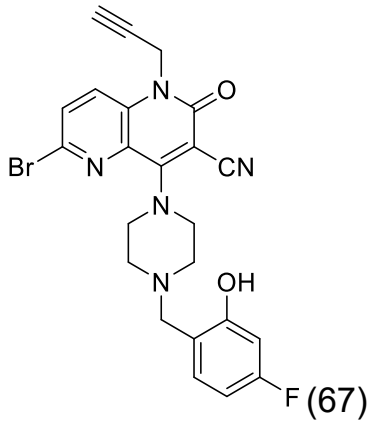
(66)

[00531] Uma solução de (2 mL) de 2-hidróxi-4-metilbenzaldeído (7,56 mg, 0,056 mmols) e 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (18 mg, 0,037 mmols) foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (4,65 mg, 0,074 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 47-87% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 492,02; Tempo de retenção: 2,19 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 492,05; Tempo de

retenção: 1,33 minutos. O composto do título (8 mg) foi isolado em 43,9% de produção.

EXEMPLO 67

[00532] 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



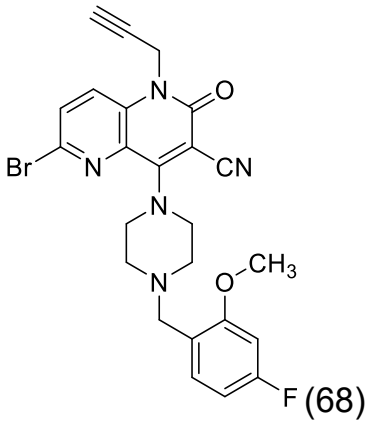
(67)

[00533] Uma solução de (2 mL) de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldeído (7,78 mg, 0,056 mmols) e 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (18 mg, 0,037 mmols) foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (4,65 mg, 0,074 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 42-82% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com

0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 496,05; Tempo de retenção: 1,28 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 496,04; Tempo de retenção: 2,11 minutos. O composto do título (9,8 mg) foi isolado em 53,4% de produção.

EXEMPLO 68

[00534] 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-metoxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



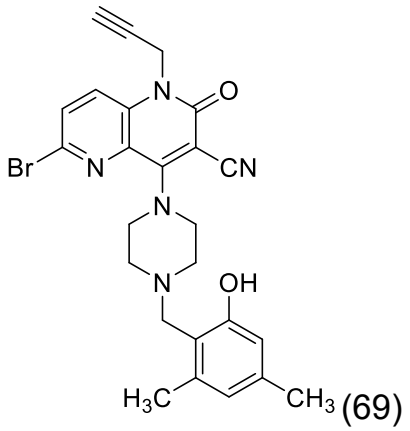
(68)

[00535] Uma solução de (2 mL) de 4-fluoro-2-metoxibenzaldeído (8,56 mg, 0,056 mmols) e 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (18 mg, 0,037 mmols) foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (4,65 mg, 0,074 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi

concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 42-82% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,09; Tempo de retenção: 2,11 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,07; Tempo de retenção: 1,41 minutos. O composto do título (4,9 mg) foi isolado em 25,9% de produção.

EXEMPLO 69

[00536] 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4,6-dimetilbenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



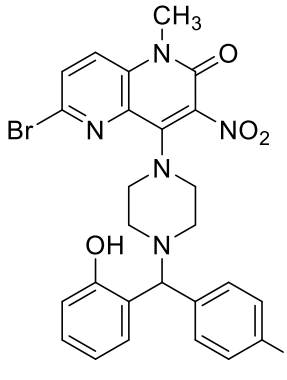
(69)

[00537] Uma solução de (2 mL) de 2-hidróxi-4,6-dimetilbenzaldeído (11,58 mg, 0,077 mmols) e 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (25 mg, 0,051 mmols) foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (6,46 mg, 0,103 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 35-83% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 506,04; Tempo de retenção: 2,27 minutos.

Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 506,08; Tempo de retenção: 1,46 minutos. O composto do título (9,9 mg) foi isolado em 38,3% de produção.

EXEMPLO 70

[00538] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



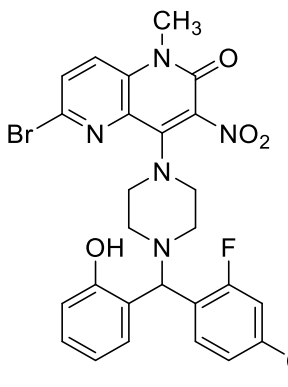
(70)

[00539] Um frasconete de micro-ondas foi carregado com ácido (4-fluorofenil)borônico (13,99 mg, 0,100 mmols), salicilaldeído (12,21 mg, 0,100 mmols) e 6-bromo-1-metil-3-nitro-4-(piperazin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (36,8 mg, 0,1 mmols). O vaso de reação foi selado e submetido à irradiação por micro-ondas a 150 °C durante 2 horas em um forno de micro-ondas Biotage™ Initiator. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo:

20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,0%; tempo de retenção: 1,59; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 567,99. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,42; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 568,02. O composto do título (3 mg) foi isolado em 5,3% de produção.

EXEMPLO 71

[00540] 6-bromo-4-(4-((2-fluoro-4-metilfenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(71)

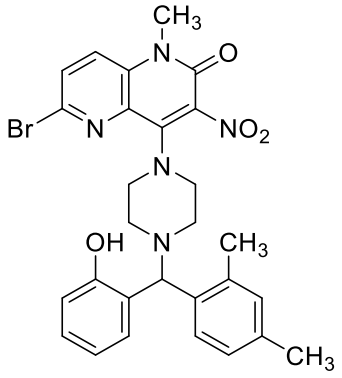
[00541] Um frasconete de micro-ondas foi carregado com ácido (2-

fluoro-4-metilfenil)borônico (15,39 mg, 0,100 mmols), salicilaldeído (12,21 mg, 0,100 mmols) e 6-bromo-1-metil-3-nitro-4-(piperazin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (36,8 mg, 0,1 mmols). O vaso de reação foi selado e submetido à irradiação por micro-ondas a 150 °C durante 2 h em um forno de micro-ondas Biotage™ Initiator. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,69, 1,72; Aduzidos observados: [M+H], Massas observadas: 582, 582. Resultados de injeção 1: Pureza: 98,1%; tempo de retenção: 2,51, 2,56; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 582. O composto do título (2,1 mg) foi isolado em

3,6% de produção.

EXEMPLO 72

[00542] 6-bromo-4-(4-((2,4-dimetilfenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



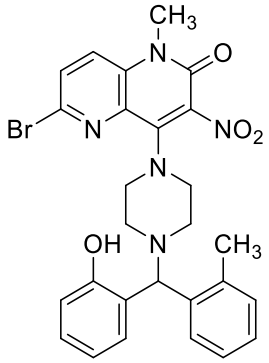
(72)

[00543] O Exemplo 72 foi preparado de acordo com o método geral para a síntese de 6-bromo-4-{4-[(2-fluoro-4-metilfenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5

acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,59; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 577,98. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,3%; tempo de retenção: 1,72; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 577,99. O composto do título (2,1 mg) foi isolado em 3,6% de produção.

EXEMPLO 73

[00544] 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(o-tolil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



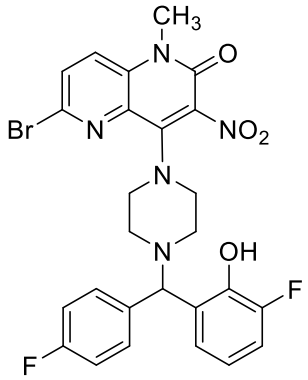
(73)

[00545] O Exemplo 73 foi preparado de acordo com o método geral para a síntese de 6-bromo-4-{4-[(2-fluoro-4-metilfenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel

A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,48; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 564,01. Resultados de injeção 2: Pureza: 95,2%; tempo de retenção: 1,59; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 564,01. O composto do título (8,2 mg) foi isolado em 15% de produção.

EXEMPLOs 74 a 76

[00546] 6-bromo-4-(4-((3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(74)

[00547] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foram adicionados 2-fluoro-6-((4-fluorofenil) (piperazin-1-il)metil)fenol, TFA (99 mg, 0,235 mmols) e DIPEA (0,082 mL, 0,471 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio

de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 92,2%; tempo de retenção: 1,73; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,98. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,42; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,95. O composto do título (60,7 mg) foi isolado em 65,9% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer os isômeros.

[00548] O Exemplo 75 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 76 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00549] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

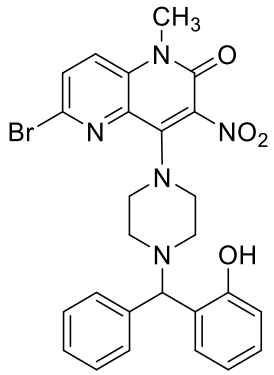
[00550] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00551] Exemplo 75: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,31; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,97. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,98. O Exemplo 75 (21 mg) foi isolado em 22,8% de produção.

[00552] Exemplo 76: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,31; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,97. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,67, 1,7; Aduzidos observados: [M+H],[M+H]; Massas observadas: 585,98, 585,98. O Exemplo 76 (21,8 mg) foi isolado em 23,7% de produção.

EXEMPLOs 77 a 79

[00553] 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(77)

[00554] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foram adicionados 2-(fenil(piperazin-1-il) metil)fenol, TFA (90 mg, 0,235 mmols) e DIPEA (0,082 mL, 0,471 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3

minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. LC/EM resultados (acetonitrila TFA)-2:Pureza: 96,3%; tempo de retenção: 1,65; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550. LC/EM resultados (acetato de amônio de acetonitrila)-2:Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,34; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550. O composto do título racêmico (27 mg) foi isolado em 31% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00555] O Exemplo 78 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 79 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00556] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00557] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

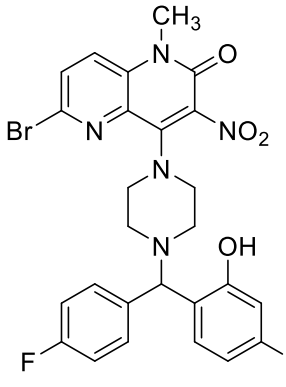
[00558] Exemplo 78: LC/EM resultados (acetonitrila TFA)-2: Pureza: 96,3%; tempo de retenção: 1,65; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550) LC/EM resultados (acetato de amônio de acetonitrila)-

2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,34; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550. O Exemplo 78 (11,4 mg) foi isolado em 13,2% de produção.

[00559] Exemplo 79: LC/EM resultados (acetonitrila TFA)-2:Pureza: 95,4%; tempo de retenção: 1,63; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550,04) LC/EM resultados (acetato de amônio de acetonitrila)-2:Pureza: 98,2%; tempo de retenção: 2,35; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 550,01. O Exemplo 79 (11,3 mg) foi isolado em 13,1% de produção.

EXEMPLOs 80 a 82

[00560] 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(80)

[00561] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foram adicionados 5-fluoro-2-((4-fluorofenil) (piperazin-1-il)metil)fenol, TFA (99 mg, 0,235 mmols) e DIPEA (0,082 mL, 0,471 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 35 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e

secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 93,2%; tempo de retenção: 2,43; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,96. Resultados de injeção 2: Pureza: 91,7%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,95. O composto do título racêmico (17 mg) foi isolado em 19% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00562] O Exemplo 81 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 82 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00563] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a

220 nm.

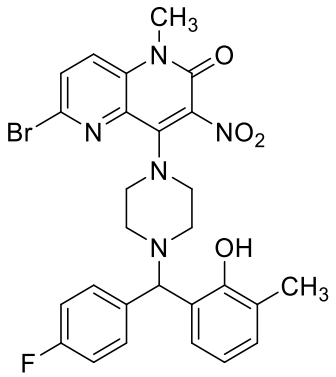
[00564] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00565] Exemplo 81: Resultados de injeção 1: Pureza: 93,2%; tempo de retenção: 2,43; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,96. Resultados de injeção 2: Pureza: 91,7%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,95. O Exemplo 81 (7,2 mg) foi isolado em 7,8% de produção.

[00566] Exemplo 82: Resultados de injeção 1: Pureza: 90,8%; tempo de retenção: 2,43; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,92. Resultados de injeção 2: Pureza: 95,9%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 585,9. O Exemplo 82 (5,3 mg) foi isolado em 5,8% de produção.

EXEMPLOs 83 a 85

[00567] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-3-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(83)

[00568] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foi adicionado 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)-6-metilfenol (70,7 mg, 0,235 mmols),

seguido pela adição de DIPEA (0,027 mL, 0,157 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 96,0%; tempo de retenção: 1,85; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 582. Resultados de injeção 1: Pureza: 97,8%; tempo de retenção: 2,53, 2,6; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,98. O composto do título racêmico (15,7 mg) foi isolado em 17,2% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00569] O Exemplo 84 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 85 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00570] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00571] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

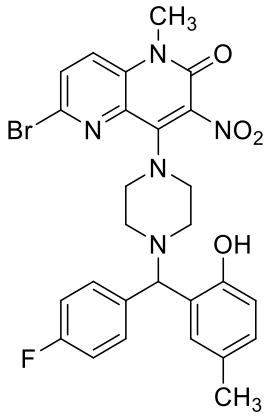
[00572] Exemplo 84: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,53; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,96. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,84; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,97. O Exemplo 84 (5,1 mg) foi isolado em 5,6% de produção.

[00573] Exemplo 85: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,53; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,95. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,0%; tempo de retenção: 1,83; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,97. O Exemplo 85 (5,3 mg) foi isolado em 5,8% de produção.

EXEMPLO 86

[00574] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-5-

metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



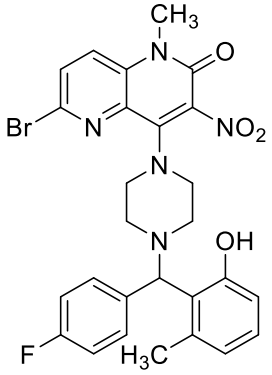
(86)

[00575] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,157 mmols) foi adicionado 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)-4-metilfenol (70,7 mg, 0,235 mmols) seguido pela adição de DIPEA (0,082 mL, 0,471 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 70 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 2,0 minutos a 100% de B; Fluxo: 0,75 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters CSH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com

0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 70 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 2,0 minutos a 100% de B; Fluxo: 0,75 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,5; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 582,08. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4%; tempo de retenção: 1,82; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,86. O composto do título (5,3 mg) foi isolado em 5,8% de produção.

EXEMPLO 87

[00576] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



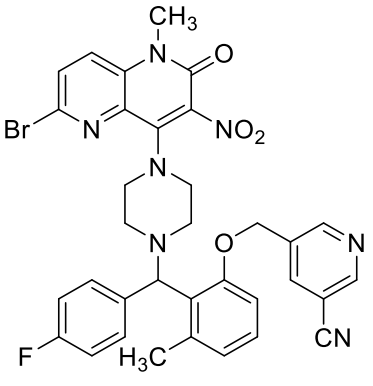
(87)

[00577] A uma solução de DMF (2 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,314 mmols) foi adicionado 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)-3-metilfenol (141 mg, 0,471 mmols), seguido pela adição de DIPEA (0,165 mL, 0,942 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi diluído com acetato de etila, lavado com água e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por meio de sistema Biotage™ MPLC com 1:1 hexanos: acetato de etila; coluna de 40 g de sílica. As frações contendo o produto foram combinadas para fornecer o produto amarelo desejado. O composto do título (100 mg) foi isolado em 54,7% de produção. Aproximadamente um terço do sólido amarelo foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes

condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 30 a 70% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 582. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,2%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 581,94. O composto do título (33,4 mg) foi isolado.

EXEMPLOs 88 a 90

[00578] 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-3-metilfenóxi)metil)nicotinonitrila



(88)

[00579] A uma solução de DMF (2 mL) de 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (30 mg, 0,052 mmols) foi adicionado carbonato de césio (50,3 mg, 0,155 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. 5-(Clorometil)nicotinonitrila (23,58 mg, 0,155 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 75 °C durante 3 horas. A análise de LC/EM indicou aproximadamente 40% de conversão. A mistura de reação foi misturada por agitação a 75 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou aproximadamente 75% de conversão. A mistura de reação foi misturada por agitação a 75 °C durante mais 24 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi quase concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: Waters CSH C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 18 a 58% de B durante 28 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a

100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. LC/EM resultados (acetonitrila TFA)-3:Pureza: 98,7%; tempo de retenção: 1,72; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,92) LC/EM resultados (acetato de amônio de acetonitrila)-3:Pureza: 96,6%; tempo de retenção: 2,49; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,9. O composto do título racêmico (21,7 mg) foi isolado em 59,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00580] O Exemplo 89 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 90 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00581] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00582] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C;

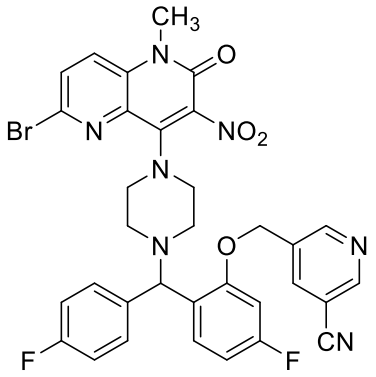
Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00583] Exemplo 89: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,3%; tempo de retenção: 2,51; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,93. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,0%; tempo de retenção: 1,68; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,93. O Exemplo 89 (5,4 mg) foi isolado em 14,9% de produção.

[00584] Exemplo 90: Resultados de injeção 1: Pureza: 99,2%; tempo de retenção: 2,51; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,9. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,69; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 697,92. O Exemplo 90 (5,9 mg) foi isolado em 18,2% de produção.

EXEMPLOs 91 a 93

[00585] 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-5-fluorofenóxi)metil)nicotinonitrila



(91)

[00586] A uma solução de DMF (1,6 mL) de 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,034 mmols) foi adicionado carbonato de césio (33,3 mg, 0,102 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. 5-(Clorometil)nicotinonitrila (15,61 mg, 0,102 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 75 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a

reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: Waters CSH C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 15-55% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. LC/EM resultados (acetonitrila TFA)-2:Pureza: 99,0%; tempo de retenção: 1,74; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,88; LC/EM resultados (acetato de amônio de acetonitrila)-2: Pureza: 98,8%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,91. O composto do título racêmico (5,2 mg) foi isolado em 21,8% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00587] O Exemplo 92 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 93 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-

cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00588] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

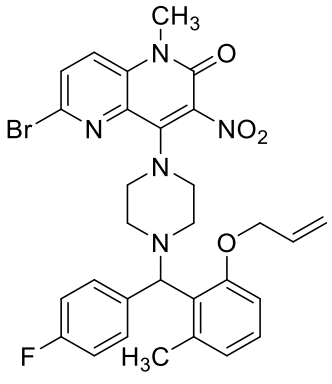
[00589] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00590] Exemplo 92: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,91. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,81. O Exemplo 92 (1,4 mg) foi isolado em 5,9% de produção.

[00591] Exemplo 93: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,92. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 701,94. O Exemplo 93 (1,5 mg) foi isolado em 6,3% de produção.

EXEMPLOs 94 a 96

[00592] 4-(4-((2-(alilóxi)-6-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(94)

[00593] A uma solução de DMF (1,6 mL) de 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,034 mmols) foi adicionado carbonato de césio (33,6 mg, 0,103 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. Brometo de alila (8,91 µL, 0,103 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60 °C durante a noite. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O material foi também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 7 a 47% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água

com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,59; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,9. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,4; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,92. O composto do título racêmico (16,9 mg) foi isolado em 79,9% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00594] O Exemplo 95 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 96 (isômero de segunda eluição) foram isolados do racemato usando SFC-cromatografia quiral. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00595] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00596] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5

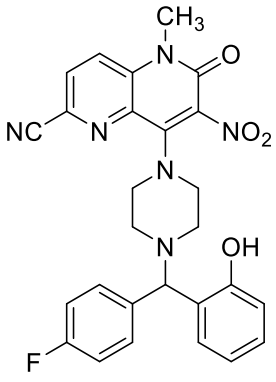
acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

[00597] Exemplo 95: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,8%; tempo de retenção: 2,77; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,94. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,83; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,96. O Exemplo 95 (5,3 mg) foi isolado em 25% de produção.

[00598] Exemplo 96: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,4%; tempo de retenção: 2,77; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,94. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,83; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 621,93. O Exemplo 96 (5,3 mg) foi isolado em 25% de produção.

EXEMPLOs 97 a 99

[00599] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(97)

[00600] A uma solução de DMF (3 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (300 mg, 1,134 mmols) foi adicionado 2-((4-fluorofenil) (piperazin-1-il)metil)fenol (390 mg, 1,360 mmols) seguido pela adição de carbonato de potássio (313 mg, 2,267 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi diluído com acetato de etila, lavado com salmoura, e

secado sobre sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado por meio de sistema Biotage™ MPLC com gradiente of 1:1 hexanos: acetato de etila a 100% acetato de etila; coluna de sílica de 24 g. As frações foram coletadas para fornecer o produto desejado como sólido amarelo claro. Este material foi também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 43-83% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,17; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 514,99. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,1%; tempo de retenção: 1,51; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 515,01. O composto do título racêmico (220 mg) foi isolado em 37,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia

quiral para fornecer isômeros.

[00601] Uma porção de 30 mg de material racêmico foi também purificada por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 98 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 99 (isômero de segunda eluição). Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final.

[00602] Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm.

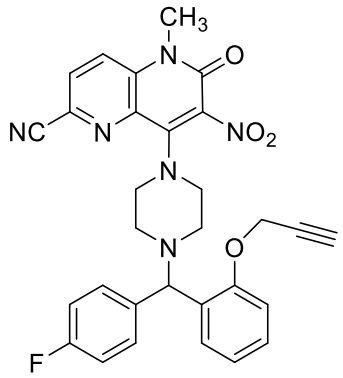
[00603] Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/minuto; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,55; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 515,03.

[00604] Exemplo 98: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,2; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 515,03. O Exemplo 98 (3,3 mg) foi isolado em 11% de produção.

[00605] Exemplo 99: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 2,17; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 515,01. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,5; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 515,01. O Exemplo 99 (4,2 mg) foi isolado em 14% de produção.

EXEMPLO 100

[00606] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



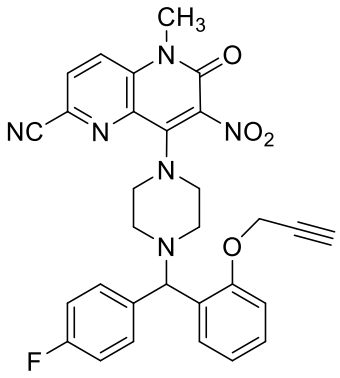
(100)

[00607] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (40 mg, 0,078 mmols) foi adicionado carbonato de potássio (32,2 mg, 0,233 mmols) seguido pela adição de brometo de propargila (80 % em peso em tolueno) (0,026 mL, 0,233 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação at 75 °C durante um final de semana. A análise de LC/EM indicou que aproximadamente 40 % do material de partida foram convertidos no produto desejado. Mais brometo de propargila (80 % em peso em tolueno) (0,026 mL, 0,233 mmols) foi adicionado, junto com a adição de carbonato de césio (38,0 mg, 0,117 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação a 75 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou que o material de partida foi completamente consumido. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters

XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,08; Tempo de retenção: 1,61 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,07; Tempo de retenção: 2,41 minutos. O composto do título racêmico (13,5 mg) foi isolado com uma produção de 31,3%. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer os isômeros.

EXEMPLO 101

[00608] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (isômero de primeira eluição)



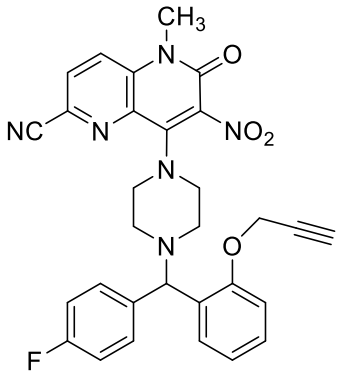
(101)

[00609] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral. LC/EM analítica foi usada para determinar a

pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,08; Tempo de retenção: 1,66 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,12; Tempo de retenção: 2,33 minutos. O composto do título (4 mg) foi isolado em 9,3% de produção.

EXEMPLO 102

[00610] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (isômero de segunda eluição)



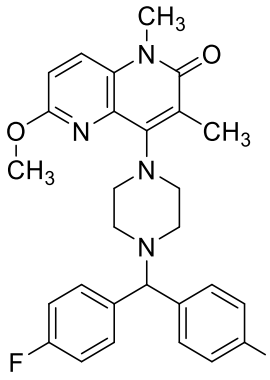
(102)

[00611] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água

com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,07; Tempo de retenção: 2,33 minutos. O composto do título (3,7 mg) foi isolado em 8,6% de produção.

EXEMPLO 103

[00612] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



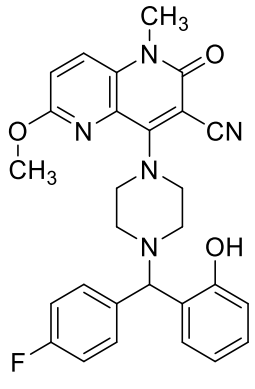
(103)

[00613] A uma solução de DMF (1 mL) de 4-cloro-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,080 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,014 mL, 0,080 mmols) seguida pela adição de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (23,10 mg, 0,080 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as

seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 502,09; Tempo de retenção: 1,5 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 502,09; Tempo de retenção: 2,25 minutos. O composto do título (3,4 mg) foi isolado em 8,5% de produção.

EXEMPLO 104

[00614] 4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



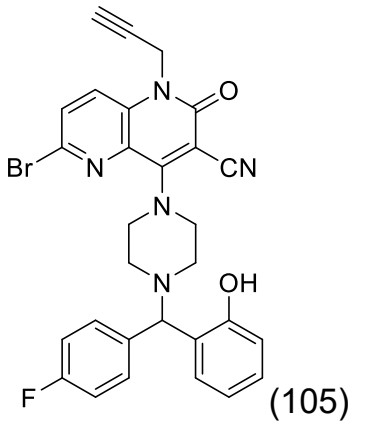
(104)

[00615] A uma solução de DMF (1 mL) de 4-cloro-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,080 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,014 mL, 0,080 mmols) seguido pela adição de 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil) fenol, 2 TFA (41,2 mg, 0,080 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 17-57% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 500,09; Tempo de retenção: 2,1 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase

móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 500,09; Tempo de retenção: 1,4 minutos. O composto do título (2,2 mg) foi isolado em 5,5% de produção.

EXEMPLOs 105 a 107

[00616] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(105)

[00617] Uma solução de DMF (1 mL) de 2-hidroxibenzaldeído (15,07 mg, 0,123 mmols), 6-bromo-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (60 mg, 0,123 mmols) e ácido (4-fluorofenil)borônico (17,27 mg, 0,123 mmols) foi aquecida em micro-ondas a 150 °C durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 18 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada

para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 572,05; Tempo de retenção: 1,85 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 572,1; Tempo de retenção: 2,75 minutos. O composto do título racêmico (15,3 mg) foi isolado em 21,7% de produção. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer isômeros.

[00618] O material racêmico do Exemplo 105 foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 106 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 107 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00619] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00620] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água

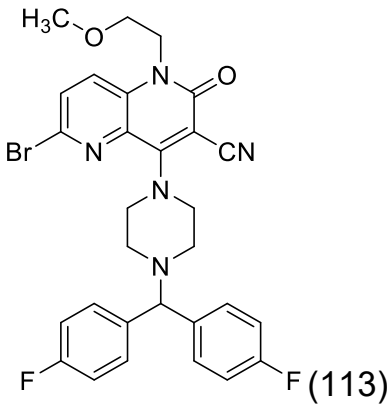
com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00621] Exemplo 106: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 572,1; Tempo de retenção: 1,91 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 572,08; Tempo de retenção: 2,72 minutos. O Exemplo 106 (6,8 mg) foi isolado em 9,7% de produção.

[00622] Exemplo 107: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 572,06; Tempo de retenção: 1,91 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 572,09; Tempo de retenção: 2,72 minutos. O Exemplo 107 (7,4 mg) foi isolado em 10,5% de produção.

EXEMPLO 113

[00623] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(113)

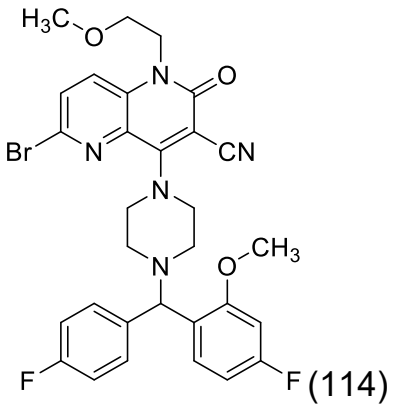
[00624] A uma solução de trietilamina (0,017 mL, 0,123 mmols), 1-metilpiperidina (0,015 mL, 0,123 mmols), e 6-bromo-4-hidróxi-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,062 mmols) em acetonitrila (1 mL) foi adicionado cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (23,53 mg, 0,123 mmols). A mistura de reação foi misturada

por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. 1-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazina (35,6 mg, 0,123 mmols) foi em seguida adicionada. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que o material de partida foi totalmente consumido. O produto desejado foi detectado como um pequeno pico e purificado usando HPLC de fase reversa para purificação. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O material foi também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 25 a 65% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 594,09; Tempo de retenção: 1,78 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters

XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 594,1; Tempo de retenção: 2,56 minutos. O composto do título (1,8 mg) foi isolado em 4,9% de produção.

EXEMPLOs 114 a 116

[00625] 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(114)

[00626] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,058 mmols) foram adicionadas base de Hunig (0,051 mL, 0,292 mmols) e 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazina, 2 TFA (31,9 mg, 0,058 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante

19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,06; Tempo de retenção: 1,76 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,07; Tempo de retenção: 2,59 minutos. O composto racêmico, Exemplo 114, (19,7 mg) foi isolado em 54,4% de produção.

[00627] O Exemplo 114 foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 115 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 116 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00628] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

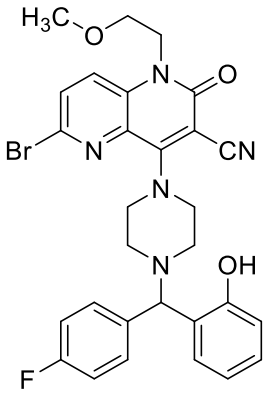
[00629] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00630] Exemplo 115: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,05; Tempo de retenção: 1,76 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,06; Tempo de retenção: 2,58 minutos. O Exemplo 115 (4,5 mg) foi isolado em 12,4% de produção.

[00631] Exemplo 116: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,05; Tempo de retenção: 1,76 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 624,07; Tempo de retenção: 2,58 minutos. O Exemplo 116 (4,2 mg) foi isolado em 11,6% de produção.

EXEMPLO 117

[00632] 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(117)

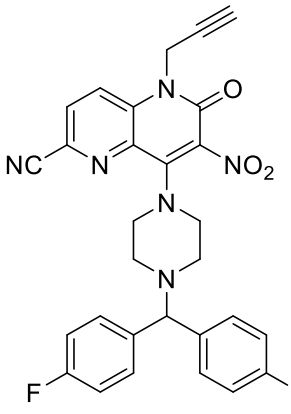
[00633] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,058 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,041 mL, 0,234 mmols) e 2-

((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol (16,72 mg, 0,058 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 592,04; Tempo de retenção: 2,29 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 592,03; Tempo de retenção: 1,54 minutos. O composto do título (6,4 mg) foi isolado em 18,6% de produção.

EXEMPLO 118

[00634] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-

(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



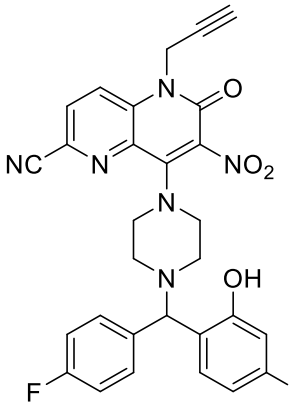
(118)

[00635] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (25 mg, 0,087 mmols) foi adicionada 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (24,97 mg, 0,087 mmols) seguida pela adição de base de Hunig (0,08 mL, 0,43 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 541,08; Tempo de retenção: 1,74 minutos. Condições de injeção 2: Coluna:

Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 541,09; Tempo de retenção: 2,38 minutos. O composto do título (32,4 mg) foi isolado em 68,9% de produção.

EXEMPLOs 119 a 121

[00636] 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(119)

[00637] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (25 mg, 0,087 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,076 mL, 0,433 mmols) seguido pela adição de 5-fluoro-2-((4-fluorofenil) (piperazin-1-il)metil)fenol, TFA (38,2 mg, 0,087 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que 2 picos principais foram obtidos. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a

100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,11; Tempo de retenção: 2,31 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,11; Tempo de retenção: 1,69 minutos. O composto do título (10,5 mg) foi isolado em 21,7% de produção.

[00638] Uma porção de 8,37 mg de material racêmico foi também purificada por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 120 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 121 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00639] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em

100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

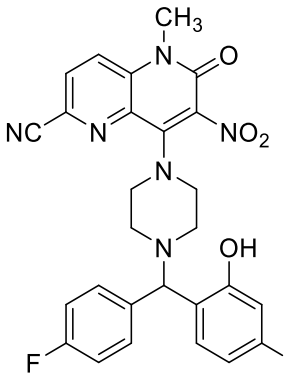
[00640] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00641] Exemplo 120: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,13; Tempo de retenção: 1,7 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 557,17; Tempo de retenção: 2,32 minutos. O Exemplo 120 (3,5 mg) foi isolado em 41,9% de produção.

[00642] Exemplo 121: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,16; Tempo de retenção: 1,7 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,12; Tempo de retenção: 2,32 minutos. O Exemplo 121 (3,2 mg) foi isolado em 38,3% de produção.

EXEMPLO 122

[00643] 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(122)

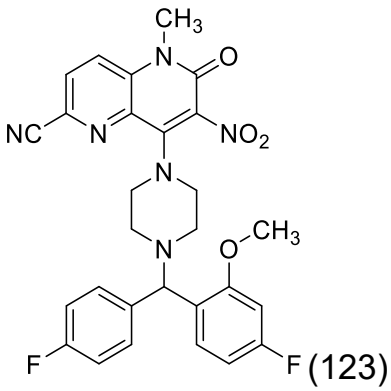
[00644] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,057 mmols) foi adicionado carbonato de potássio (23,50 mg, 0,170 mmols) seguido

pela adição de 5-fluoro-2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol, TFA (23,71 mg, 0,057 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que 2 picos principais foram obtidos. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 10 a 80% de B durante 27 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 533,11; Tempo de retenção: 1,53 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,8 %; Massa observada: 533,09; Tempo de retenção: 2,17 minutos. O composto do título (3,4 mg) foi isolado em 11,2% de produção.

EXEMPLOs 123 a 125

[00645] 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-

il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(123)

[00646] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (30 mg, 0,113 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,099 mL, 0,567 mmols) seguido pela adição de 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil) metil)piperazina, 2 TFA (61,9 mg, 0,113 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 48-88% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,16; Tempo de retenção: 2,41 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm,

partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,15; Tempo de retenção: 1,67 minutos. O composto do título racêmico (18 mg) foi isolado em 29,1% de produção.

[00647] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 124 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 125 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00648] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00649] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,14; Tempo de retenção: 2,41 minutos.

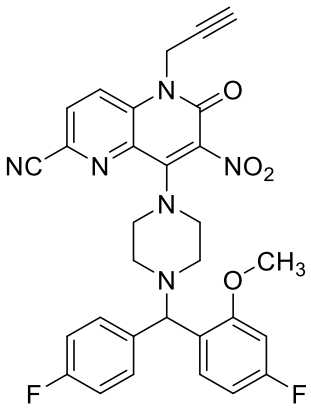
[00650] Exemplo 124: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,15; Tempo de retenção: 1,66 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0%; tempo de retenção: 1,66; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 547,15). O Exemplo

124 (8,1 mg) foi isolado em 13,1% de produção.

[00651] Exemplo 125: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,21; Tempo de retenção: 1,66 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 547,14; Tempo de retenção: 2,41 minutos. O Exemplo 125 (8,1 mg) foi isolado em 13,1% de produção.

EXEMPLOs 126 a 128

[00652] 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(126)

[00653] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (25 mg, 0,087 mmols) foram adicionados 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina, 2 TFA (47,3 mg, 0,087 mmols) seguido pela adição de base de Hunig (0,08 mL, 0,43 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o

produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,14; Tempo de retenção: 2,47 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,17; Tempo de retenção: 1,73 minutos. O composto do título racêmico (21,3 mg) foi isolado em 42,9% de produção.

[00654] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 127 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 128 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00655] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00656] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água

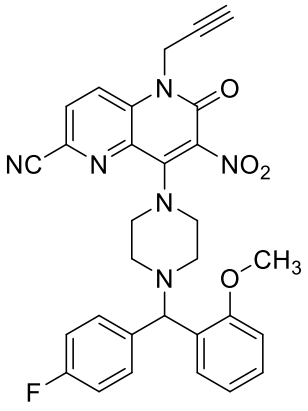
com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00657] Exemplo 127: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,12; Tempo de retenção: 1,75 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,16; Tempo de retenção: 2,48 minutos. O Exemplo 127 (7,7 mg) foi isolado em 15,5% de produção.

[00658] Exemplo 128: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,15; Tempo de retenção: 1,74 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 571,16; Tempo de retenção: 2,48 minutos. O Exemplo 128 (7,5 mg) foi isolado em 15,1% de produção.

EXEMPLOs 129 a 131

[00659] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(129)

[00660] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (25 mg, 0,087 mmols) foi adicionado 1-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)piperazina, 2 TFA (45,8 mg, 0,087 mmols) seguido pela adição de base de Hunig (0,08 mL, 0,43 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação

em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,15; Tempo de retenção: 1,67 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,15; Tempo de retenção: 2,45 minutos. O composto do título racêmico (27,3 mg) foi isolado em 56,8% de produção.

[00661] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 130 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 131 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00662] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

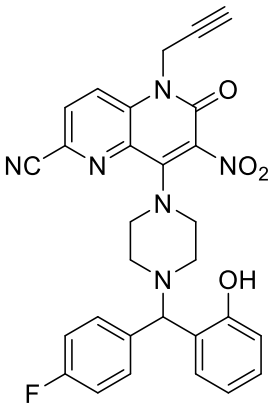
[00663] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00664] Exemplo 130: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,15; Tempo de retenção: 2,45 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,13; Tempo de retenção: 1,68 minutos. O Exemplo 130 (8 mg) foi isolado em 16,6% de produção.

[00665] Exemplo 131: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,14; Tempo de retenção: 2,45 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,17; Tempo de retenção: 1,71 minutos. O Exemplo 131 (2,3 mg) foi isolado em 4,8% de produção.

EXEMPLOs 132 a 134

[00666] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(132)

[00667] A uma solução de DMF (1,5 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (25 mg, 0,087 mmols) foram adicionados 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol, 2 TFA (44,6 mg, 0,087 mmols) seguido pela adição de base de Hunig (0,08 mL, 0,43 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,13; Tempo de retenção: 2,26 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm,

partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,14; Tempo de retenção: 1,62 minutos. O composto do título racêmico (9,7 mg) foi isolado em 20,7% de produção.

[00668] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 133 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 134 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00669] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

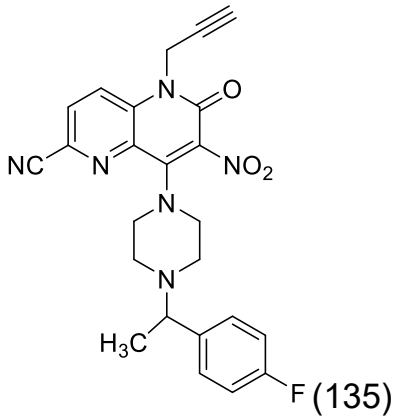
[00670] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00671] Exemplo 133: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,17; Tempo de retenção: 2,25 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,15; Tempo de retenção: 1,61 minutos. O Exemplo 133 (4,3 mg) foi isolado em 9,2% de produção.

[00672] Exemplo 134: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,12; Tempo de retenção: 2,25 min. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,19; Tempo de retenção: 1,6 min. O Exemplo 134 (2,8 mg) foi isolado em 6% de produção.

EXEMPLOs 135 a 137

[00673] 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(135)

[00674] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,055 mmols) e 1-(1-feniletil) piperazina (46,4 mg, 0,111 mmols) foram adicionadas base de Hunig (0,029 mL, 0,166 mmols) e 1-(1-feniletil)piperazina (46,4 mg, 0,111 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 13-53% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção

1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 461,16; Tempo de retenção: 1,33 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 461,11; Tempo de retenção: 2,15 minutos. O composto do título racêmico (20,5 mg) foi isolado em 80,9% de produção.

[00675] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 136 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 137 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00676] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00677] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água

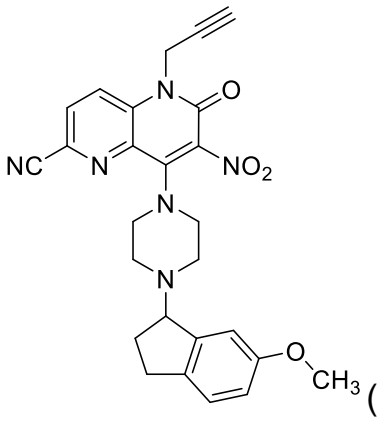
com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00678] Exemplo 136: Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 461,12; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 461,12; Tempo de retenção: 2,15 minutos. O Exemplo 136 (6,1 mg) foi isolado em 24,1% de produção.

[00679] Exemplo 137: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 461,14; Tempo de retenção: 1,35 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 461,13; Tempo de retenção: 2,15 minutos. O Exemplo 137 (5,7 mg) foi isolado em 22,5% de produção.

EXEMPLO 138

[00680] 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



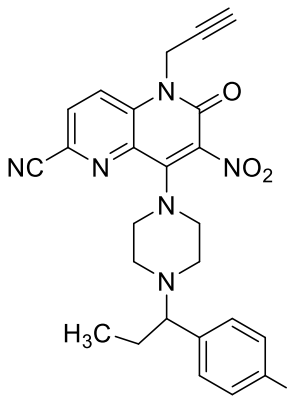
(138)

[00681] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,055 mmols) e base de Hunig (0,029 mL, 0,166 mmols) foi adicionada 1-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina (51,0 mg, 0,111 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída.

O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 15-55% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 485,18; Tempo de retenção: 2,13 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 485,16; Tempo de retenção: 1,4 minutos. O composto do título (24 mg) foi isolado em 90,1% de produção.

EXEMPLOs 139 a 141

[00682] 8-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(139)

[00683] A uma solução de DMF (1 mL) de 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,055 mmols) e 1-(1-fenilpropil) piperazina, 2 TFA (35,9 mg, 0,083 mmols) foram adicionadas base de Hunig (0,048 mL, 0,277 mmols) e 1-(1-fenilpropil)piperazina, 2 TFA (35,9 mg, 0,083 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 475,16; Tempo de retenção: 1,45 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters

XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 475,16; Tempo de retenção: 2,29 minutos. O composto do título racêmico (15,3 mg) foi isolado em 58,6% de produção.

[00684] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 140 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 141 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

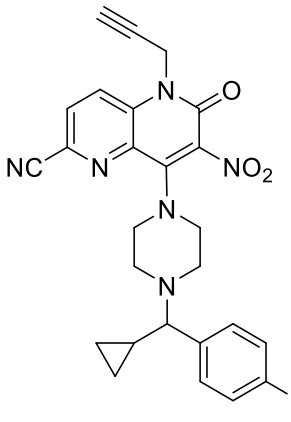
[00685] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00686] Exemplo 140: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 475,19; Tempo de retenção: 2,28 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 475,19; Tempo de retenção: 1,47 minutos. O Exemplo 140 (6,9 mg) foi isolado em 26,4% de produção.

[00687] Exemplo 141: Resultados de injeção 1: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 475,17; Tempo de retenção: 2,28 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,5 %; Massa observada: 475,18; Tempo de retenção: 1,47 minutos. O Exemplo 141 (6,4 mg) foi isolado em 24,5% de produção.

EXEMPLOs 142 a 144

[00688] 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(142)

[00689] A uma solução de DMF (1 mL) de 1-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazina, TFA (24,14 mg, 0,069 mmols) e 8-cloro-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (20 mg, 0,069 mmols) foi adicionada base de Hunig (0,036 mL, 0,208 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45-85% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga.

[00690] O material racêmico foi purificada por usando SFC-

cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 143 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 144 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00691] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

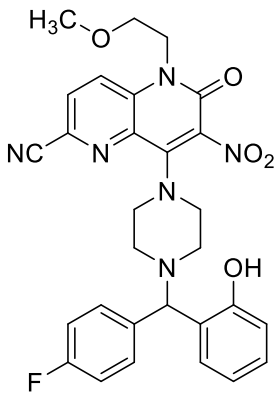
[00692] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00693] O Exemplo 143: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,02; Tempo de retenção: 1,56 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,02; Tempo de retenção: 2,23 minutos. O Exemplo 143 (3,8 mg) foi isolado em 11,3% de produção.

[00694] O Exemplo 144: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,03; Tempo de retenção: 1,41 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 487,03; Tempo de retenção: 2,23 minutos. O Exemplo 144 (4 mg) foi isolado em 11,9% de produção.

EXEMPLO 145

[00695] 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



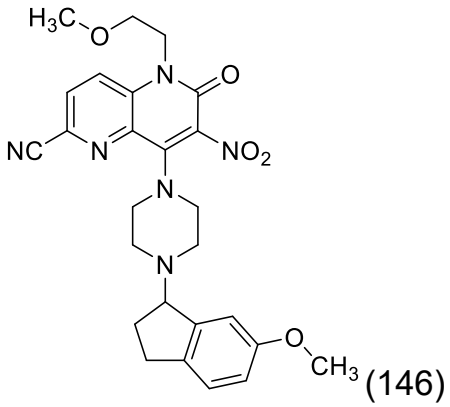
(145)

[00696] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (5 mg, 0,016 mmols) foram adicionados base de Hunig (8,49 µl, 0,049 mmols) e 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol (9,28 mg, 0,032 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38-78% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 559,23; Tempo de retenção: 1,6 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel

A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 559,19; Tempo de retenção: 2,27 minutos. O composto do título (1,5 mg) foi isolado em 16,8% de produção.

EXEMPLO 146

[00697] 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



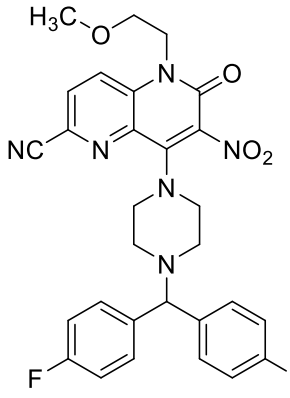
(146)

[00698] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,049 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,025 mL, 0,146 mmols) e 1-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina (16,93 mg, 0,073 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio

de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 505,21; Tempo de retenção: 1,41 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 505,2; Tempo de retenção: 2,13 minutos. O composto do título (12,5 mg) foi isolado em 50,6% de produção.

EXEMPLO 147

[00699] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



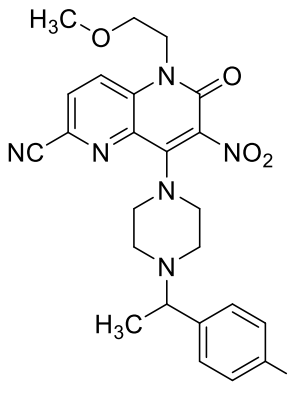
(147)

[00700] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,049 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,025 mL, 0,146 mmols) e 1-

(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (21,02 mg, 0,073 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 46 a 86% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 561,17; Tempo de retenção: 1,79 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 561,17; Tempo de retenção: 2,46 minutos. O composto do título (13,5 mg) foi isolado em 49,1% de produção.

EXEMPLOs 148 a 150

[00701] 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(148)

[00702] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,049 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,051 mL, 0,292 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazina, ácido hidroclórico aquoso 2 (20,50 mg, 0,073 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38-78% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 481,19; Tempo de retenção: 1,36 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de

1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 481,17; Tempo de retenção: 2,16 minutos. O composto do título racêmico (11,5 mg) foi isolado em 48,8% de produção.

[00703] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 149 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 150 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00704] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

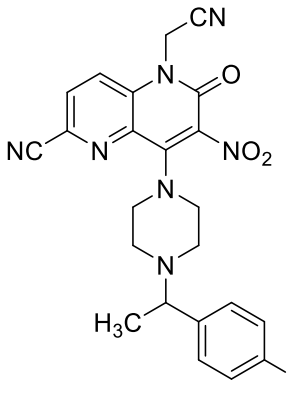
[00705] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00706] Exemplo 149: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,1 %; Massa observada: 481,18; Tempo de retenção: 2,17 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 481,16; Tempo de retenção: 1,36 minutos. O Exemplo 149 (3,7 mg) foi isolado em 15,7% de produção.

[00707] Exemplo 150: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,1 %; Massa observada: 481,2; Tempo de retenção: 2,17 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 481,18; Tempo de retenção: 1,36 minutos. O Exemplo 150 (3,6 mg) foi isolado em 15,3% de produção.

EXEMPLO 151

[00708] 5-(cianometil)-8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



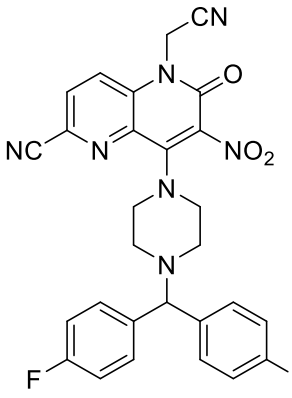
(151)

[00709] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(cianometil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,052 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,027 mL, 0,155 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazina (16,18 mg, 0,078 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hr. A análise de LC/EM indicou que a reação foi aproximadamente 80% concluída. A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 3 mais horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 28 a 68% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM

analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,14; Tempo de retenção: 1,28 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,15; Tempo de retenção: 2,07 minutos. O composto do título (6,6 mg) foi isolado em 27,5% de produção.

EXEMPLO 152

[00710] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-(cianometil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



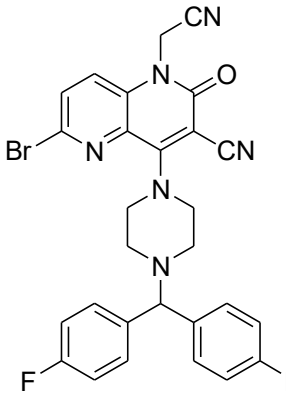
(152)

[00711] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 8-cloro-5-(cianometil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (15 mg, 0,052 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,027 mL, 0,155 mmols) e 1-

(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (22,40 mg, 0,078 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 41 a 81% de B durante 23 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 542,09; Tempo de retenção: 1,71 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 542,11; Tempo de retenção: 2,32 minutos. O composto do título (5,3 mg) foi isolado em 18,8% de produção.

EXEMPLO 153

[00712] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



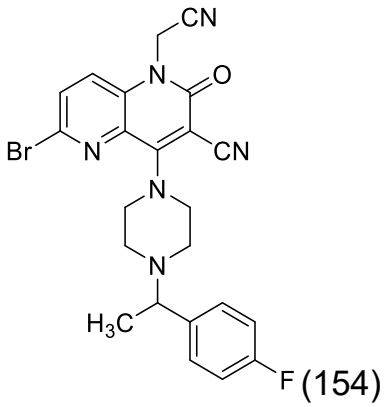
(153)

[00713] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,046 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,024 mL, 0,139 mmols) e 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina (20,05 mg, 0,070 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 43 a 83% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,1 %; Massa observada: 577,13; Tempo de retenção: 2,39 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,7 %; Massa observada: 575,07; Tempo de retenção: 1,74 minutos. O composto do título (6,3 mg) foi isolado em 23,8% de produção.

EXEMPLO 154

[00714] 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



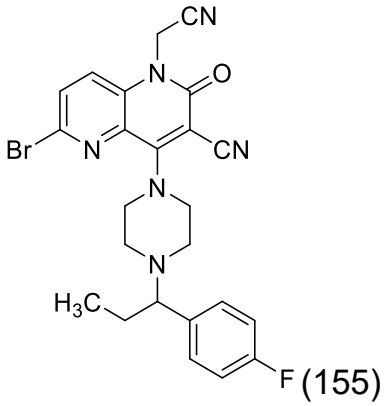
(154)

[00715] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,046 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,024 mL, 0,139 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazina (14,48 mg, 0,070 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38-78% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As

frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,97; Tempo de retenção: 2,05 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,95; Tempo de retenção: 1,26 minutos. O composto do título (6,6 mg) foi isolado em 29% de produção.

EXEMPLO 155

[00716] 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)propil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



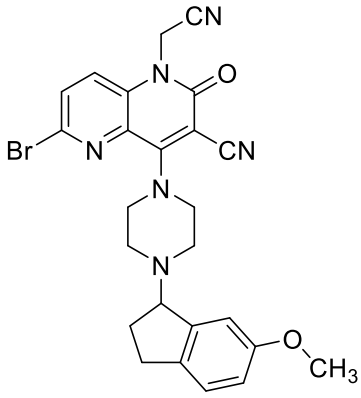
(155)

[00717] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,046 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,024 mL, 0,139 mmols) e 1-(1-(4-fluorofenil)propil)piperazina (15,46 mg, 0,070 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação está concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38 a 78% de B durante 25 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 509,07; Tempo de retenção: 1,43 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 509,1; Tempo de retenção: 2,26 minutos. O composto do título (6,8 mg) foi isolado em

29% de produção.

EXEMPLO 156

[00718] 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



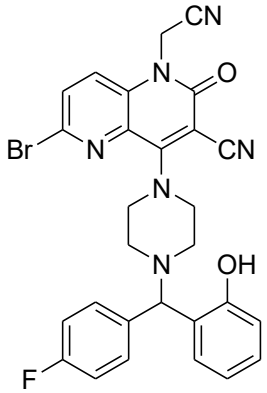
(156)

[00719] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,046 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,024 mL, 0,139 mmols) e 1-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina (16,16 mg, 0,070 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante a noite. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 32-72% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida

uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,0 %; Massa observada: 519,08; Tempo de retenção: 2,06 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,6 %; Massa observada: 519,04; Tempo de retenção: 1,36 minutos. O composto do título (2,8 mg) foi isolado em 11,7% de produção.

EXEMPLO 157

[00720] 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



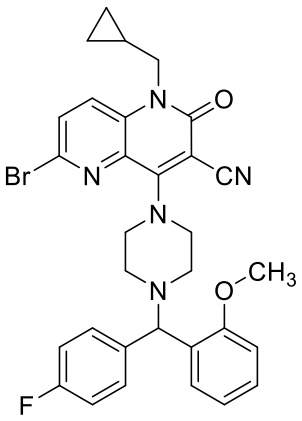
(157)

[00721] A uma solução de DMF (0,5 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (25 mg, 0,077 mmols) foram adicionados base de Hunig (0,040 mL, 0,232 mmols) e 2-((4-fluorofenil)(piperazin-1-il)metil)fenol, TFA (37,1 mg, 0,093 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. A análise de LC/EM indicou que o produto desejado foi detectado. O material cru foi purificado por meio

de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 36 a 76% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 573,08; Tempo de retenção: 2,26 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 573,1; Tempo de retenção: 1,58 minutos. O composto do título (4,5 mg) foi isolado em 10,2% de produção.

EXEMPLOs 158 a 160

[00722] 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil) metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(158)

[00723] A uma solução de DMF (1 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,044 mmols) foram adicionados 1-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)piperazina, TFA (18,36 mg, 0,044 mmols)) seguido pela adição de base de Hunig (0,023 mL, 0,133 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,08; Tempo de retenção: 1,78 minutos. Condições de injeção 2: Coluna:

Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,13; Tempo de retenção: 2,68 minutos. O composto do título racêmico (16,8 mg) foi isolado em 63,4% de produção.

[00724] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 159 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 160 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

[00725] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00726] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

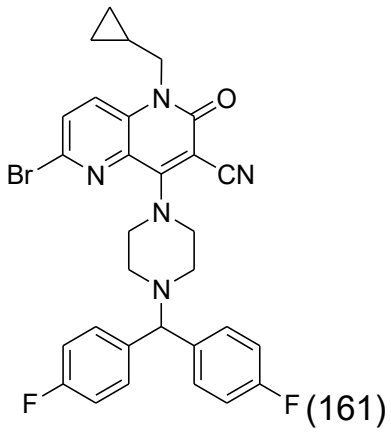
[00727] Exemplo 159: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,08; Tempo de retenção: 1,78 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,09; Tempo de retenção: 2,68 minutos. O Exemplo 159 (6,6 mg) foi isolado

em 24,9% de produção.

[00728] Exemplo 160: Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,08; Tempo de retenção: 1,78 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 602,11; Tempo de retenção: 2,68 minutos. O Exemplo 160 (5,2 mg) foi isolado em 19,6% de produção.

EXEMPLO 161

[00729] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



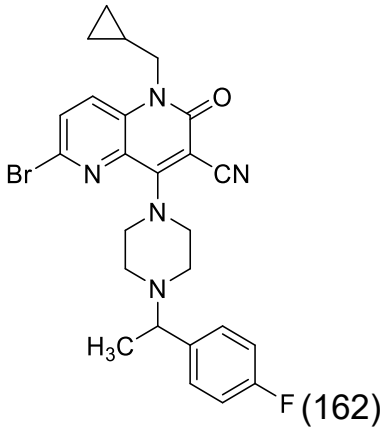
(161)

[00730] A uma solução de DMF (15 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,044 mmols) foi adicionada 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina, TFA (17,83 mg, 0,044 mmols)) seguido por base de Hunig (0,023 mL, 0,133 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55-100% de B durante 20 minutos, em seguida um tempo de retenção de 6 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para

determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 590,11; Tempo de retenção: 2,66 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 590,1; Tempo de retenção: 1,9 minutos. O composto do título (14,5 mg) foi isolado em 55,8% de produção.

EXEMPLOs 162 a 164

[00731] 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(162)

[00732] A uma solução de DMF (15 mL) de 6-bromo-4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg,

0,044 mmols) foi adicionado 1-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazina, TFA (14,28 mg, 0,044 mmols)) seguido por base de Hunig (0,023 mL, 0,133 mmols). A mistura de reação foi misturada por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/minuto. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,07; Tempo de retenção: 1,49 minutos. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,09; Tempo de retenção: 2,38 minutos. O composto do título racêmico (14,8 mg) foi isolado em 65,9% de produção.

[00733] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-

cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 163 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 164 (isômero de segunda eluição). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final.

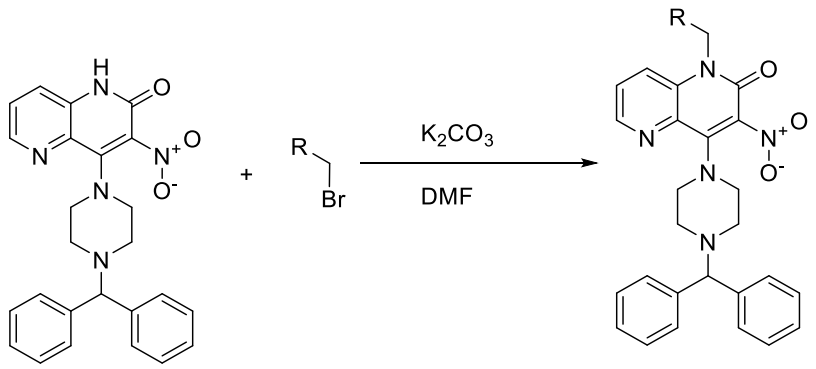
[00734] Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00735] Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/minuto; Detecção: EM e UV (220 nm).

[00736] O Exemplo 163: Resultados de injeção 1: Pureza: 97,5 %; Massa observada: 510,13; Tempo de retenção: 2,37 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 98,3 %; Massa observada: 510,11; Tempo de retenção: 1,51 minutos. O Exemplo 163 (3,5 mg) foi isolado em 15,6% de produção.

[00737] O Exemplo 164: Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 510,13; Tempo de retenção: 2,37 minutos. Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,11; Tempo de retenção: 1,51 minutos. O Exemplo 164 (4,5 mg) foi isolado em 20% de produção.

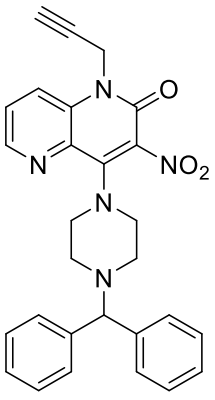
[00738] Processo Geral para a Preparação do Exemplo 204 e análogos de 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-alquil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona:



[00739] Uma solução de DMF (15,5 mL) de 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona foi preparada. A cada um dos haletos de alquila pesados em frasconetes com rosca de 16 x 100 mm foram adicionados 0,500 mL da solução de 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, carbonato de potássio (25 mg, 0,18 mmols), e uma barra de agitação. O frascos foram tampados e deixados agitar em temperatura ambiente durante 4 horas antes do aquecimento para 50 °C com agitação durante a noite. A misturas foram transferida para cartuchos SPE de 6 mL vazios para filtragem, coletando em frasconetes com rosca de 16 x 48 mm. Os frasconetes de reação foram cada qual enxaguados com 0,5 mL de DMF. Os enxágues foram transferidos para os cartuchos de filtro. As misturas cruas foram purificadas por HPLC preparativa usando as condições descritas para cada Exemplo.

EXEMPLO 165

[00740] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(prop-2-in-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



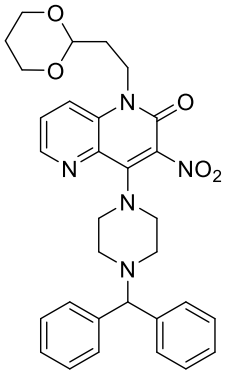
(165)

[00741] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM

com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 54,7% de produção (11,8 mg).

EXEMPLO 166

[00742] 1-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

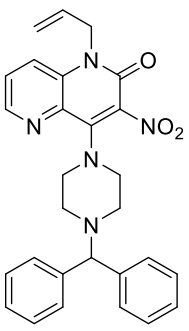


(166)

[00743] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 36% de produção (9 mg).

EXEMPLO 176

[00744] 1-alil-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

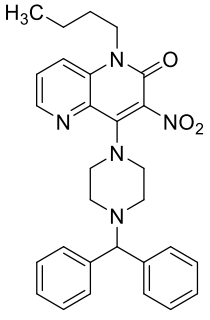


(176)

[00745] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 37,4% de produção (8,1 mg).

EXEMPLO 177

[00746] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-butil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

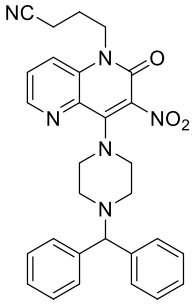


(177)

[00747] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 26,3% de produção (5,9 mg).

EXEMPLO 183

[00748] 4-(4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)butanonitrila

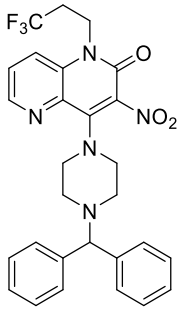


(183)

[00749] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 36,3% de produção (8,3 mg).

EXEMPLO 185

[00750] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



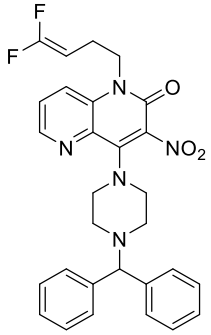
(185)

[00751] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM

com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 22,7% de produção (5,5 mg).

EXEMPLO 186

[00752] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

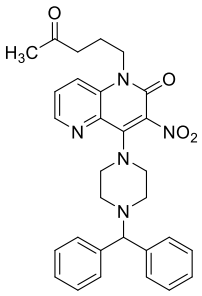


(186)

[00753] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 32,6% de produção (7,8 mg).

EXEMPLO 187

[00754] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(4-oxopentil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

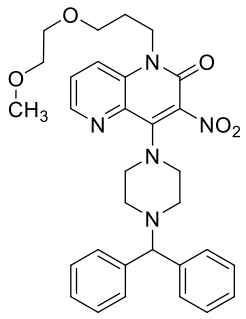


(187)

[00755] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 70 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 22% de produção (5,2 mg).

EXEMPLO 189

[00756] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-(2-metoxietóxi)propil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

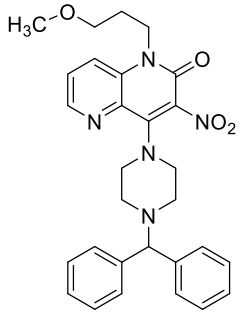


(189)

[00757] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 65 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 32,3% de produção (8,1 mg).

EXEMPLO 190

[00758] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-metoxipropil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

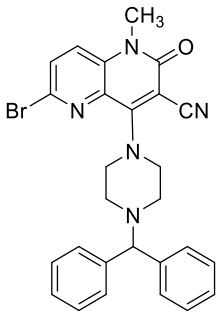


(190)

[00759] O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 65 a 100% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters BEH C18, 2,0 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B, 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. O composto do título foi isolado em 32,9% de produção (7,6 mg).

EXEMPLO 191

[00760] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

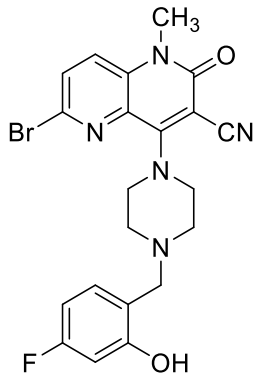


(191)

[00761] 1-Benzidrilpiperazina (85 mg, 0,335 mmols) foi adicionada em uma única porção a uma solução de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (100 mg, 0,335 mmols) e base de Hunig (0,117 mL, 0,670 mmols) em DMF (5 mL) sob nitrogênio. A reação foi monitorada por HPLC. Após 2 hr, a reação foi concluída. A mistura de reação foi em seguida diluída com clorofórmio e lavada (2x) com NaHCO3 aquoso saturado. A camada orgânica foi em seguida secada sobre MgSO4, filtrada e evaporada sob pressão reduzida durante a noite para fornecer o produto como um sólido off-white (132 mg, 77%). Condições de LC/EM: Volume de injeção; 3 µL, % de Partida de B; 2, % Final de B;98, Tempo de gradiente; 1,5 min, Taxa de fluxo; 0,8 mL / min, Comprimento de onda; 220 nm, Par de solvente; Água/Acetonitrila/TFA, Solvente A; 100% de água/ 0,05% de TFA, Solvente B; 100% de acetonitrila/0,05% de TFA, Coluna; Waters Aquity BEH C18 2,1 X 50 mm 1,7U MW1, Temperatura de forno; 40. Resultados de LC/EM: 0,990 min. (M+H)+; 514. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 5H), 7,32 (t, J=7,6 Hz, 4H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 4,08-3,95 (m, 4H), 3,61 (s, 3H).

EXEMPLO 192

[00762] 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



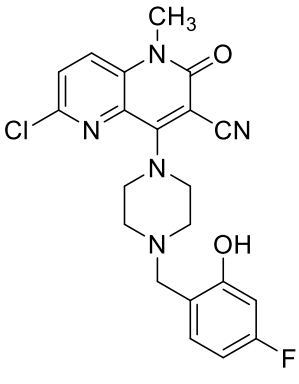
(192)

[00763] 2,2,2-trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenol (109 mg, 0,335 mmols) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (100 mg,

0,335 mmols) e trietilamina (0,140 mL, 1,005 mmols) em DMF (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante o final de semana. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 10 a 60% de B durante 23 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 9,1 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 96%. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,95-7,92 (m, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,63-6,57 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,74-2,69 (m, 4H).

EXEMPLO 193

[00764] 6-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



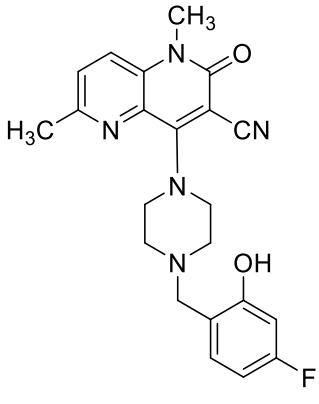
(193)

[00765] 5-Fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenol (8,28 mg, 0,039 mmols) foi adicionado a uma solução de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (10 mg, 0,039 mmols) e trietilamina (0,016 mL, 0,118 mmols) em DMF (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 35-75% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O material foi também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 0 a 40% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a

100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de injeção 2:1,32 minutos, [M+H]: 428,05 Resultados de injeção 1 2,04 minutos, [M+H]; 428,04. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J=8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8 Hz, 1H), 7,42 (br. s., 1H), 6,74 (d, J=9,5 Hz, 2H), 4,25 (br. s., 2H), 4,14-3,91 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,55 (s, 2H).

EXEMPLO 194

[00766] 4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



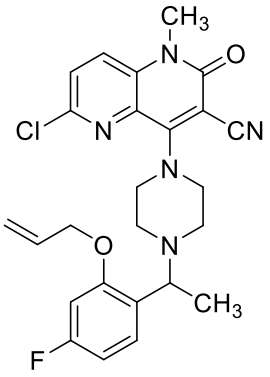
(194)

[00767] Base de Hunig (10,48 µl, 0,060 mmols) foi adicionada a uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenol (19,46 mg, 0,060 mmols) e 4-cloro-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (14,02 mg, 0,06 mmols) em DMF (2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, sob nitrogênio. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 um; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água

com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 30 a 70% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 6,6 mg, (27%) e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 99%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 408,01; Tempo de retenção: 1,21 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,02; Tempo de retenção: 1,8 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,64-6,58 (m, 2H), 3,91 (br. s., J=3,3 Hz, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,70 (br. s., 4H), 2,54 (s, 3H).

EXEMPLO 195

[00768] 4-(4-(1-(2-(alilóxi)-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



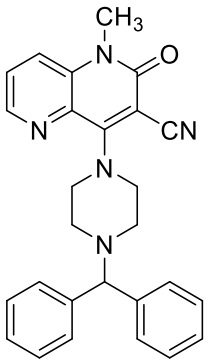
(195)

[00769] Carbonato de potássio (82 mg, 0,590 mmols) foi suspenso em DMF DMF anidroso (4 mL). 4,6-Dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (50 mg, 0,197 mmols) e 1-(1-(2-(alilóxi)-4-fluorofenil)etil)piperazina (52,0 mg, 0,197 mmols) foram em seguida adicionados e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A mistura foi filtrada e concentrada sob vácuo elevado. O resíduo foi dissolvido em DMF e o material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 42 a 82% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 6,5 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 482,08; Tempo de retenção: 1,54 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,78 (d,

J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,89 (dd, J=11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,15-5,95 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,28 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,61 (br. s., 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,83 (br. s., 4H), 2,69-2,55 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,6 Hz, 3H). A ressonância de N-CH3 não foi claramente observada devido à supressão de água usada na aquisição do espectro.

EXEMPLO 196

[00770] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



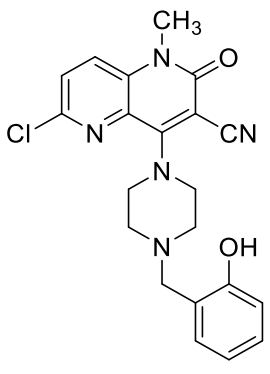
(196)

[00771] 4-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,039 mmols) foi suspensa em THF (2 mL). Dietilzinco (0,093 mL, 0,093 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (4,49 mg, 3,89 µmol) foram em seguida adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 70 °C em um tubo selado durante a noite. No aquecimento inicial, a suspensão torna-se uma solução de cor amarela que escureceu no aquecimento durante a noite. A mistura foi em seguida resfriada, filtrada, e evaporada até a secura, e o resíduo dissolvido em 2 mL de DMF. A solução A solução crua foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de

evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 5,2 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi de 99%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 436,17; Tempo de retenção: 1,34 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 436,15; Tempo de retenção: 2,17 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,51 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,3 Hz, 4H), 7,33 (t, J=7,7 Hz, 4H), 7,25-7,12 (m, 2H), 4,40 (s, 1H).

EXEMPLO 198

[00772] 6-cloro-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(198)

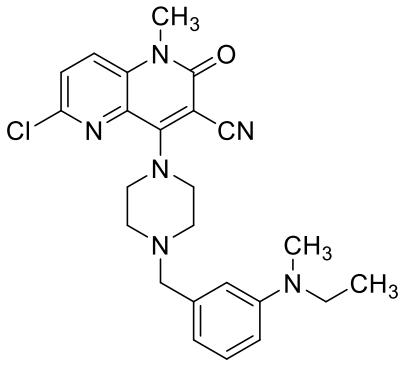
[00773] 2-(Piperazin-1-ilmetil)fenol-2,2,2,-trifluoroacetato (27,7 mg,

0,091 mmols) foi adicionado a uma solução de trietilamina (0,050 mL, 0,362 mmols) e 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (23 mg, 0,091 mmols) em DMF (4 mL) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi evaporada até a secura e em seguida dissolvido em 2 mL de DMF e este foi fracionado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 10 a 60% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 10,6 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 95%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 410,04; Tempo de retenção: 1,36 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,1 %; Massa observada: 410,09; Tempo de retenção: 1,9 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,38

(d, J=7,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,29 (br. s., 2H), 4,05 (br. s., 2H), 3,57 (s, 3H), 2,55 (s, 2H). 4 H'S da piperazina estão faltando devido ao pico de supressão de água.

EXEMPLO 199

[00774] 6-cloro-4-(4-(3-(etil(metil)amino)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



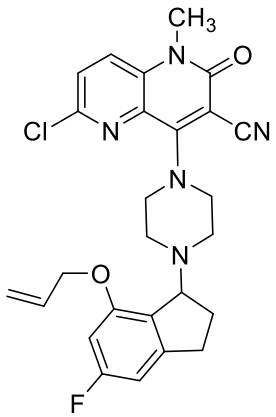
(199)

[00775] 4,6-Dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,079 mmols) e base de Hunig (0,030 mL, 0,173 mmols) foram dissolvidos em DMF (2 mL). N-Etil-N-metil-3-(piperazin-1-ilmetil)aniline 2,2,2-trifluoroacetato de (27,3 mg, 0,079 mmols) foi em seguida adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 4 h, a reação prosseguiu até a conclusão. O produto de reação cru foi purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38 a 78% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 2,2 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel

A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,13; Tempo de retenção: 1,02 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 451,11; Tempo de retenção: 2. 19 min. A técnica de supressão de água usada na aquisição do espectro do produto impediu que um alinhamento total fosse feito, com apenas os sinais aromáticos sendo descritos. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,09 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,83 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,05-7,28 (m, 1H), 6,57-6,87 (m, 3H). O composto do título 2,2 foi isolado em 8,2% de produção.

EXEMPLO 200

[00776] 4-(4-(7-(alilóxi)-5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(200)

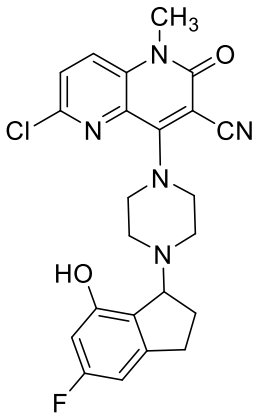
[00777] Uma solução de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (54 mg, 0,213 mmols), 1-(7-(alilóxi)-5-fluoro-

2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazina (58,7 mg, 0,213 mmols) e trietilamina (0,059 mL, 0,425 mmols) em DMF (5 mL) foi agitada sob nitrogênio durante o final de semana. O solvente foi em seguida removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em diclorometano. A camada orgânica foi lavada com tampão de fosfato de potássio a 1,5 M (2x) e foi em seguida secada sobre MgSO4, filtrada e concentrada em vácuo para fornecer 159 mg do produto cru. 127 mg deste material foram fracionados usando cromatografia rápida; 1 a 5% de metanol em diclorometano como eluente, e uma coluna de sílica-gel Biotage 24 g. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o produto como um óleo de cor marrom, 73 mg, 87%. 32 mg do produto de reação cru acima foram purificados por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 9,8 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi de 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,05; Tempo de retenção: 1,41 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato

de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,05; Tempo de retenção: 2. 22 min. 1H RMN (400 MHz, clorofórmio-d) δ 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,52-5,41 (m, 1H), 5,29 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,37 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,03-3,86 (m, 4H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,03 (dt, J=16,4, 8,3 Hz, 1H), 2,85-2,69 (m, 5H), 2,31-2,06 (m, 2H).

EXEMPLO 201

[00778] 6-cloro-4-(4-(5-fluoro-7-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



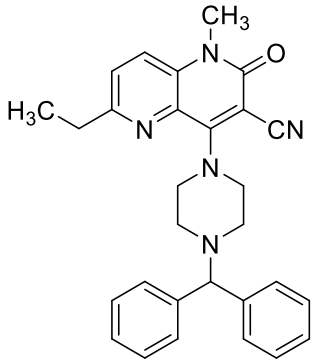
(201)

[00779] A uma solução de 4-(4-(7-(alilóxi)-5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (75 mg, 0,152 mmols) em THF (3 mL) sob nitrogênio foi adicionado uma quantidade catalítica de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (3,51 mg, 3,04 µmol). A solução levemente marrom foi agitada durante 5 min, após os quais, boro-hidreto (8,62 mg, 0,228 mmols) e a mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi transferida para uma placa de TLC de sílica-gel preparativa que foi

eluída usando 30% de acetona em hexanos. Duas frações foram eluídas da placa com o material de Rf inferior sendo também purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 3,4 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi de 94%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,6 %; Massa observada: 453,97; Tempo de retenção: 2,09 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 94,2 %; Massa observada: 453,95; Tempo de retenção: 1,27 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,84 (br. s., 2H), 3,58 (br. s., 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,88 (br. s., 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 2H).

EXEMPLO 202

[00780] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-etil-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



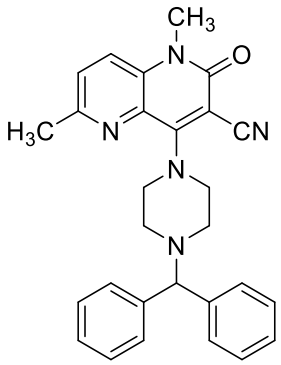
(202)

[00781] 4-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,039 mmols) foi suspensa em THF (2 mL). Dietilzinco (0,093 mL, 0,093 mmols) e tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (4,49 mg, 3,89 µmol) foram em seguida adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 70 °C em um tubo selada durante a noite. No aquecimento inicial, a suspensão torna-se uma solução de cor amarela. A mistura de reação foi em seguida resfriada, filtrada e evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em 2 mL de DMF e esta solução purificada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 7,3 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma

retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 464,16; Tempo de retenção: 1,52 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 464,14; Tempo de retenção: 2. 4 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,90 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,3 Hz, 4H), 7,33 (t, J=7,7 Hz, 4H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,95 (br. s., 2H), 3,50 (s, 3H*), 3,43 (br. s., 2H), 2,80 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,60 a 2,53 (m, 4H), 1,20 (t, J=7,5 Hz, 3H).

EXEMPLO 204

[00782] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



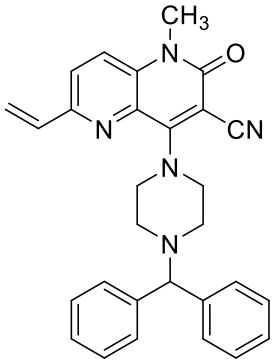
(204)

[00783] (Bromometileno)dibenzeno (16,17 mg, 0,065 mmols) foi adicionado a uma solução de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5- 2,2,2-trifluoroacetato de naftiridina-3-carbonitrila (26 mg, 0,065 mmols) e trietilamina (0,027 mL, 0,196 mmols) em DMF (2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Um equivalente adicional de (bromometileno)dibenzeno (16,17 mg, 0,065 mmols) foi adicionado juntamente com 1 outro

equivalente de trietilamina e a mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante mais 48 h. A mistura de reação crua foi em seguida fracionada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 3,3 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi de 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 450,14; Tempo de retenção: 2,35 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 450,12; Tempo de retenção: 1,53 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Hz, 4H), 7,33 (t, J=7,5 Hz, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,96 (br. s., 4H), 3,51 (s, 3H), 2,60 (br. s., 4H), 2,51 (s, 3H).

EXEMPLO 208

[00784] 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-6-vinil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



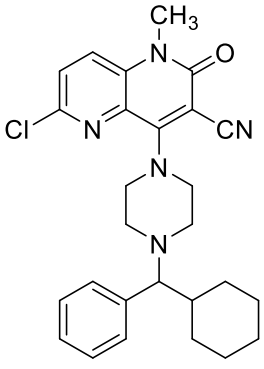
(208)

[00785] Uma mistura de 4-(4-Benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (30 mg, 0,058 mmols), viniltrifluoroborato de potássio (9,37 mg, 0,070 mmols), e PdCl2(dppf) (4,27 mg, 5,83 µmol) foi colocada em um frasconete de micro-ondas seco que foi em seguida selado. BuOH (2 mL) e TEA (0,012 mL, 0,087 mmols) foram adicionados e o frasco foi evacuado e carregado com nitrogênio (3x). A mistura de reação foi aquecida em micro-ondas a 110 ºC durante 2 hr antes de ser deixada resfriar e evaporada até a secura em vácuo. O material residual foi em seguida dissolvido em DMF (2 mL) e esta solução foi fracionada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 15,7 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,17, 462,17, 462,17; Tempo de retenção: 2,34, 2,42, 2,49 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,19; Tempo de retenção: 1,5 min. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,7 Hz, 4H), 7,32 (t, J=7,7 Hz, 4H), 7,14-7,25 (m, 2H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,13 (d, J=18,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H). Devido à técnica de supressão de água usada na aquisição do espectro dos produtos, a detecção da piperazina e dos prótons de N-Me foi obscurecida.

EXEMPLO 209

[00786] 6-cloro-4-(4-(ciclo-hexil(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



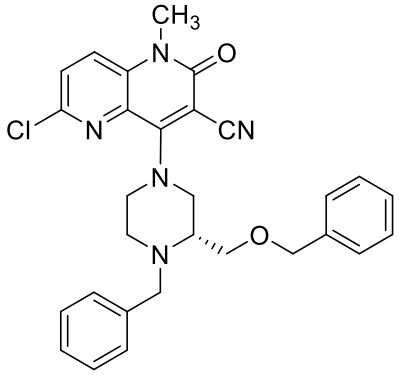
(209)

[00787] Trietilamina (0,016 mL, 0,118 mmols) foi adicionada a uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(ciclo-hexil (fenil)metil)piperazina (16,12 mg, 0,043 mmols) e 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (10 mg, 0,039 mmols) em DMF (1 mL). A

mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação crua foi em seguida fracionada por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 3,7 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi 98%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,5 %; Massa observada: 476,1; Tempo de retenção: 1,72 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 476,11; Tempo de retenção: 2,81 min. Os dados de RMN não puderam ser totalmente interpretados devido à concentração da amostra teste ser muito diluída. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,30 a 7,38 (m, 2H), 7,21 (br d, J=7,3 Hz, 3H), 3,83 (br t, J=5,0 Hz, 4H), 3,50 (s, 3H).

EXEMPLO 210

[00788] (R)-4-(4-benzil-3-((benziloxi)metil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



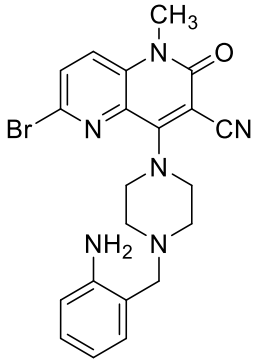
(210)

[00789] 4,6-Dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (20 mg, 0,079 mmols) foi dissolvida em DMF seco (2 mL) e carbonato de potássio (32,6 mg, 0,236 mmols). (R)-1-benzil-2-((benziloxi)metil)piperazina (25,7 mg, 0,087 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 60 °C em um frasconete selado durante o final de semana. A mistura de reação foi deixada resfriar, e foi em seguida filtrada e o produto cru foi fracionado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 1,2 mg, e sua pureza estimada por análise de LC/EM foi de 100%. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0

%; Massa observada: 514; Tempo de retenção: 1,8 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 514,04; Tempo de retenção: 2,8 min.

EXEMPLO 211

[00790] 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



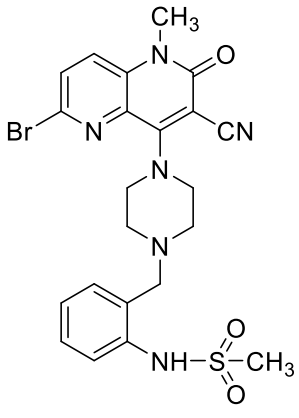
(211)

[00791] (2-formilfenil)carbamato de terc-butila (92 mg, 0,416 mmols) foi adicionado a uma solução de 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetato) (200 mg, 0,347 mmols) em DMF (5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, após a qual cianoboro-hidreto de sódio (65,4 mg, 1,041 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Metanol foi em seguida adicionado e a mistura resultante foi filtrada e o filtrado fracionado usando HPLC preparativa de fase reversa usando CH3OH-H2O-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas em vácuo para fornecer (2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)carbamato de terc-butila como um sólido amarelo. O material foi dissolvido em

diclorometano (5 mL) e TFA (3 mL, 38,9 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, e foi em seguida concentrada sob vácuo para fornecer um óleo laranja. Este material foi também purificado por usando HPLC preparativa de fase reversa usando CH3OH-H2O-TFA como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas em vácuo para fornecer um sal de TFA do composto do título como um sólido de cor amarelo claro (70 mg, 29,6 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 2,3 min, 453,0 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,96-7,90 (m, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,10 a 6,86 (m, 2H), 6,67 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,54 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,0 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 4H).

EXEMPLO 212

[00792] N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazin-1-il)metil)fenil)metanossulfonamida



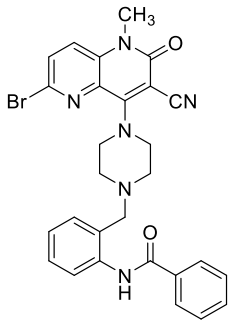
(212)

[00793] Cloreto de metanossulfonila (2,74 µl, 0,035 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-

trifluoroacetate) (12 mg, 0,018 mmols) e trietilamina (0,012 mL, 0,088 mmols) em diclorometano (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, após a qual ela foi concentrada e o resíduo dissolvido em uma mistura de DMF-metanol. Esta solução foi fracionada por LC preparativa de fase reversa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 36-76% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para fornecer o composto do título (1,8 mg, 18,3% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 1,8 min, 531,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,99-7,92 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,43 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,15 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,54 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,81-2,65 (m, 4H).

EXEMPLO 213

[00794] N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il) piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida

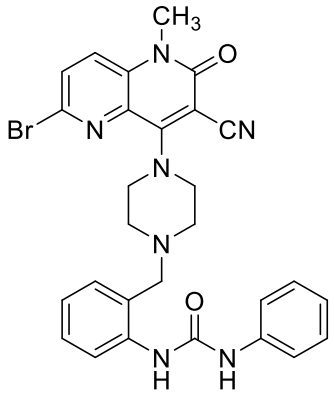


(213)

[00795] Cloreto de benzoíla (4,34 µl, 0,037 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetamida) (17 mg, 0,025 mmols) e trietilamina (0,017 mL, 0,125 mmols) em diclorometano (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hr, após a qual ela foi concentrada sob vácuo, e o resíduo dissolvido em DMF-metanol e esta solução foi fracionada usando LC preparativa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 23 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para fornecer o composto do título (7,5 mg, 51,2% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 2,5 min, 557,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,20 (br s, 1H), 8,31 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 8,01 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,90 a 7,83 (m, 1H), 7,69-7,50 (m, 3H), 7,44-7,26 (m, 2H), 7,12 (br t, J=7,3 Hz, 1H), 3,85 (br m, 6H), 3,53 (s, 3H), 2,74 (br s, 4H).

EXEMPLO 214

[00796] 1-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fenilureia



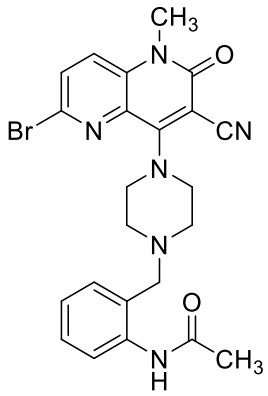
(214)

[00797] Isocianato de fenila (4,09 µl, 0,037 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetamida) (17 mg, 0,025 mmols) e trietilamina (0,017 mL, 0,125 mmols) em THF (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, após a qual ela foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de DMF e metanol. Esta solução foi fracionada usando LC preparativa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 37-77% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para fornecer o composto do título (6,8 mg, 45,2% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 2,4 min, 572,2 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,81 (br s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H),

7,89-7,80 (m, 1H), 7,50 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,37-7,18 (m, 4H), 7,07-6,84 (m, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,65 (br s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,65 (br s, 4H).

EXEMPLO 215

[00798] N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)acetamida



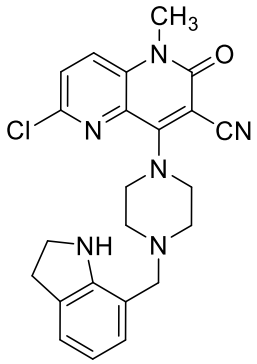
(215)

[00799] Cloreto de acetila (1,878 µl, 0,026 mmols) foi adicionado a uma solução de 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetamida) e trietilamina (0,012 mL, 0,088 mmols) (12 mg, 0,018 mmols) em diclorometano (2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, após a qual ela foi concentrada sob vácuo e o resíduo dissolvido em uma mistura de DMF e metanol. Esta solução foi fracionada usando LC preparativa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 26 a 76% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga para fornecer o composto do título (4,2 mg, 45,7% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B:

95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 2,1 min, 495,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 10,15 (br s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 2H), 7,07 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,90 (br s, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,61-2,71 (br m, 4H), 2,13 (s, 3H).

EXEMPLO 216

[00800] 6-cloro-4-(4-(indolin-7-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



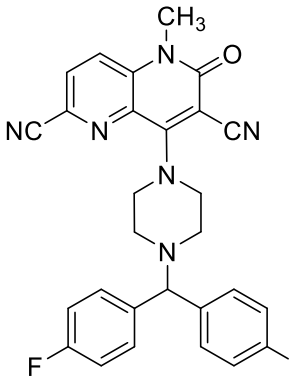
(216)

[00801] 7-formilindolina-1-carboxilato de terc-butila (13,95 mg, 0,056 mmols) foi adicionado a uma solução de 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila bis(2,2,2-trifluoroacetato) (20 mg, 0,038 mmols) em DMF (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Cianoboro-hidrato de sódio (7,09 mg, 0,113 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Metanol foi em seguida adicionado e a mistura resultante foi filtrada, e o filtrado fracionado por HPLC preparativa de fase reversa usando CH3OH-H2O-TFA como eluente. As frações homogêneas foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida durante a noite, para fornecer 7-((4-(6-cloro-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)indolina-1-carboxilato de terc-butila como um sólido de cor amarela. Este material foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e TFA (1

mL, 12,98 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi em seguida fracionado usando LC preparativa/EM sob as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38 a 78% de B durante 19 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações homogêneas foram combinadas e evaporadas em vácuo para fornecer o composto do título (5,0 mg, 29% de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de LC/EM: 1,9 min, 435,0 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,53 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,00 a 3,75 (m, 4H), 3,56-3,47 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,58-2,66 (br m, 4H).

EXEMPLO 217

[00802] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



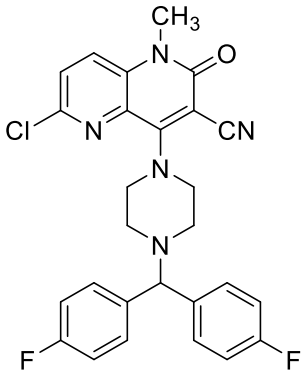
(217)

[00803] Em um tubo de micro-ondas, 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (30 mg, 0,059 mmols), zinco (0,775 mg, 0,012 mmols), cianeto de zindo (4,18 mg, 0,036 mmols), e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-diclorometano de paládio (II)dicloreto (4,84 mg, 5,93 µmol) foram adicionados. O vaso foi selado, sequencialmente evacuado, e estimulado com nitrogênio três vezes. NMP (2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 75 ºC durante 1 hr. A mistura de reação foi em seguida resfriada, acetonitrila foi adicionada, e a mistura resultante foi filtrada. O filtrado foi fracionado usando HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrila-água-acetato de amônio como eluente. As frações homogêneas foram combinadas e concentradas sob vácuo durante a noite para fornecer o composto do título como um sólido de cor amarelo claro (22,3 mg, 72,0 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 3,3 min, 497,1(M+H)+. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28-8,22 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 1H), 7,53 (dd, J=8,6, 5,6 Hz, 4H), 7,16 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,54 (s, 1H), 3,91 (br. s., 4H), 2,56 (br. s., 4H).

[00804] Os seguintes Exemplos foram preparados usando método análogo àqueles já descritos a partir dos materiais de partida apropriados.

EXEMPLO 218

[00805] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

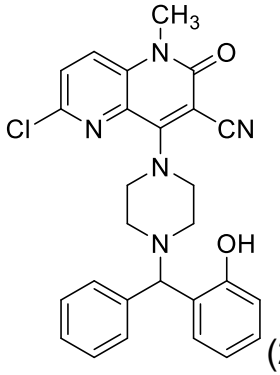


(218)

[00806] Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,4 min, 506,0 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,16 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,51 (s, 1H), 3,88 (br. s., 4H), 3,51 (s, 3H), 2,56-2,53 (m, 4H).

EXEMPLO 219

[00807] 6-cloro-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



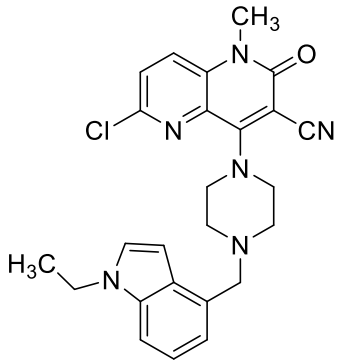
(219)

[00808] LC/EM (Método LC-2): 2,1 min, 486,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,7 Hz, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,10 a 6,97 (m, 1H), 6,84-6,73 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,90 (br. s,

4H), 3,52 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 4H).

EXEMPLO 220

[00809] 6-cloro-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

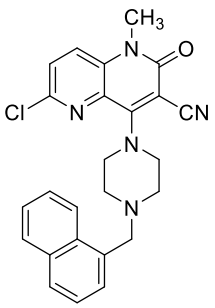


(220)

[00810] Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,1 min, 461,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,12 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,90 a 3,74 (m, 6H), 3,52 (s, 3H), 2,68 (br. s., 4H), 1,37 (t, J=7,2 Hz, 3H).

EXEMPLO 221

[00811] 6-cloro-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

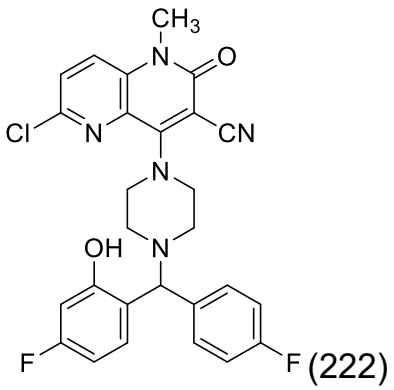


(221)

[00812] Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,3 min, 444,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,62-7,44 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (br. s., 4H), 3,53 (s, 3H), 2,72 (br. s., 4H).

EXEMPLO 222

[00813] 6-cloro-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



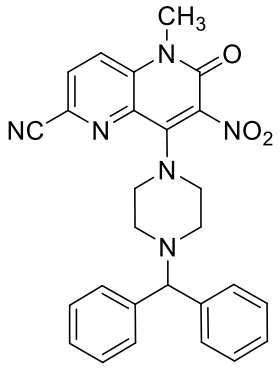
(222)

[00814] Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: 2,4 min, 522,1 (M+H)+. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,16 (t, J=8,8 Hz, 2H), 6,72-6,53 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 3,89 (br. s., 4H), 3,52 (s, 3H), 2,62 (br. s., 2H),

2,57-2,51 (m, 2H).

EXEMPLO 223

[00815] 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



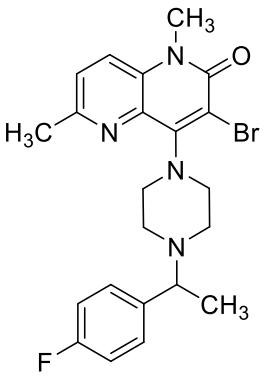
(223)

[00816] Uma solução foi preparada dissolvendo 8-cloro-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila, 0,22 acetato de etila (94 mg, 0,331 mmols) em DMF (3,3 mL). À solução foram adicionados uma barra de agitação magnética, 1-(difenilmetil)piperazina (89 mg, 0,353 mmols), e em seguida carbonato de potássio (91 mg, 0,662 mmols). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante um final de semana. A solução de reação foi pipetada dos sais inorgânicos. Diversas gotas de água e TFA (0,076 mL, 0,993 mmols) foram adicionadas e a mistura foi diluída para 6 mL usando DMF e filtradas através de 0,45 µm filtro de seringa em três frasconetes de amostra de 2 mL. A amostra foi purificada por HPLC de fase reversa sob as seguintes condições: sistema Shimadzu Prep HPLC usando software discovery: Coluna: Waters Sunfire C18, 19 mm x 150 mm; Taxa de fluxo: 25 mL/min; Solvente % A: 10% de acetonitrila- 90% de água- 0,1% de TFA; Solvente % de B: 90% de acetonitrila- 10% água- 0,1% de TFA; Detecção: UV a 220 nm; Gradiente 20% de B a 100% de B durante 20 minutos, retenção a 100% de B durante 5 minutos. Tempo de retenção de produto= 6,48 minutos a 7,31 minutos. O produto foi coletado e o solvente removido em vácuo para fornecer 156 mg do composto do

título como um sólido amarelo. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de ácido acético; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de ácido acético; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 2-98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida uma retenção de 0,5 minuto a 98% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 0,96 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 481,2. 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 8,00 a 8,04 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 4H), 7,40 a 7,47 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 2H), 5,08 (br. s., 1H), 3,71 (t, J=4,5 Hz, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,15 (br. s., 4H).

EXEMPLO 224

[00817] 3-bromo-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



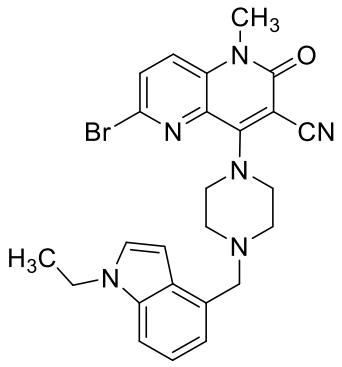
(224)

[00818] Em um frasconete de 1 dram contendo 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzeno (21 mg, 0,103 mmols), DMF (0,7 mL) e 3-bromo-1,6-dimetil-4-(piperazin-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (30,6 mg, 0,091 mmols) foram adicionados seguidos pela adição de carbonato de potássio (25,6 mg, 0,185 mmols). A mistura de reação foi agitada em um frasconete tampado em temperatura ambiente durante 4,5 horas. a análise de HPLC indicou que a reação prosseguiu até a conclusão. Os voláteis foram removidos da reação em vácuo usando um evaporador giratório. O produto de reação cru foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. O extrato orgânico foi lavado com salmoura e secado sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem

foi removido por filtragem. O solvente foi removido do filtrado para fornecer o produto cru como 31 mg de óleo âmbar. O Rf do produto na placa de sílica-gel é ~0,26 em 20% de acetato de etila em clorofórmio. A amostra foi dissolvida em DMF/acetonitrila e o material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 30 a 78% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Os dados de RMN são reportados não corrigidos para os efeitos de supressão de água. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,83 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,37 (br dd, J=8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,13 (br t, J=8,9 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,51 (br t, J=4,4 Hz, 3H), 2,59 (br s, 2H), 2,51 (br s, 4H), 1,32 (br d, J=6,7 Hz, 3H). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, 1,7µm particles; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 458,92; Tempo de retenção: 1,91 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 459,04; Tempo de retenção: 1,19 min.

EXEMPLO 225

[00819] 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



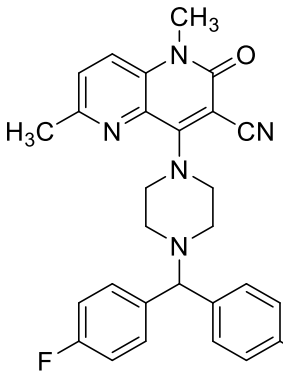
(225)

[00820] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15mg, 0,050 mmols) em DMF (0,5 mL). Em seguida, 1-etil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indol, 2 HCl (16,5 mg, 0,052 mmols) foi adicionado seguido pela adição de carbonato de potássio (31 mg, 0,224 mmols). A mistura de reação foi colocada sob nitrogênio em temperatura ambiente durante 1,75 horas. ácido acético (20 µl, 0,349 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi diluída para 1,2 mL usando acetonitrila e filtrada através de filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45 a 85% de B durante 18 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,89-7,95 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,30 a 7,41 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,74-3,95 (m, 6H), 3,51 (s, 3H), 2,69 (br. s., 2H), 1,39 (t, J=7,0 Hz, 3H). LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 505,01; Tempo de retenção: 2,16 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 505,02; Tempo de retenção: 1,50 min. RMN de próton: A intensidade do sinal é diminuída (integração) adjacente à frequência de supressão de água. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,89-7,95 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,30 a 7,41 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=2,6 Hz, 1H), 4,20 (q, J=7,2 Hz, 2H), 3,74-3,95 (m, 6H), 3,51 (s, 3H), 2,69 (br. s., 2H), 1,39 (t, J=7,0 Hz, 3H).

EXEMPLO 226

[00821] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(226)

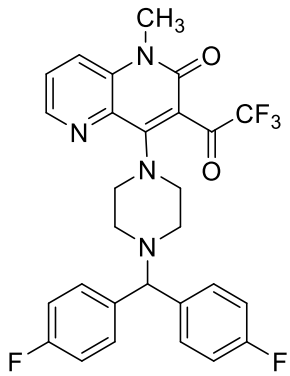
[00822] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-cloro-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (6,5 mg, 0,028 mmols) e 1-(4,4'-difluorobenzidril) piperazina (8,8 mg, 0,031 mmols) em DMF (0,3

mL). Em seguida, carbonato de potássio (8 mg, 0,058 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A análise de LCMS indicou aproximadamente 80% de conversão. Mais 1-(4,4'-difluorobenzidril)piperazina (2,3 mg, 7,98 µmol) foi adicionada à mistura de reação. O vaso de reação foi tampado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetonitrila e filtrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 48-88% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 486,13; Tempo de retenção: 2,36 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 486,16; Tempo de retenção: 1,59 min. As

intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,44-7,58 (m, 5H), 7,09-7,18 (m, 4H), 4,52 (s, 1H), 3,90 a 3,97 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,53-2,60 (m, 4H).

EXEMPLO 227

[00823] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



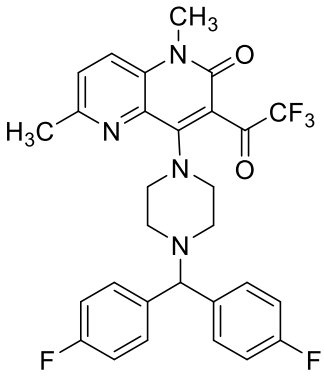
(227)

[00824] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (25mg, 0,056 mmols) em dioxano (0,5 mL). Em seguida, piridina (0,023 mL, 0,280 mmols) foi adicionada seguida pela adição de anidrido trifluoroacético (0,016 mL, 0,112 mmols). A mistura de reação foi colocada sob nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 18 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel

B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 95,0%; RT: 2,54; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 543,07) Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 100,0%; RT: 1,7; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 543,24). As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,54 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 4,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,48 (s, 1H), 3,52 (s, 3H).

EXEMPLO 228

[00825] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(228)

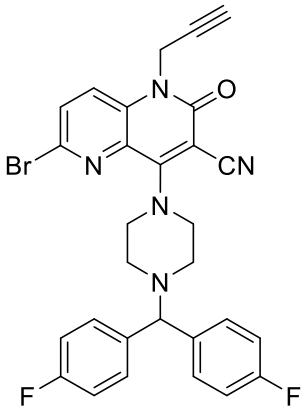
[00826] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (25 mg, 0,054 mmols) em dioxano (0,5 mL). Em seguida, piridina (0,022 mL, 0,271 mmols) foi adicionada seguida pela adição de anidrido trifluoroacético (0,015 mL, 0,109 mmols). A mistura de reação foi

colocada sob nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 5,5 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 18 minutos, em seguida a 7 minuto hold at 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 93,9 %; Massa observada: 557,14; Tempo de retenção: 2,63 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 91,9 %; Massa observada: 557,14; Tempo de retenção: 1,79 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,87 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,12 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,48 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,51-2,54 (m, 4H).

EXEMPLO 229

[00827] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-2-oxo-1-

(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



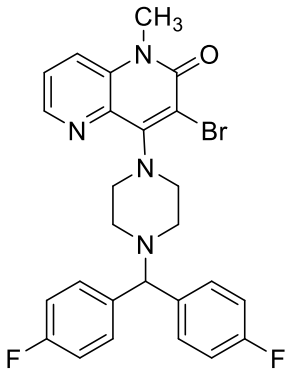
(229)

[00828] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-4-cloro-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (16 mg, 0,050 mmols) em DMF (0,5 mL). Em seguida, 1-(4,4'-difluorobenzidril)piperazina (14,6 mg, 0,051 mmols) foi adicionado seguido pela adição de carbonato de potássio (13,9 mg, 0,101 mmols). A mistura de reação foi colocada sob nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. ácido acético (10 µl, 0,175 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi em seguida diluída para 1 mL usando acetonitrila e filtrada. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de

B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 573,96; Tempo de retenção: 1,9 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 573,96; Tempo de retenção: 2,55 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,86-8,00 (m, 2H), 7,50 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 5,00 (d, J=1,8 Hz, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,91 (br. s., 4H), 2,56 (br. s., 4H).

EXEMPLO 230

[00829] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



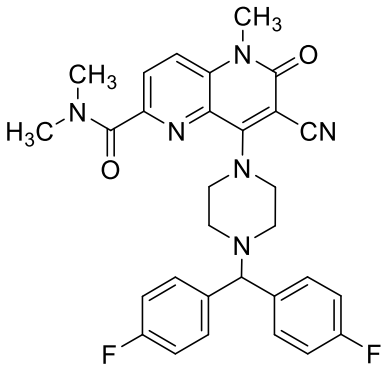
(230)

[00830] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (26,5 mg, 0,059 mmols) em DMF (0,2 mL) seguido pela adição de NBS (12,6 mg, 0,071 mmols). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura de reação foi diluída para 1 mL usando acetonitrila e em seguida filtrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por

meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 98,8%; RT: 2,61; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 524,99). Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 100,0%; RT: 1,44; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 525,02). As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,54 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=8,4, 5,5 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,46 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (t, J=5,0 Hz, 4H).

EXEMPLO 231

[00831] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-N,N,5-trimetil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida



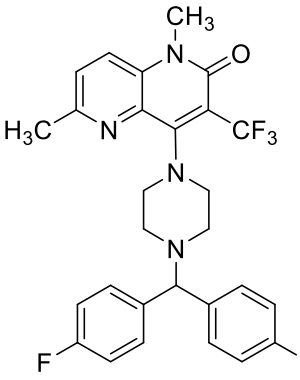
(231)

[00832] Uma solução foi preparada dissolvendo ácido 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxílico (15 mg, 0,029 mmols) e aza-HOBt (5,0 mg, 0,037 mmols) em DMF (0,3 mL). À mistura de reação foi adicionado DIEA (5,4 µl, 0,031 mmols) seguido pela adição de EDC (9,1 mg, 0,047 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos, e em seguida dimetilamina (29,1 µl, 0,058 mmols) foi adicionado. O vaso de reação foi tampado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. ácido acético (7 µl, 0,122 mmols) adicionada e a mistura de reação foi diluída com acetonitrila. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 38-78% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção

1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 543,18; Tempo de retenção: 1,41 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 543,24; Tempo de retenção: 2,01 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,04 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,55 (s, 1H), 3,84-3,95 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,52-2,57 (m, 4H).

EXEMPLO 232

[00833] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(232)

[00834] Referências: Togni et.al. J. Fluorine Chem. 131 (2010) 951-957. Início observado >135 ◦C; Haller, J. Org. Process Res. Dev., 2013, 17 (3), pp 318–319.

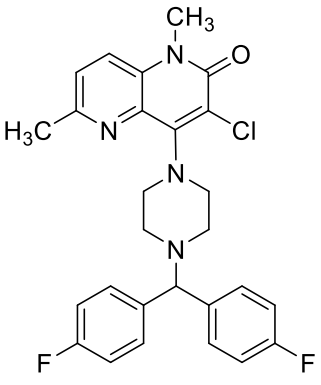
[00835] Em um frasconete de pressão de 1 dram contendo uma nova barra de agitação magnética Teflon, 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,033 mmols) e clorotris(trimetilsilil)silano (18,2 mg, 0,057 mmols)

foram adicionados e dissolvidos em acetonitrila (0,35 mL). Em seguida, 1-trifluorometil-3,3-dimetil-1,2-benziodoxol (21,5 mg, 0,065 mmols) foi adicionado. O frasco foi fechado com uma tampa de pressão e aquecido em um banho de óleo, pré-equilibrado para 80 ◦C, atrás de um escudo contra explosão durante 24 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 60 a 100% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,16; Tempo de retenção: 2,67 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,22; Tempo de retenção: 1,71 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,85 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (dt, J=8,5, 5,6 Hz, 5H), 7,13

(t, J=8,8 Hz, 4H), 4,49 (s, 1H), 3,67 (br s, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,52-2,58 (m, 4H).

EXEMPLO 233

[00836] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



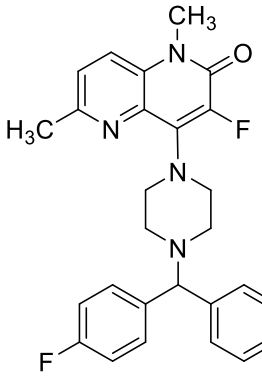
(233)

[00837] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (15 mg, 0,033 mmols) em DMF (0,33 mL). A solução foi resfriada para 0 °C e em seguida n-clorossuccinimida (5,0 mg, 0,037 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada sob nitrogênio, agitada a 0 ºC durante uma hora, em seguida removida do banho gelado, aquecida para temperatura ambiente, e agitada durante mais uma hora. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 100% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100%

de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 495,1; Tempo de retenção: 1,53 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 495,09; Tempo de retenção: 2,49 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 a 7,54 (m, 5H), 7,13 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,48 (s, 1H), 3,54-3,64 (m, 6H), 2,54 (s, 3H).

EXEMPLO 234

[00838] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-fluoro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(234)

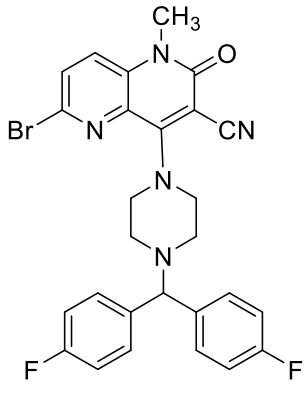
[00839] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (20 mg, 0,043 mmols) em acetonitrila (0,4 mL). A solução foi resfriada para 0 ◦C e 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo [2,2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (15,39 mg, 0,043 mmols) dissolvido em água (0,15 mL) e THF (0,15 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi colocada

sob nitrogênio, agitada a 0 °C, aquecida para temperatura ambiente over 1,5 horas, e em seguida agitada durante 3 horas. a análise de HPLC da reação mostrou aproximadamente 25% de conversão no produto. A mistura de reação foi resfriada para 0 °C e mais 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo [2,2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (16,3 mg, 0,046 mmols) em 0,2 mL de água foi adicionado. O vaso de reação foi tampado e a mistura de reação foi agitada a 0 ºC durante 25 minutos. O vaso de reação foi removido do banho gelado. A mistura de reação foi agitada durante 35 minutos, aquecendo para temperatura ambiente. A análise de HPLC indicou aproximadamente 50% de conversão no produto. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 45 a 85% de B durante 23 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,4 %; Massa observada: 479,2; Tempo de retenção: 2,42 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma

retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 96,3 %; Massa observada: 479,2; Tempo de retenção: 1,48 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água são afetadas e não corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,41 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,12 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,48 (s, 1H), 3,58 (br s, 3H), 3,56 (s, 3H).

EXEMPLO 235

[00840] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA



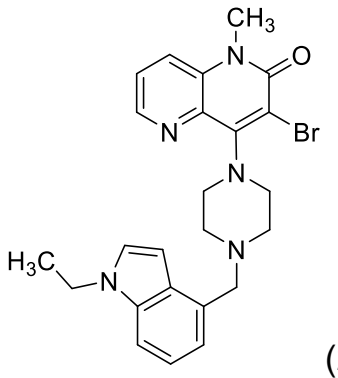
(235)

[00841] Em um frasconete de 1 dram carregado com 6-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (39,7 mg, 0,142 mmols) em acetonitrila (1,4 mL) foi adicionado DIEA (0,149 mL, 0,850 mmols). A mistura de reação foi agitada durante diversos minutos e cloreto de tosila (81 mg, 0,425 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi tampada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. Metade do volume de reação acima (a mistura de reação era heterogênea e âmbar em cor) foi adicionado a um frasconete de um dram contendo 1-(4,4'-difluorobenzidril)piperazina (26,6 mg, 0,092 mmols), acetonitrila (0,2 mL), e 1-metilpiperidina (0,011 mL, 0,092 mmols). A mistura de reação foi tampada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Após a análise de HPLC, 1-(4,4'-

difluorbenzidri)piperazina (20,47 mg, 0,071 mmols) foi adicionada à mistura de reação. O vaso de reação foi tampado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante mais 1,5 horas. Ácido acético (0,020 mL, 0,355 mmols) foi adicionado à mistura de reação junto com DMF e filtrado através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 15 a 55% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 549,94; Tempo de retenção: 2,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 549,95; Tempo de retenção: 1,8 min. 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,89-7,96 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,54 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 4H), 7,17 (t, J=8,8 Hz, 4H), 4,73 (br. s., 1H), 3,91 (br. s., 4H), 3,51 (s, 3H), 2,68 (br. s., 4H).

EXEMPLO 236

[00842] 3-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(236)

[00843] Em um frasconete de 1 dram contendo 3-bromo-4-hidróxi-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (16,4 mg, 0,064 mmols), acetonitrila (0,5 mL) foi adicionada seguida pela adição de DIEA (44,9 µl, 0,257 mmols). À mistura de reação foi adicionado anidrido tríflico (13,04 µl, 0,077 mmols). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 55 minutos. A análise de HPLC da reação indicou aproximadamente 60% de conversão no produto. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante a noite. A análise de HPLC na manhã seguinte não mostrou nenhuma composição de reação. Anidrido tríflico (5,5 µl, 0,033 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada sob a atmosfera de nitrogênio durante 45 minutos. A análise de HPLC subsequente estimou a conversão no produto em 91%. Os voláteis foram removidos da reação em vácuo usando um evaporador giratório. O produto cru foi dividido entre acetato de etila e fosfato de dipotássio a 1,5 M. O extrato orgânico foi lavado sequencialmente com fosfato de dipotássio a 1,5 M e salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi removido por filtragem. Os solventes foram removidos em vácuo usando um evaporador giratório para fornecer o produto intermediário, trifluorometanossulfonato de 3-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridin-4-ila, como uma película marrom (26 mg). LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH C18 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 100% de água com 0,05% de TFA; Fase móvel B: 100% de acetonitrila com 0,05% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 2 % de B a 98 % de B durante 1,5 minutos, em seguida retenção de 0,5 minuto a 98 % de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de retenção = 1,01 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 386,85.

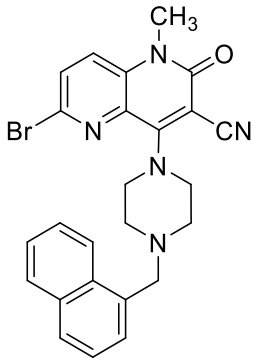
[00844] Uma solução de 3-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il trifluorometanossulfonato de (26mg, 0,067 mmols) em DCM (0,45 mL) foi adicionado a um frasco de 1 dram contendo 1-etil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-indole, 2 TFA (44,3 mg, 0,094 mmols) e DIEA (0,059 mL, 0,336 mmols). O frasco foi tampado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram removidos da mistura de reação em vácuo usando um evaporador giratório. O produto de reação cru foi dissolvido em DMF/acetonitrila (1:1, 1 mL). O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 40 a 80% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga.

[00845] Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma

retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 100,0%; RT: 1,88; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 480,04). Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. (Pureza: 100,0%; RT: 1,29; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 480,04). As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,53 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 4,20 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,79 (br. s., 1H), 3,64 (s, 3H), 3,53 (br. s., 2H), 2,63 (br. s., 2H), 1,37 (t, J=7,2 Hz, 3H).

EXEMPLO 237

[00846] 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



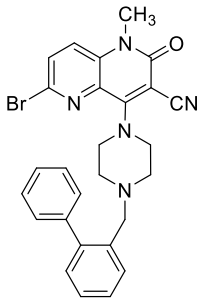
(237)

[00847] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15mg, 0,050 mmols) em DMF (0,5 mL). Em seguida, 1-(naftalen-1-ilmetil)piperazina, 3 TFA (28,6 mg, 0,050 mmols) foi adicionado seguido pela adição de carbonato de potássio (34,7 mg, 0,251 mmols). A mistura de reação foi

colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com acetonitrila e 15 µl de ácido acético foi adicionado. A mistura de reação foi agitada e em seguida filtrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,9; Tempo de retenção: 1,35 min. 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,36 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,43-7,62 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (d, J=4,8 Hz, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,67-2,77 (m, 4H).

EXEMPLO 238

[00848] 4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA



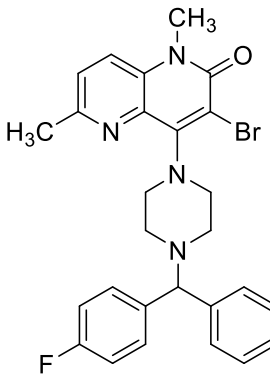
(238)

[00849] Uma solução foi preparada dissolvendo 6-bromo-4-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15mg, 0,050 mmols) em DMF (0,5 mL). Em seguida, 1-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)piperazina, 2 TFA (24,14 mg, 0,050 mmols) foi adicionado seguido pela adição de carbonato de potássio (29 mg, 0,210 mmols). A mistura de reação foi tampada sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída em DMF e acetonitrila, e duas gotas de água e 30 µL de ácido acético foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida para dissolve solids e filtrada através de um filtro de seringa. Sob resfriamento, uma quantidade muito pequena ou material foi precipitado e 15 µL de TFA foram adicionados para auxiliar a solubilização. A solução refiltrada através de um filtro de seringa. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: 15 a 55% de B durante 18 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 513,93; Tempo de retenção: 2,42 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase

móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 514,18; Tempo de retenção: 1,46 min. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 7,90 a 7,97 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,3 Hz, 4H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,08 (br. s., 1H), 3,89 (br. s., 3H), 3,51 (s, 2H), 2,93 (br. s., 1H).

EXEMPLO 239

[00850] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



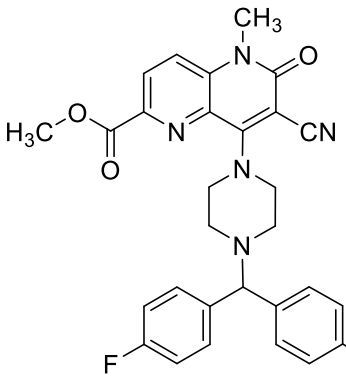
(239)

[00851] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (25 mg, 0,054 mmols) em DMF (0,25 mL). Em seguida, NBS (12,3 mg, 0,069 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi tampada e agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 55 a 95% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram

combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguiduma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,07; Tempo de retenção: 2,58 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100 % de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 539,06; Tempo de retenção: 1,65 min. 1H RMN (CLOROFÓRMIO-d) δ 7,55 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 4H), 7,30 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,70 (m, 4H), 2,56-2,64 (m, 7H).

EXEMPLO 240

[00852] 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila



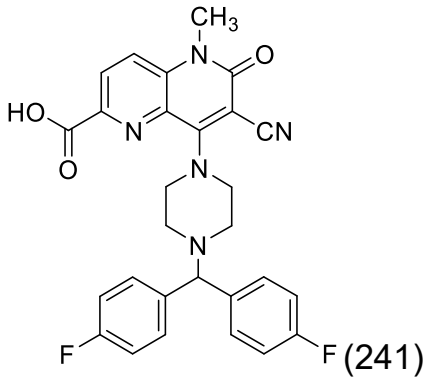
(240)

[00853] A um frasconete de 2 dram contendo 7-ciano-5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila, HCl

(52 mg, 0,143 mmols), 1,5 mL de DCM e 1,5 mL de 1,0M sodium carbonate foram adicionados. Em seguida, 4,4'-(bromometilene)bis (fluorobenzeno) (59,5 mg, 0,210 mmols) foi adicionado. O vaso de reação foi tampado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura de reação foi também diluída com DCM e salmoura. O produto foi extraído em acetato de etila. O extrato orgânico foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi removido em vácuo para fornecer o produto cru. A mistura crua foi purificada usando cromatografia em sílica-gel eluindo primeiro com DCM para remover as non-polar impurities e em seguida 15% de acetato de etila em DCM. As frações de produto puro (TLC) foram combinadas e o solvente removido em vácuo para fornecer o produto como um sólido bege. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Tempo de retenção = 1,90 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 530,20. LCMS; Coluna: Phenomenex Luna C18, 2 mm x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 4 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 3 µL. Tempo de retenção = 3,43 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 530,21.

EXEMPLO 241

[00854] Ácido 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxílico



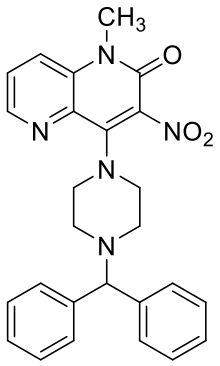
(241)

[00855] Em um frasconete de 1 dram contendo 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila (50 mg, 0,094 mmols), 0,5 mL de THF foi adicionado, resultando na formação de uma suspensão. Em seguida, 0,5 mL de DCM foi adicionado para auxiliar a solubilização. Mais THF (0,45 mL) foi adicionado, que precipitou mais material de partida da solução. DCM foi adicionado em 0,1 mL de incrementos para solubilizar o material de partida. A solubilização foi obtida após um adicional de 0,4 mL de DCM. A composição da solução de reação foi de 0,9 mL DCM e 0,95 mL THF. Trimetilsilanolato de potássio (15,7 mg, 0,122 mmols) foi adicionado à mistura de reação e a mistura de reação foi tampada e agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Ácido hidroclórico (1M, 0,123 mL, 0,123 mmols) foi adicionado à mistura de reação e a mistura de reação foi agitada durante diversos minutos. Clorofórmio foi adicionado. A mistura de reação foi transferida para um funil separatório e clorofórmio adicional adicionado junto com um pouco de água. Após mistura, a fase orgânica foi dividida e a fase aquosa extraída com clorofórmio. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura e secados sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e solvente do filtrado removido em vácuo usando um evaporador giratório. O material cru foi purificado por meio de HPLC de fase reversa preparativa usando sistema de acetonitrila/água/solvente de TFA a 0,1% com detecção de UVa 220 nm. As frações foram analisadas por LCMS e o solvente foi removido da fração do produto em

vácuo usando um evaporador giratório para fornecer o produto como como um sólido off-white. LCMS; Coluna: Waters Acquity BEH 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Temperatura: 40 °C; Gradiente 0% de B a 100% de B durante 2 minutos, em seguida retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Volume de injeção: 1 µL. Resultados: Tempo de retenção = 1,70 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 518,20. 1H RMN (Acetonitrila-d3) δ 8,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,64-7,78 (m, 4H), 7,17 (t, J=8,7 Hz, 4H), 5,05 (br. s., 1H), 4,16 (br. s., 4H), 3,57 (s, 3H), 3,15 (br. s., 4H).

EXEMPLO 242

[00856] 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-metil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona



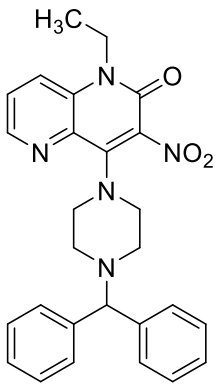
(242)

[00857] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (1,8 mg) foi isolado em 0,9% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters

Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 243

[00858] 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-etil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona



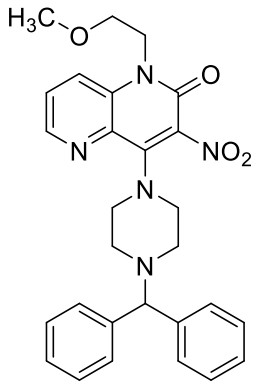
(243)

[00859] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (5 mg) foi isolado em 23,7% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção

de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 244

[00860] 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-(2-metoxietil)-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona



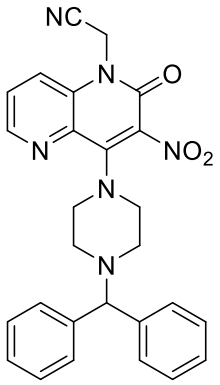
(244)

[00861] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (10,1 mg) foi isolado em 35,5% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 245

[00862] 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-

1,5-naftiridin-1-il}acetonitrila

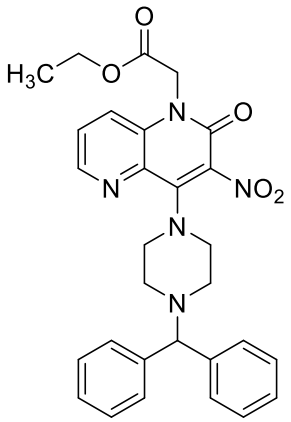


(245)

[00863] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (5,9 mg) foi isolado em 21,5% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 246

[00864] 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-1-il}acetato de etila

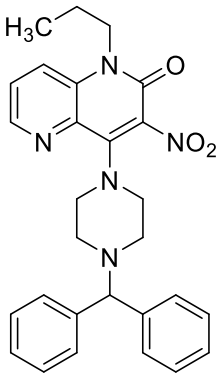


(246)

[00865] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (7,5 mg) foi isolado em 50,8% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 248

[00866] 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-1-propil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona

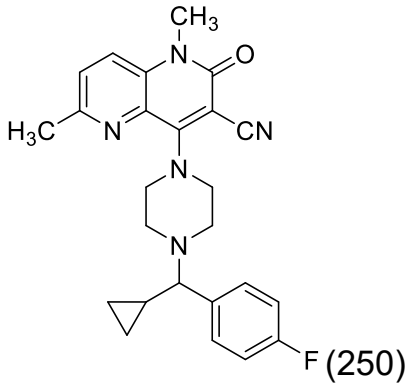


(248)

[00867] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 165. O composto (9,5 mg) foi isolado em 27,9% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 250

[00868] 4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



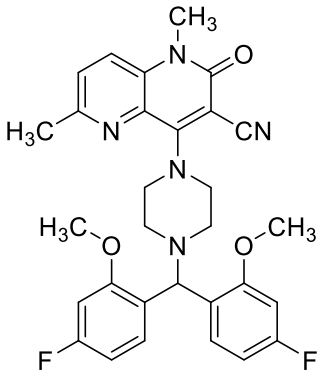
(250)

[00869] Em um vaso de reação selado de 2 dram, 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (20 mg, 0,050 mmols), ciclopropil(4-fluorofenil)metanol (11,71 mg, 0,070 mmols), (iodeto de cianometil)trimetilfosfônio (24,46 mg, 0,101 mmols) foram combinados em proprionitrila (252 µl). base de Hunig (75 µl, 0,429 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida a 110 °C durante 4 horas. A análise de LC/EM mostrou que o material de partida foi consumido. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (5 mL) e extraída 3 x com com água. A porção orgânica foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: uma retenção de 0 minuto a 30% de B, 30 a 70% de B durante 23 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura de coluna: 25 ◦C. A coleta de fração foi acionada pelos sinais de EM e UV. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto (1,8 mg) foi isolado em 8,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C;

Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,0 %; Massa observada: 432,16; Tempo de retenção: 1,42 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 432,2; Tempo de retenção: 2,03 min.

EXEMPLO 251

[00870] 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



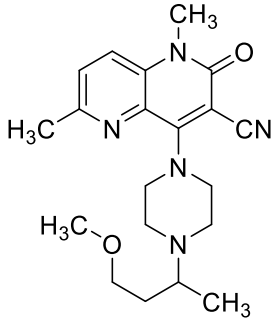
(251)

[00871] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (23,2 mg) foi isolado em 42,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,1 %; Massa

observada: 546,16; Tempo de retenção: 2,31 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 546,19; Tempo de retenção: 1,51 min.

EXEMPLO 252

[00872] 4-[4-(4-metoxibutan-2-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



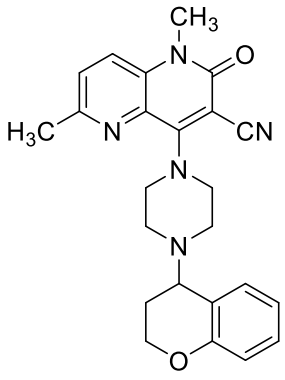
(252)

[00873] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (1,7 mg) foi isolado em 9,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 92,7 %; Massa observada: 370,2; Tempo de retenção: 1,02 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM;

Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,3 %; Massa observada: 370,21; Tempo de retenção: 1,37 min.

EXEMPLO 253

[00874] 4-[4-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-4-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



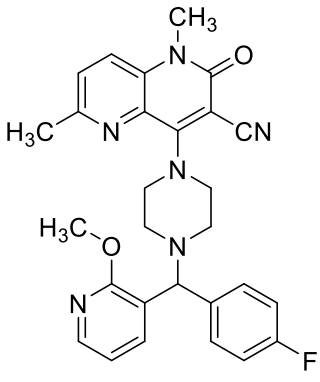
(253)

[00875] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (2,1 mg) foi isolado em 10,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 416,16; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min;

Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 416,14; Tempo de retenção: 2,04 min.

EXEMPLO 254

[00876] 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

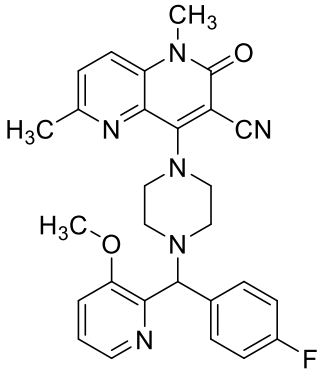


(254)

[00877] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (0,8 mg) foi isolado em 3,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,5 %; Massa observada: 499,22; Tempo de retenção: 1,44 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 499,19; Tempo de retenção: 2,2 min.

EXEMPLO 255

[00878] 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

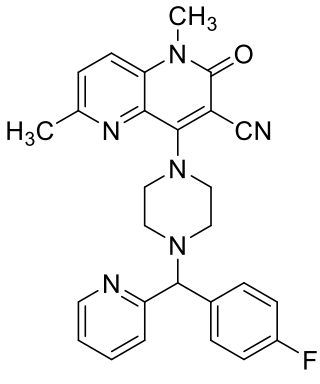


(255)

[00879] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (9,5 mg) foi isolado em 19,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 499,2; Tempo de retenção: 1,93 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 499,2; Tempo de retenção: 1,37 min.

EXEMPLO 256

[00880] 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

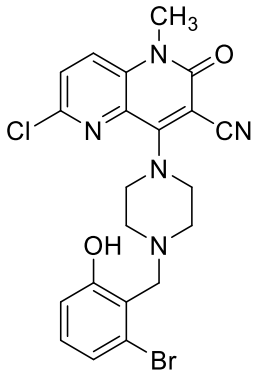


(256)

[00881] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 250. O composto (17,2 mg) foi isolado em 36,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 469,18; Tempo de retenção: 1,89 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 469,19; Tempo de retenção: 1,33 min.

EXEMPLO 258

[00882] 4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

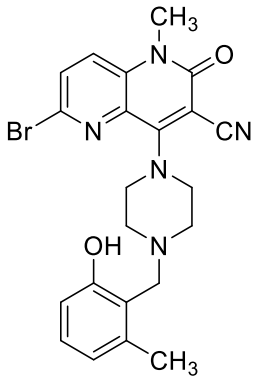


(258)

[00883] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 257. O composto (13 mg) foi isolado em 70% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,93; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,92; Tempo de retenção: 1,81 min.

EXEMPLO 259

[00884] 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

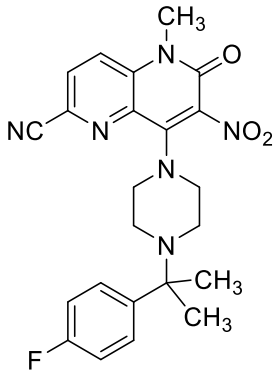


(259)

[00885] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (4,9 mg) foi isolado em 20,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 467,99; Tempo de retenção: 1,18 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 467,99; Tempo de retenção: 1,71 min.

EXEMPLO 260

[00886] 8-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila

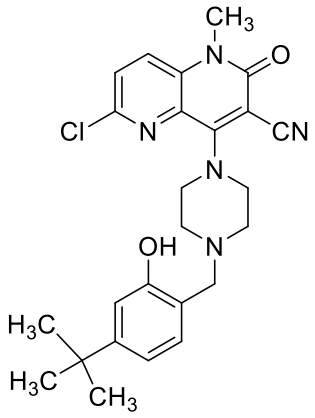


(260)

[00887] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 18 usando Intermediário 81. O composto (18,3 mg) foi isolado em 71,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 451,22; Tempo de retenção: 2,23 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 451,21; Tempo de retenção: 1,14 min.

EXEMPLO 261

[00888] 4-{4-[(4-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

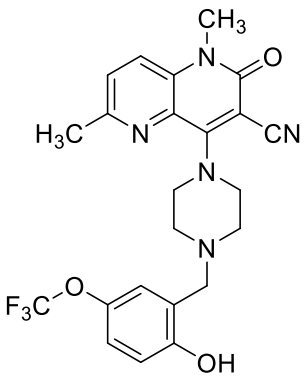


(261)

[00889] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,4 mg) foi isolado em 47,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 466,15; Tempo de retenção: 1,51 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 466,17; Tempo de retenção: 2,39 min.

EXEMPLO 262

[00890] 4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

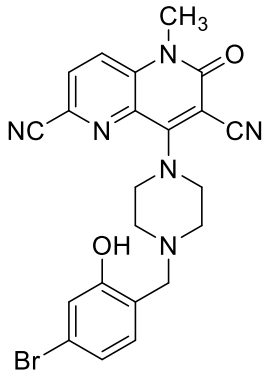


(262)

[00891] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (9,4 mg) foi isolado em 37,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 474,14; Tempo de retenção: 2,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 474,14; Tempo de retenção: 1,59 min.

EXEMPLO 263

[00892] 8-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

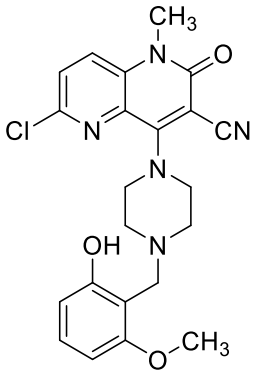


(263)

[00893] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (6,6 mg) foi isolado em 38,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,0 %; Massa observada: 478,91; Tempo de retenção: 1,18 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 478,94; Tempo de retenção: 1,89 min.

EXEMPLO 264

[00894] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

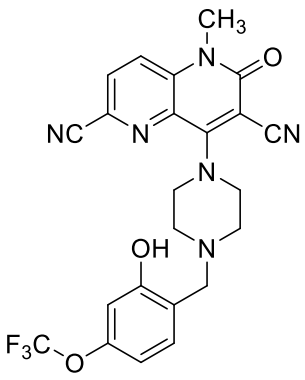


(264)

[00895] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,9 mg) foi isolado em 35,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,12; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,12; Tempo de retenção: 1,88 min.

EXEMPLO 265

[00896] 8-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

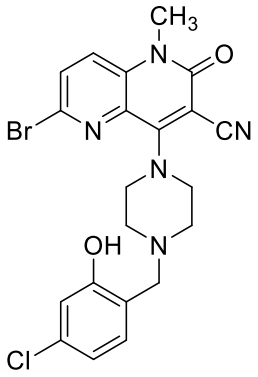


(265)

[00897] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (5 mg) foi isolado em 18,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 485,01; Tempo de retenção: 1,99 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 485,01; Tempo de retenção: 1,3 min.

EXEMPLO 266

[00898] 6-bromo-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

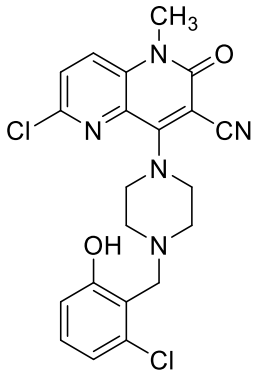


(266)

[00899] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (7,9 mg) foi isolado em 37,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,93; Tempo de retenção: 1,26 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 487,97; Tempo de retenção: 2,15 min.

EXEMPLO 267

[00900] 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

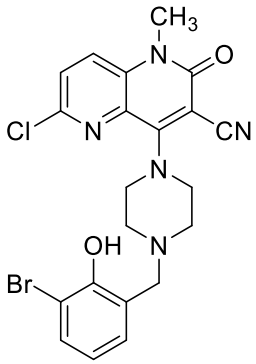


(267)

[00901] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (11,7 mg) foi isolado em 69,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 443,96; Tempo de retenção: 1,77 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 443,96; Tempo de retenção: 1,18 min.

EXEMPLO 268

[00902] 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

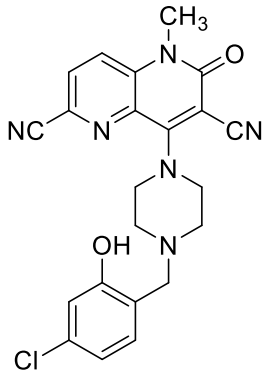


(268)

[00903] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (13,8 mg) foi isolado em 74,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 488,04; Tempo de retenção: 2,49 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,1 %; Massa observada: 487,98; Tempo de retenção: 1,5 min.

EXEMPLO 269

[00904] 8-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

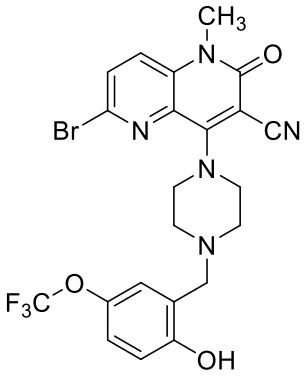


(269)

[00905] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (6,5 mg) foi isolado em 39,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 434,97; Tempo de retenção: 1,86 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,9 %; Massa observada: 434,96; Tempo de retenção: 1,15 min.

EXEMPLO 270

[00906] 6-bromo-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

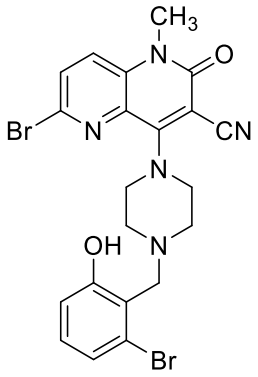


(270)

[00907] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (4,8 mg) foi isolado em 20,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,6 %; Massa observada: 538,04; Tempo de retenção: 2,63 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 538,03; Tempo de retenção: 1,67 min.

EXEMPLO 271

[00908] 6-bromo-4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

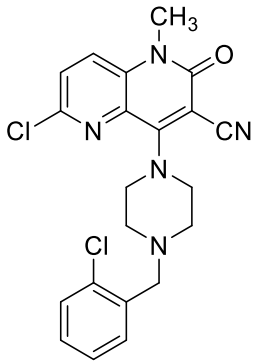


(271)

[00909] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (2,7 mg) foi isolado em 14,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 531,89; Tempo de retenção: 1,21 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 531,93; Tempo de retenção: 1,84 min.

EXEMPLO 272

[00910] 6-cloro-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

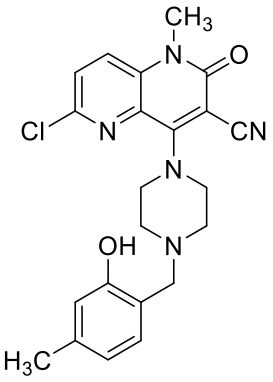


(272)

[00911] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,7 mg) foi isolado em 47,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 2,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,05; Tempo de retenção: 1,25 min.

EXEMPLO 273

[00912] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

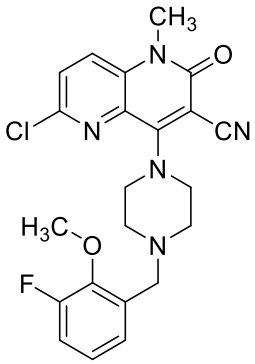


(273)

[00913] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,1 mg) foi isolado em 68,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424; Tempo de retenção: 1,71 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 423,99; Tempo de retenção: 1,16 min.

EXEMPLO 274

[00914] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

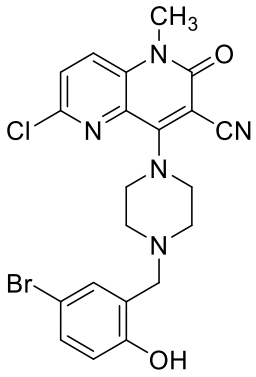


(274)

[00915] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9,7 mg) foi isolado em 41,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,12; Tempo de retenção: 1,29 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,12; Tempo de retenção: 2,04 min.

EXEMPLO 275

[00916] 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

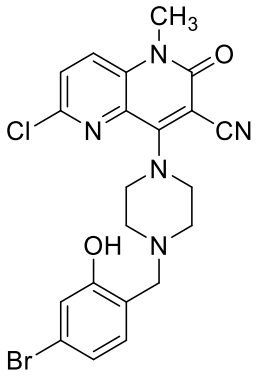


(275)

[00917] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (14,7 mg) foi isolado em 79,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488,02; Tempo de retenção: 1,52 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 487,99; Tempo de retenção: 2,51 min.

EXEMPLO 276

[00918] 4-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

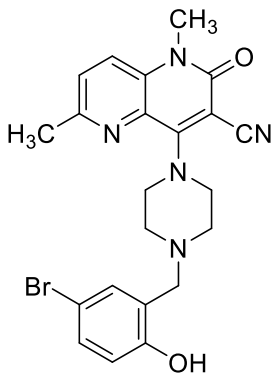


(276)

[00919] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,3 mg) foi isolado em 46% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488; Tempo de retenção: 1,28 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488,02; Tempo de retenção: 2,17 min.

EXEMPLO 277

[00920] 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

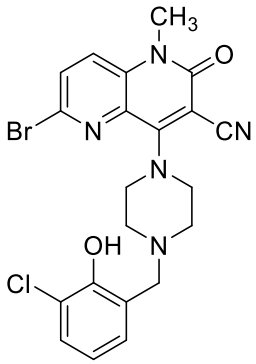


(277)

[00921] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (14,4 mg) foi isolado em 78,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 468; Tempo de retenção: 1,2 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 468,02; Tempo de retenção: 2,01 min.

EXEMPLO 278

[00922] 6-bromo-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

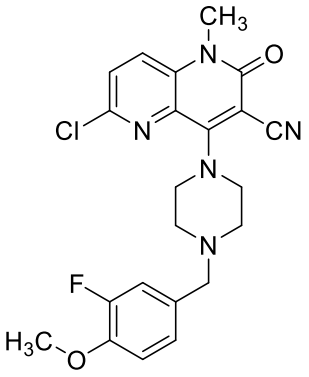


(278)

[00923] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (5,6 mg) foi isolado em 26,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488,05; Tempo de retenção: 2,48 min. condições de injeção 3: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 488,01; Tempo de retenção: 1,48 min.

EXEMPLO 279

[00924] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

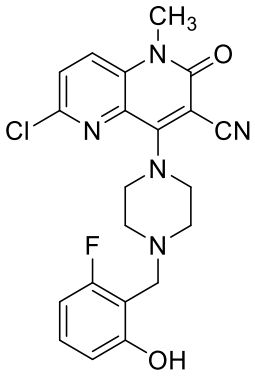


(279)

[00925] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6 mg) foi isolado em 35,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,09; Tempo de retenção: 1,91 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,13; Tempo de retenção: 1,22 min.

EXEMPLO 280

[00926] 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

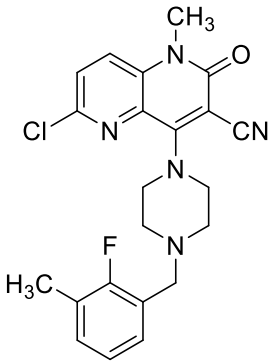


(280)

[00927] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,2 mg) foi isolado em 38,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,01; Tempo de retenção: 1,11 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,01; Tempo de retenção: 1,86 min.

EXEMPLO 281

[00928] 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

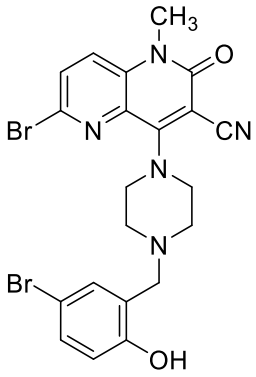


(281)

[00929] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (10,8 mg) foi isolado em 47,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 425,97; Tempo de retenção: 1,25 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 425,97; Tempo de retenção: 2,02 min.

EXEMPLO 282

[00930] 6-bromo-4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

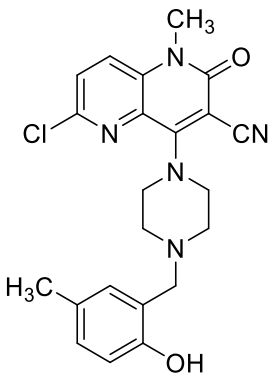


(282)

[00931] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (7,4 mg) foi isolado em 32,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 531,96; Tempo de retenção: 2,6 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 531,98; Tempo de retenção: 1,55 min.

EXEMPLO 283

[00932] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

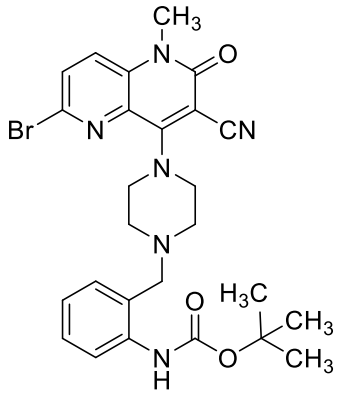


(283)

[00933] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,5 mg) foi isolado em 46,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,11; Tempo de retenção: 2,03 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,11; Tempo de retenção: 1,21 min.

EXEMPLO 284

[00934] N-(2-{[4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il]metil}fenil)carbamato de terc-butila

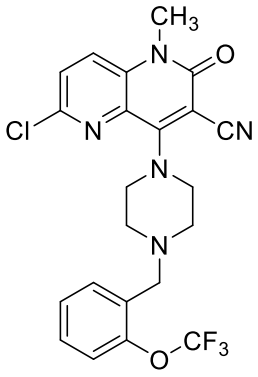


(284)

[00935] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (8,1 mg) foi isolado em 34% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,06; Tempo de retenção: 2,48 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 553,07; Tempo de retenção: 1,43 min.

EXEMPLO 285

[00936] 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-{[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

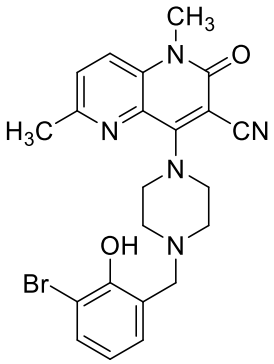


(285)

[00937] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9.8 mg) foi isolado em 38,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,13; Tempo de retenção: 2,28 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,12; Tempo de retenção: 1,4 min.

EXEMPLO 286

[00938] 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

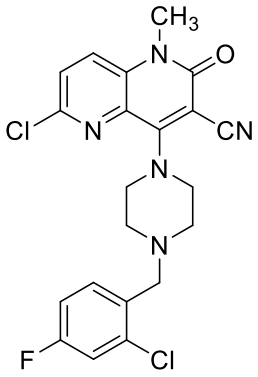


(286)

[00939] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (4,3 mg) foi isolado em 23,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 468,01; Tempo de retenção: 1,97 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 467,99; Tempo de retenção: 1,16 min.

EXEMPLO 287

[00940] 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

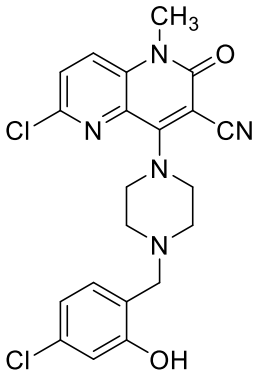


(287)

[00941] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9.6 mg) foi isolado em 40,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 445,92; Tempo de retenção: 1,26 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 445,91; Tempo de retenção: 2,17 min.

EXEMPLO 288

[00942] 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

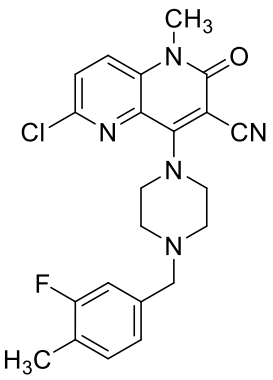


(288)

[00943] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9,6 mg) foi isolado em 77,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 443,96; Tempo de retenção: 1,78 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 443,95; Tempo de retenção: 1,18 min.

EXEMPLO 289

[00944] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

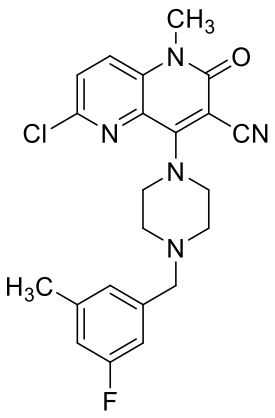


(289)

[00945] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,3 mg) foi isolado em 23,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,9 %; Massa observada: 426,11; Tempo de retenção: 2,15 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,2 %; Massa observada: 426,08; Tempo de retenção: 1,32 min.

EXEMPLO 290

[00946] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

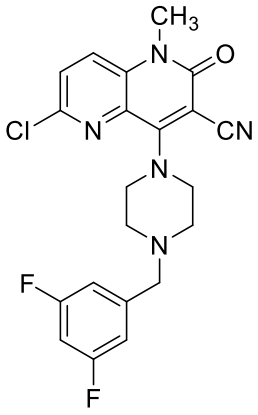


(290)

[00947] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,5 mg) foi isolado em 37,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 426; Tempo de retenção: 1,28 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 426; Tempo de retenção: 2,09 min.

EXEMPLO 291

[00948] 6-cloro-4-{4-[(3,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

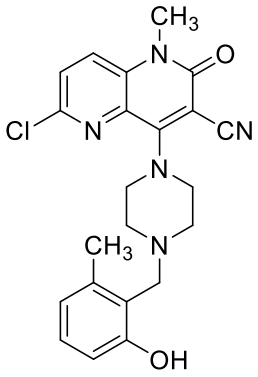


(291)

[00949] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,3 mg) foi isolado em 44,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,11; Tempo de retenção: 1,26 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,07; Tempo de retenção: 2,11 min.

EXEMPLO 292

[00950] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

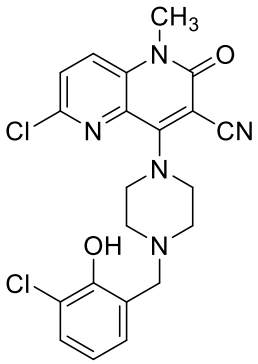


(292)

[00951] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (11,2 mg) foi isolado em 45,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,02; Tempo de retenção: 1,16 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,7 %; Massa observada: 424,01; Tempo de retenção: 1,69 min.

EXEMPLO 293

[00952] 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

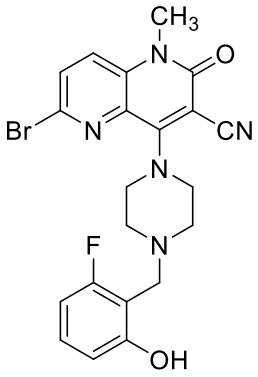


(293)

[00953] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (12,9 mg) foi isolado em 76,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,09; Tempo de retenção: 1,42 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,08; Tempo de retenção: 2,46 min.

EXEMPLO 294

[00954] 6-bromo-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

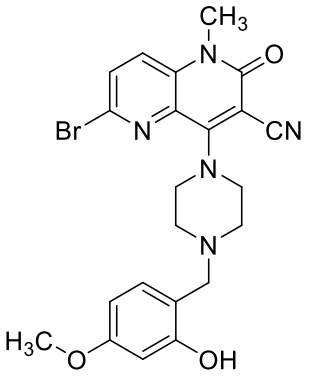


(294)

[00955] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (10,5 mg) foi isolado em 63,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 471,93; Tempo de retenção: 1,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 471,92; Tempo de retenção: 1,9 min.

EXEMPLO 295

[00956] 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

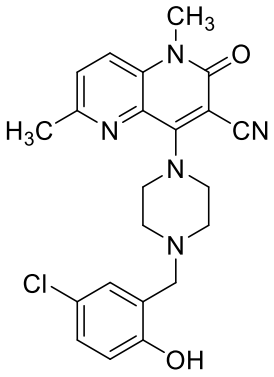


(295)

[00957] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (12,5 mg) foi isolado em 60% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,3 %; Massa observada: 483,97; Tempo de retenção: 1,81 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,1 %; Massa observada: 483,96; Tempo de retenção: 1,14 min.

EXEMPLO 296

[00958] 4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

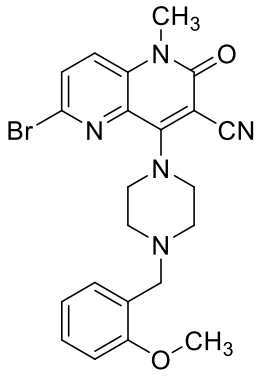


(296)

[00959] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (10,5 mg) foi isolado em 46,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,09; Tempo de retenção: 2,4 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,11; Tempo de retenção: 1,43 min.

EXEMPLO 297

[00960] 6-bromo-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

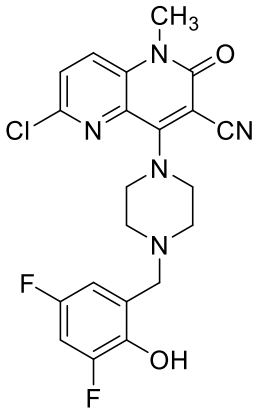


(297)

[00961] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (5,2 mg) foi isolado em 31,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,8 %; Massa observada: 468; Tempo de retenção: 1,22 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,2 %; Massa observada: 468; Tempo de retenção: 1,8 min.

EXEMPLO 298

[00962] 6-cloro-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

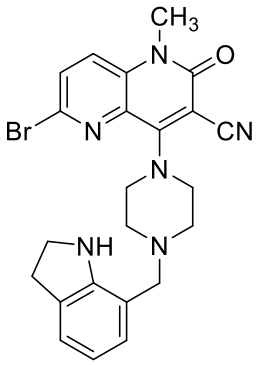


(298)

[00963] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (11,6 mg) foi isolado em 68,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,6 %; Massa observada: 446,07; Tempo de retenção: 2,32 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 446,1; Tempo de retenção: 1,4 min.

EXEMPLO 299

[00964] 6-bromo-4-{4-[(2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

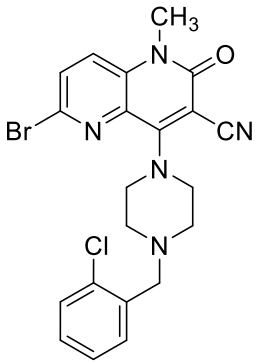


(299)

[00965] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (5,4 mg) foi isolado em 28,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,98; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,99; Tempo de retenção: 1,94 min.

EXEMPLO 300

[00966] 6-bromo-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

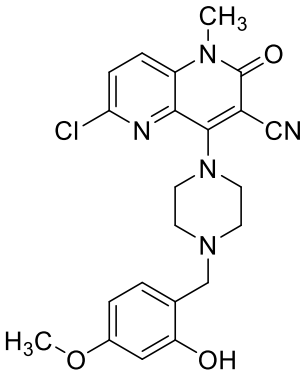


(300)

[00967] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (7,3 mg) foi isolado em 44,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 472; Tempo de retenção: 2,23 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 471,99; Tempo de retenção: 1,3 min.

EXEMPLO 301

[00968] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

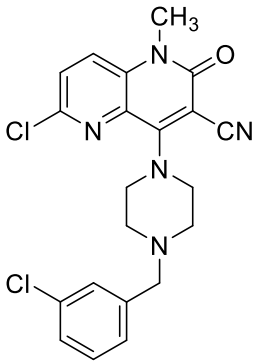


(301)

[00969] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,9 mg) foi isolado em 56% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,01; Tempo de retenção: 1,58 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 439,98; Tempo de retenção: 1,13 min.

EXEMPLO 302

[00970] 6-cloro-4-{4-[(3-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

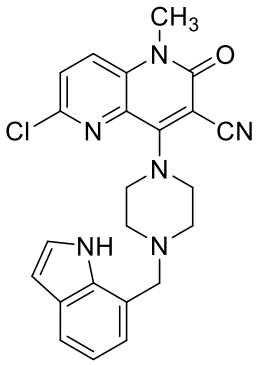


(302)

[00971] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (14,3 mg) foi isolado em 69.6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,05; Tempo de retenção: 1,3 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 2,17 min.

EXEMPLO 303

[00972] 6-cloro-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

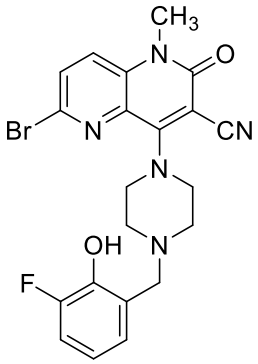


(303)

[00973] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,3 mg) foi isolado em 38,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 433,02; Tempo de retenção: 2,03 min. Condições de Injeção 3: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 3: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 432,99; Tempo de retenção: 1,25 min.

EXEMPLO 304

[00974] 6-bromo-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

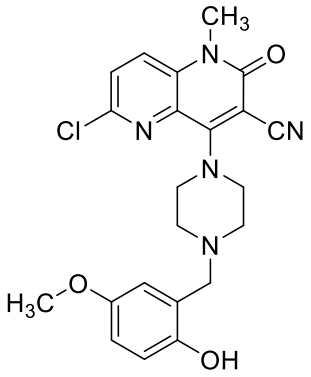


(304)

[00975] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (6,6 mg) foi isolado em 32,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,2 %; Massa observada: 472,04; Tempo de retenção: 2,33 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 472,06; Tempo de retenção: 1,37 min.

EXEMPLO 305

[00976] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

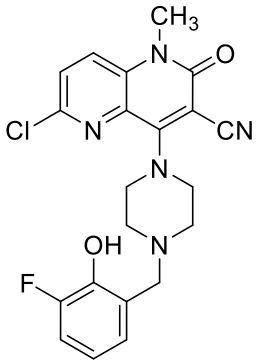


(305)

[00977] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,7 mg) foi isolado em 52% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,13; Tempo de retenção: 1,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,12; Tempo de retenção: 1,8 min.

EXEMPLO 306

[00978] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

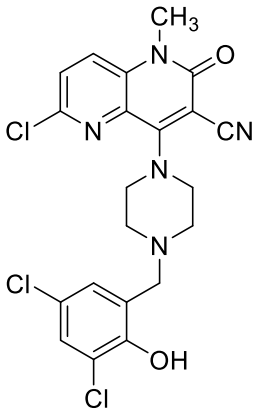


(306)

[00979] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (11,6 mg) foi isolado em 71,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,09; Tempo de retenção: 1,32 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,1; Tempo de retenção: 2,28 min.

EXEMPLO 307

[00980] 6-cloro-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

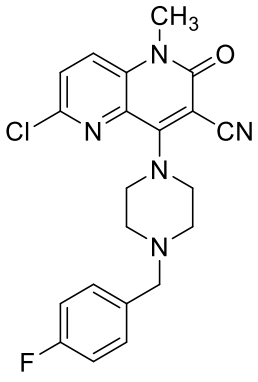


(307)

[00981] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,9 mg) foi isolado em 43,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,02; Tempo de retenção: 1,65 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,03; Tempo de retenção: 2,66 min.

EXEMPLO 308

[00982] 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

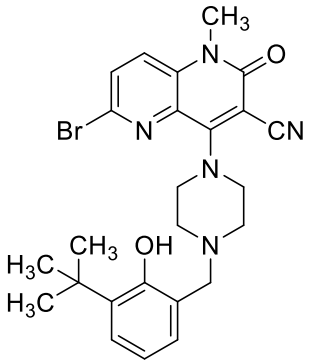


(308)

[00983] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (12,2 mg) foi isolado em 61,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 412,1; Tempo de retenção: 1,97 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 91,9 %; Massa observada: 412,07; Tempo de retenção: 1,21 min.

EXEMPLO 309

[00984] 6-bromo-4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

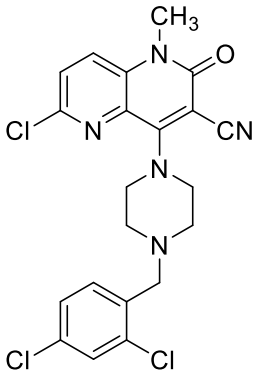


(309)

[00985] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (3,6 mg) foi isolado em 16,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,09; Tempo de retenção: 3,04 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 510,12; Tempo de retenção: 1,96 min.

EXEMPLO 310

[00986] 6-cloro-4-{4-[(2,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

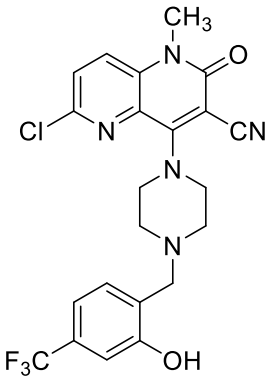


(310)

[00987] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (3,1 mg) foi isolado em 12,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,03; Tempo de retenção: 2,46 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 462,07; Tempo de retenção: 1,43 min.

EXEMPLO 311

[00988] 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

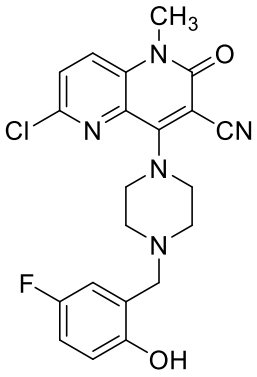


(311)

[00989] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,8 mg) foi isolado em 26,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,07; Tempo de retenção: 2,18 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,11; Tempo de retenção: 1,34 min.

EXEMPLO 312

[00990] 6-cloro-4-{4-[(5-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

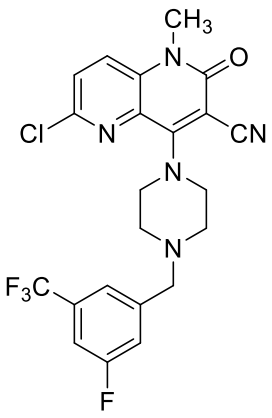


(312)

[00991] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,6 mg) foi isolado em 52,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,12; Tempo de retenção: 1,92 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,1; Tempo de retenção: 1,14 min.

EXEMPLO 313

[00992] 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

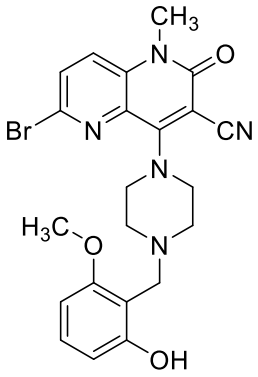


(313)

[00993] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,4 mg) foi isolado em 40,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 480,09; Tempo de retenção: 1,44 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 480,09; Tempo de retenção: 2,3 min.

EXEMPLO 314

[00994] 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

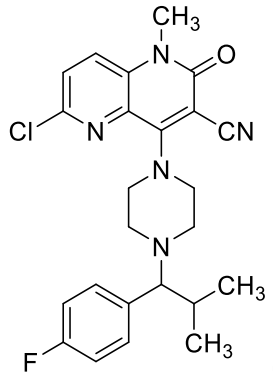


(314)

[00995] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (7,4 mg) foi isolado em 43,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 483,98; Tempo de retenção: 1,17 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 483,98; Tempo de retenção: 1,79 min.

EXEMPLOs 315 e 316

[00996] 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(315-316)

[00997] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 193. O composto racêmico (17,5 mg) foi isolado em 55,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 454,17; Tempo de retenção: 2,46 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 454,14; Tempo de retenção: 1,39 min. A mistura racêmica foi separada no Exemplo 315 (Isômero 1) e no Exemplo 316 (Isômero 2).

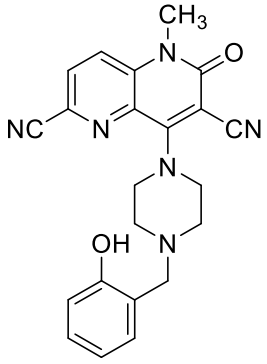
[00998] Exemplo 315 (4,3 mg) foi isolado em 27,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a

10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 454,42; Tempo de retenção: 2,61 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 454,15; Tempo de retenção: 1,34 min.

[00999] Exemplo 316 (4,2 mg) foi isolado em 26,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 454,1; Tempo de retenção: 2,62 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 454,26; Tempo de retenção: 1,35 min.

EXEMPLO 317

[001000] 8-{4-[(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



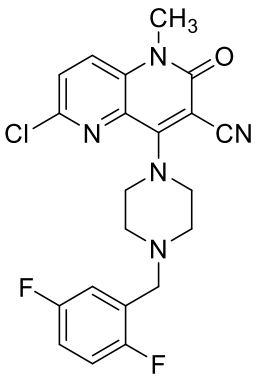
(317)

[001001] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (6 mg) foi isolado em 39,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 400,98; Tempo de retenção: 1,02 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 400,99; Tempo de retenção: 1,62 min.

EXEMPLO 318

[001002] 6-cloro-4-{4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-

oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

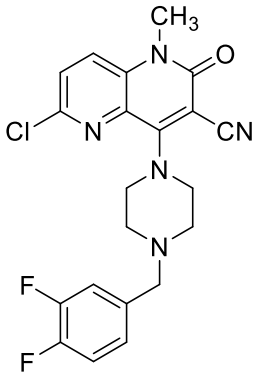


(318)

[001003] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (13,2 mg) foi isolado em 64% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,05; Tempo de retenção: 2 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,08; Tempo de retenção: 1,2 min.

EXEMPLO 319

[001004] 6-cloro-4-{4-[(3,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

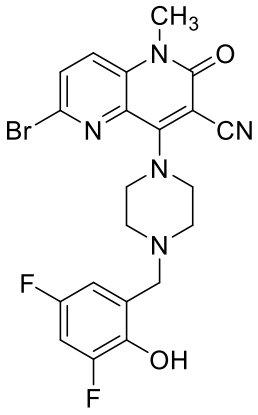


(319)

[001005] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (3,9 mg) foi isolado em 32,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,07; Tempo de retenção: 1,25 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,09; Tempo de retenção: 2,07 min.

EXEMPLO 320

[001006] 6-bromo-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

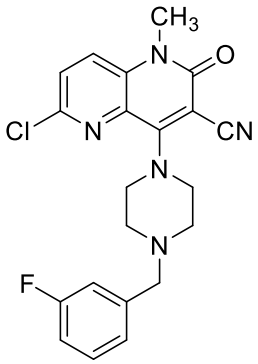


(320)

[001007] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (9.8 mg) foi isolado em 46,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 490,02; Tempo de retenção: 2,39 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 489,98; Tempo de retenção: 1,42 min.

EXEMPLO 321

[001008] 6-cloro-4-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

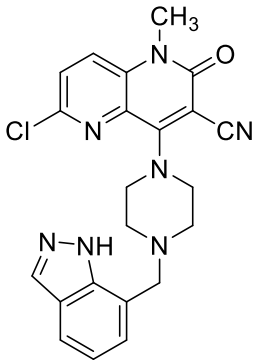


(321)

[001009] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,5 mg) foi isolado em 39% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 412,07; Tempo de retenção: 1,2 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 412,13; Tempo de retenção: 2,02 min.

EXEMPLO 322

[001010] 6-cloro-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

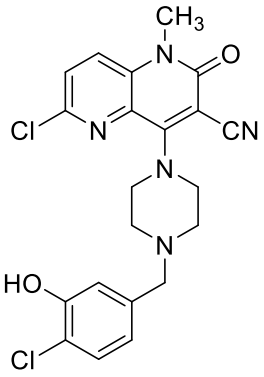


(322)

[001011] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (3 mg) foi isolado em 24,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 434,11; Tempo de retenção: 1,8 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 434,07; Tempo de retenção: 1,11 min.

EXEMPLO 323

[001012] 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

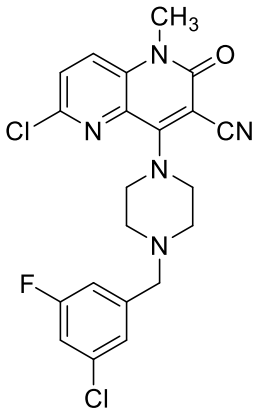


(323)

[001013] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5 mg) foi isolado em 40,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,08; Tempo de retenção: 1,77 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,06; Tempo de retenção: 1,19 min.

EXEMPLO 324

[001014] 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

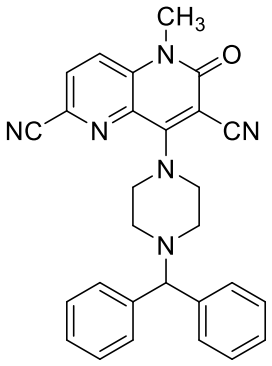


(324)

[001015] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,3 mg) foi isolado em 25,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 446,05; Tempo de retenção: 2,27 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 446,04; Tempo de retenção: 1,34 min.

EXEMPLO 325

[001016] 8-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



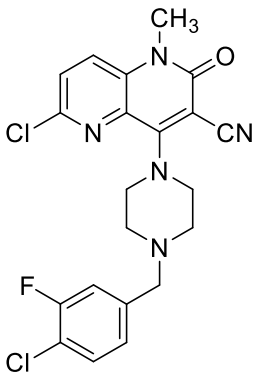
(325)

[001017] Em um frasconete de micro-ondas, zinco (0,696 mg, 10,64 µmol), dímero de bromo(tri-terc-butilfosfina) paládio(i) (8,27 mg, 10,64 µmol), dicianozinco (1,999 mg, 0,017 mmols) e 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (10 mg, 0,021 mmols) foram adicionados. O frasco foi selado, colocado sob vácuo e carregado com nitrogênio. DMF (0,5 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 50 ºC durante 2 horas. A análise de LC/EM indicou que a reação foi concluída. A mistura de reação foi diluída com CH3CN, filtrada e o filtrado foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto (4 mg) foi isolado em 41,4% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC

BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 326

[001018] 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



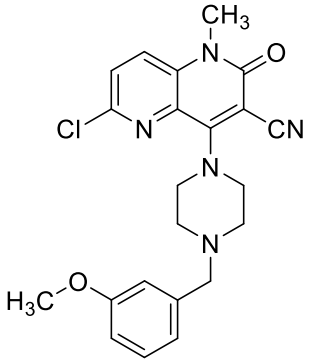
(326)

[001019] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,6 mg) foi isolado em 33% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 446,09; Tempo de retenção: 1,36 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min,

em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 446,08; Tempo de retenção: 2,22 min.

EXEMPLO 327

[001020] 6-cloro-4-{4-[(3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

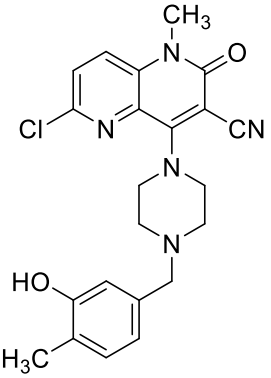


(327)

[001021] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,3 mg) foi isolado em 31,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,1; Tempo de retenção: 1,91 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,09; Tempo de retenção: 1,24 min.

EXEMPLO 328

[001022] 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

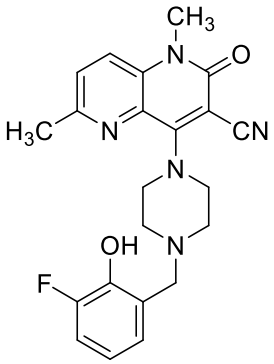


(328)

[001023] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,3 mg) foi isolado em 53,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,1; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,08; Tempo de retenção: 1,72 min.

EXEMPLO 329

[001024] 4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

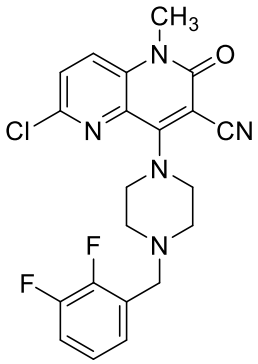


(329)

[001025] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (9.6 mg) foi isolado em 44,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,16; Tempo de retenção: 1,27 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,16; Tempo de retenção: 2,11 min.

EXEMPLO 330

[001026] 6-cloro-4-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

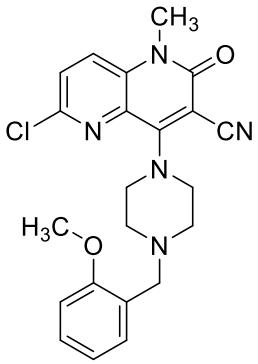


(330)

[001027] O Exemplo 330 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,1 mg) foi isolado em 26,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 429,94; Tempo de retenção: 1,94 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 429,94; Tempo de retenção: 1,19 min.

EXEMPLO 331

[001028] 6-cloro-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

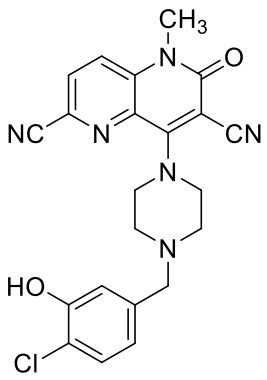


(331)

[001029] O Exemplo 331 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (2,9 mg) foi isolado em 18% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,03; Tempo de retenção: 1,2 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,02; Tempo de retenção: 1,76 min.

EXEMPLO 332

[001030] 8-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

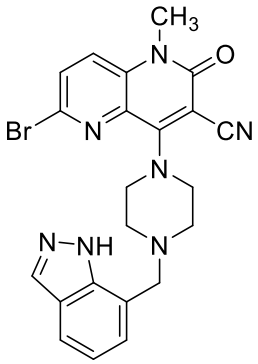


(332)

[001031] O Exemplo 332 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (14 mg) foi isolado em 84,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 434,94; Tempo de retenção: 1,54 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 434,96; Tempo de retenção: 1,1 min.

EXEMPLO 333

[001032] 6-bromo-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

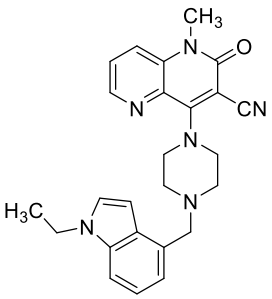


(333)

[001033] O Exemplo 333 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (3,5 mg) foi isolado em 20,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,5 %; Massa observada: 478,04; Tempo de retenção: 1,14 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 478,08; Tempo de retenção: 1,84 min.

EXEMPLO 334

[001034] 4-{4-[(1-etil-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

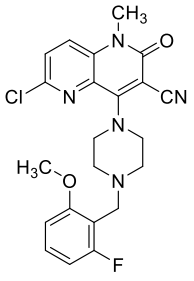


(334)

[001035] O Exemplo 334 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 66. O composto (21,3 mg) foi isolado em 73,4% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 335

[001036] 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



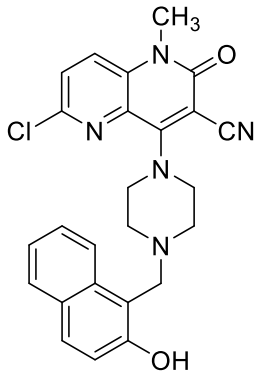
(335)

[001037] O Exemplo 335 foi preparado de acordo com o método geral

usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,7 mg) foi isolado em 37,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,13; Tempo de retenção: 1,89 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 442,1; Tempo de retenção: 1,25 min.

EXEMPLO 336

[001038] 6-cloro-4-{4-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



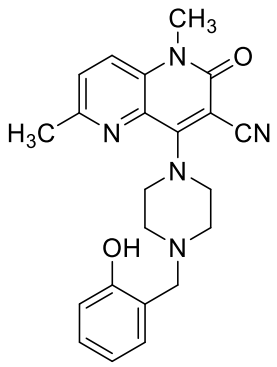
(336)

[001039] O Exemplo 336 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (10,4 mg) foi isolado em 19,2% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters

Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 337

[001040] 4-{4-[(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



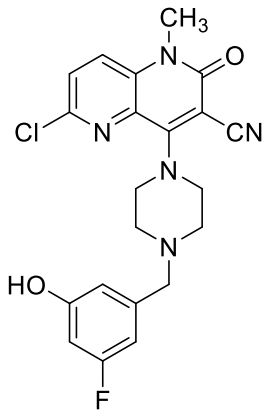
(337)

[001041] O Exemplo 337 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (5,9 mg) foi isolado em 28,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma

retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 390,16; Tempo de retenção: 2,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 390,15; Tempo de retenção: 1,27 min.

EXEMPLO 338

[001042] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



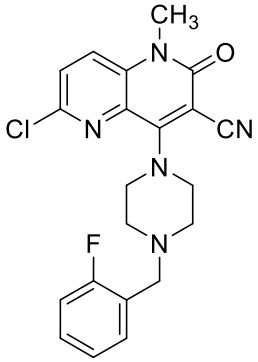
(338)

[001043] O Exemplo 338 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,9 mg) foi isolado em 40,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 1,13

min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 1,68 min.

EXEMPLO 339

[001044] 6-cloro-4-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



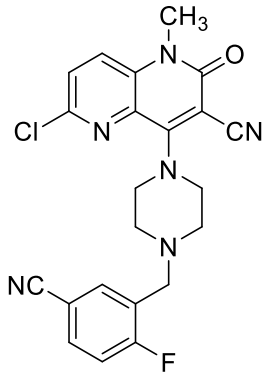
(339)

[001045] O Exemplo 339 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,9 mg) foi isolado em 51,2% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C;

Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 340

[001046] 6-cloro-4-{4-[(5-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

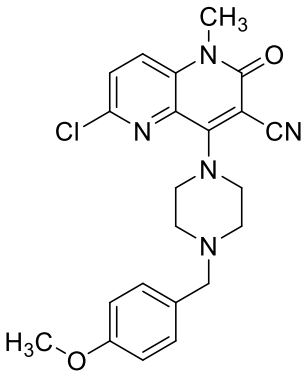


(340)

[001047] O Exemplo 340 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,4 mg) foi isolado em 32% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 437,09; Tempo de retenção: 1,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 437,07; Tempo de retenção: 1,83 min.

EXEMPLO 341

[001048] 6-cloro-4-{4-[(4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

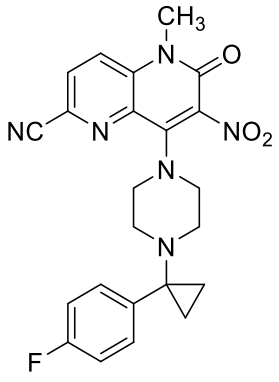


(341)

[001049] O Exemplo 341 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,2 mg) foi isolado em 30,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,1; Tempo de retenção: 1,86 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,11; Tempo de retenção: 1,22 min.

EXEMPLO 342

[001050] 8-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila

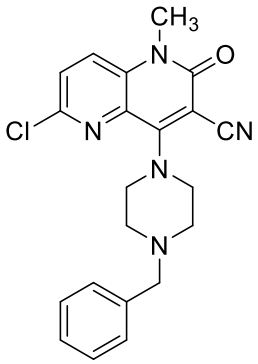


(342)

[001051] O Exemplo 342 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 221. O composto (14,8 mg) foi isolado em 57,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 449,23; Tempo de retenção: 1,27 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 449,1; Tempo de retenção: 2,14 min.

EXEMPLO 343

[001052] 4-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

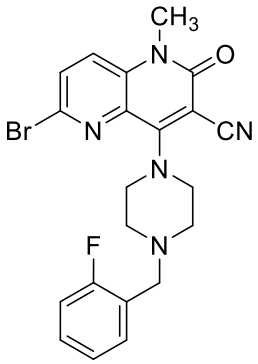


(343)

[001053] O Exemplo 343 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,9 mg) foi isolado em 46,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 394,1; Tempo de retenção: 1,19 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 394,1; Tempo de retenção: 1,95 min.

EXEMPLO 344

[001054] 6-bromo-4-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

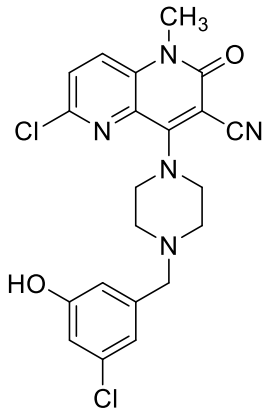


(344)

[001055] O Exemplo 344 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (8,6 mg) foi isolado em 53,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 455,96; Tempo de retenção: 1,91 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 455,96; Tempo de retenção: 1,17 min.

EXEMPLO 345

[001056] 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

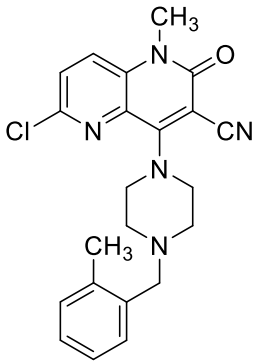


(345)

[001057] O Exemplo 345 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,4 mg) foi isolado em 35,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 444,09; Tempo de retenção: 1,82 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 444,1; Tempo de retenção: 1,22 min.

EXEMPLO 346

[001058] 6-cloro-1-metil-4-{4-[(2-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

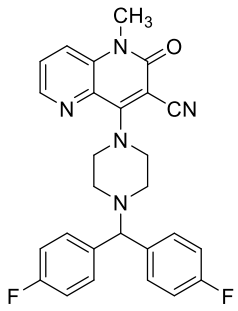


(346)

[001059] O Exemplo 346 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (7,4 mg) foi isolado em 64,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,11; Tempo de retenção: 1,26 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,12; Tempo de retenção: 2,22 min.

EXEMPLO 347

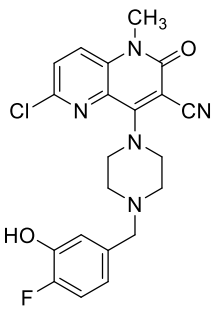
[001060] 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila


(347)

[001061] O Exemplo 347 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 66. O composto (23,1 mg) foi isolado em 72% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 348

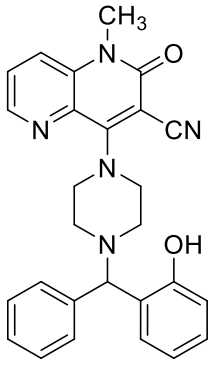
[001062] 6-cloro-4-{4-[(4-fluoro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila


(348)

[001063] O Exemplo 348 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,7 mg) foi isolado em 41,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,08; Tempo de retenção: 1,09 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,1; Tempo de retenção: 1,62 min.

EXEMPLO 349

[001064] 4-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



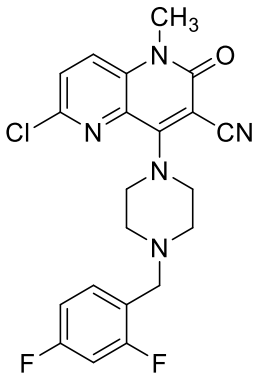
(349)

[001065] O Exemplo 349 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 66. O composto (22,2 mg) foi isolado em 72,3% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas

para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 350

[001066] 6-cloro-4-{4-[(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



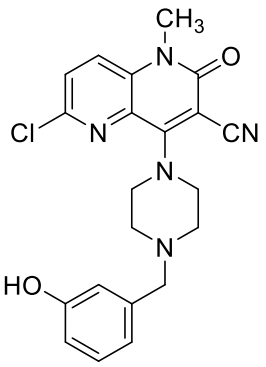
(350)

[001067] O Exemplo 350 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,9 mg) foi isolado em 34,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min

a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,07; Tempo de retenção: 2 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 430,06; Tempo de retenção: 1,23 min.

EXEMPLO 351

[001068] 6-cloro-4-{4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



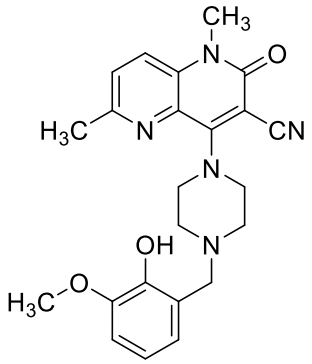
(351)

[001069] O Exemplo 351 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,5 mg) foi isolado em 39,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 410,11; Tempo de retenção: 1,56 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters

XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 410,06; Tempo de retenção: 1,06 min.

EXEMPLO 352

[001070] 4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



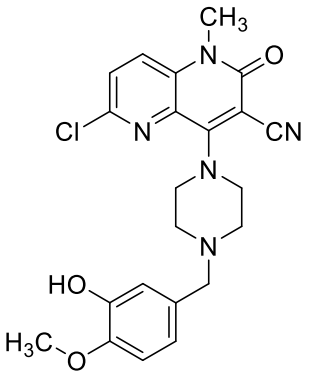
(352)

[001071] O Exemplo 352 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (6,6 mg) foi isolado em 29,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,14; Tempo de retenção: 1,41 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM;

Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,15; Tempo de retenção: 2,04 min.

EXEMPLO 353

[001072] 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



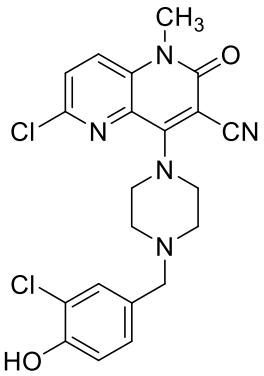
(353)

[001073] O Exemplo 353 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,8 mg) foi isolado em 40,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,8 %; Massa observada: 440,08; Tempo de retenção: 1,55 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e

UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,9 %; Massa observada: 440,12; Tempo de retenção: 1,08 min.

EXEMPLO 354

[001074] 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

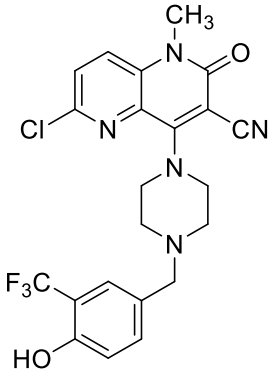


(354)

[001075] O Exemplo 354 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (6,5 mg) foi isolado em 36,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,09; Tempo de retenção: 1,66 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,09; Tempo de retenção: 1,14 min.

EXEMPLO 355

[001076] 6-cloro-4-(4-{[4-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

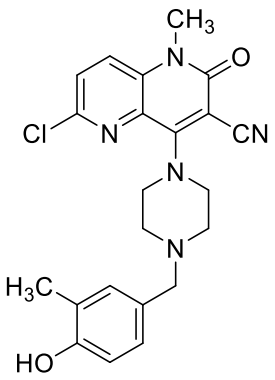


(355)

[001077] O Exemplo 355 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,4 mg) foi isolado em 21,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 478,11; Tempo de retenção: 1,27 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 478,13; Tempo de retenção: 1,79 min.

EXEMPLO 356

[001078] 6-cloro-4-{4-[(4-hidróxi-3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

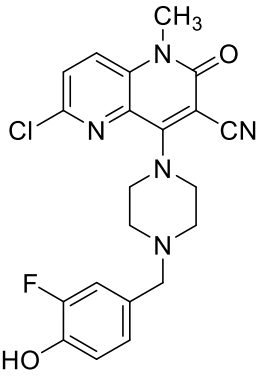


(356)

[001079] O Exemplo 356 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,7 mg) foi isolado em 38,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 423,99; Tempo de retenção: 1,49 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424; Tempo de retenção: 1,09 min.

EXEMPLO 357

[001080] 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

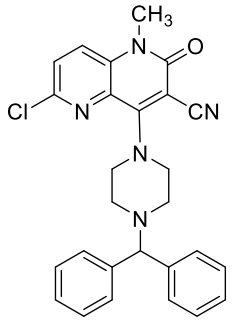


(357)

[001081] O Exemplo 357 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,9 mg) foi isolado em 49,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 1,06 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 428,07; Tempo de retenção: 1,56 min.

EXEMPLO 358

[001082] 6-cloro-4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

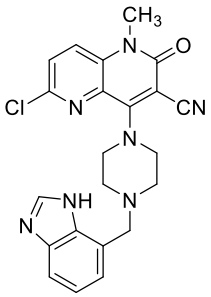


(358)

[001083] O Exemplo 358 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 191. O composto (4,2 mg) foi isolado em 15,1% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLO 359

[001084] 4-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

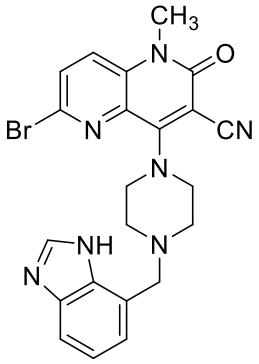


(359)

[001085] O Exemplo 359 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,5 mg) foi isolado em 27,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 434,09; Tempo de retenção: 0,94 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 434,1; Tempo de retenção: 1,47 min.

EXEMPLO 360

[001086] 4-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



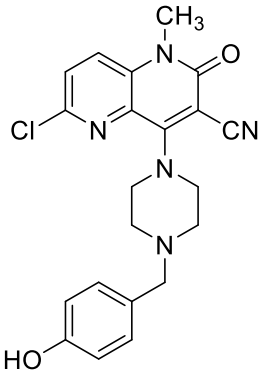
(360)

[001087] O Exemplo 360 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (3,6 mg) foi isolado em 21,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza

final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,01; Tempo de retenção: 1,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 478,04; Tempo de retenção: 0,95 min.

EXEMPLO 362

[001088] 6-cloro-4-{4-[(4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



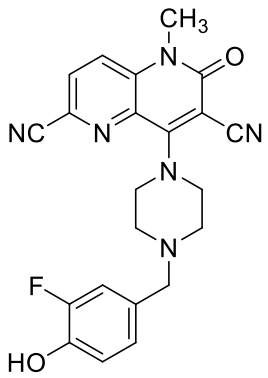
(362)

[001089] O Exemplo 362 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,7 mg) foi isolado em 36,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água

com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 410,12; Tempo de retenção: 1,46 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 410,12; Tempo de retenção: 1,03 min.

EXEMPLO 363

[001090] 8-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



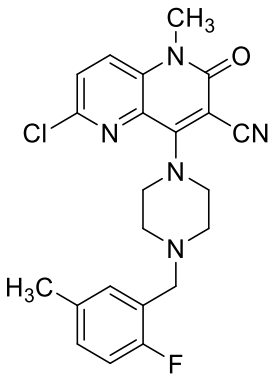
(363)

[001091] O Exemplo 363 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila, 2 TFA. O composto (7,4 mg) foi isolado em 30,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma

retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 419,01; Tempo de retenção: 0,95 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 419,01; Tempo de retenção: 1,32 min.

EXEMPLO 364

[001092] 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



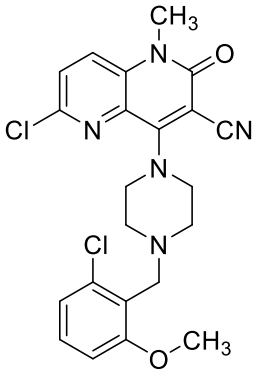
(364)

[001093] O Exemplo 364 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9,1 mg) foi isolado em 40,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 426,14; Tempo de retenção: 1,29 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50

mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 426,11; Tempo de retenção: 2,1 min.

EXEMPLO 365

[001094] 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



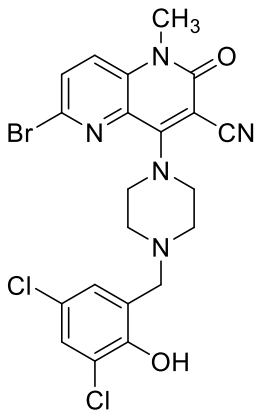
(365)

[001095] O Exemplo 365 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (10,1 mg) foi isolado em 41,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 458,09; Tempo de retenção: 2,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C;

Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,2 %; Massa observada: 458,06; Tempo de retenção: 1,34 min.

EXEMPLO 366

[001096] 6-bromo-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

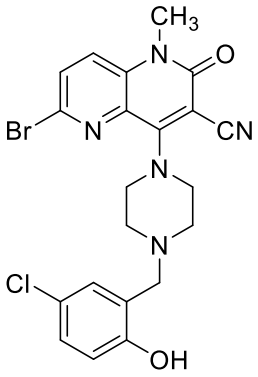


(366)

[001097] O Exemplo 366 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (8,3 mg) foi isolado em 36,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,3 %; Massa observada: 521,97; Tempo de retenção: 2,76 min.

EXEMPLO 367

[001098] 6-bromo-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

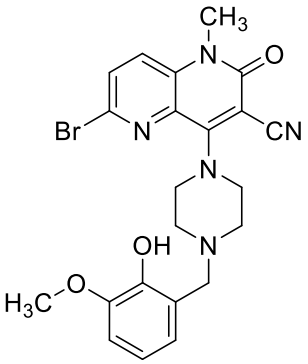


(367)

[001099] O Exemplo 367 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (11,1 mg) foi isolado em 52,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488; Tempo de retenção: 2,56 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488; Tempo de retenção: 1,5 min.

EXEMPLO 368

[001100] 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

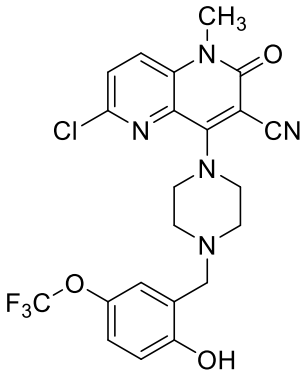


(368)

[001101] O Exemplo 368 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (14 mg) foi isolado em 67,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,6 %; Massa observada: 484,05; Tempo de retenção: 1,41 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,2 %; Massa observada: 484,09; Tempo de retenção: 2,18 min.

EXEMPLO 369

[001102] 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

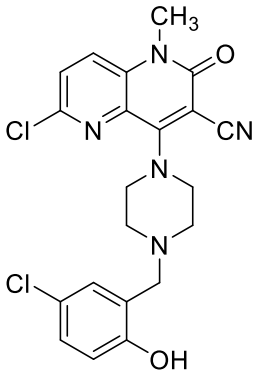


(369)

[001103] O Exemplo 369 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (12,5 mg) foi isolado em 66,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,05; Tempo de retenção: 1,64 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,0 %; Massa observada: 494,08; Tempo de retenção: 2,6 min.

EXEMPLO 370

[001104] 6-cloro-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

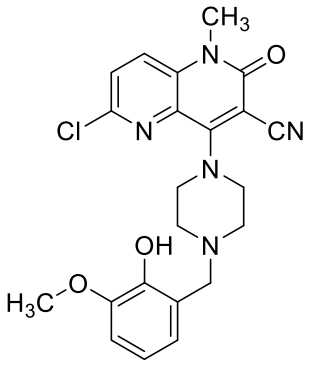


(370)

[001105] O Exemplo 370 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (11,7 mg) foi isolado em 69,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,1; Tempo de retenção: 2,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 444,07; Tempo de retenção: 1,48 min.

EXEMPLO 371

[001106] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

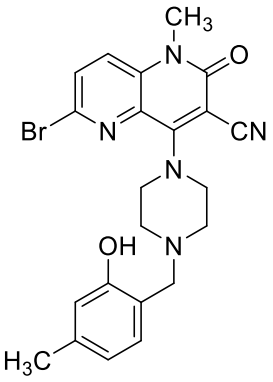


(371)

[001107] O Exemplo 371 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9,4 mg) foi isolado em 58,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,11; Tempo de retenção: 1,37 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 440,11; Tempo de retenção: 2,13 min.

EXEMPLO 372

[001108] 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

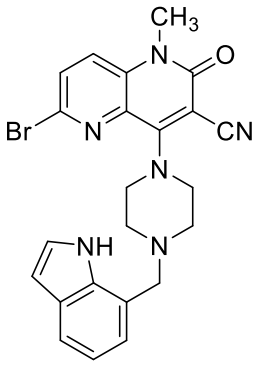


(372)

[001109] O Exemplo 372 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (10,1 mg) foi isolado em 50,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 468,07; Tempo de retenção: 1,22 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 468,05; Tempo de retenção: 2,07 min.

EXEMPLO 373

[001110] 6-bromo-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

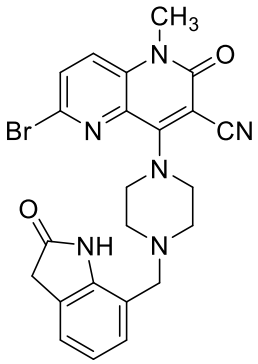


(373)

[001111] O Exemplo 373 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (11,3 mg) foi isolado em 55,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 477,08; Tempo de retenção: 2,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 477,08; Tempo de retenção: 1,31 min.

EXEMPLO 374

[001112] 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

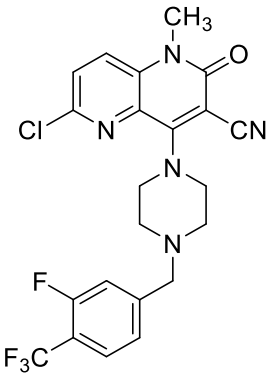


(374)

[001113] O Exemplo 374 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (5,8 mg) foi isolado em 27,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 493,37; Tempo de retenção: 0,91 min.

EXEMPLO 375

[001114] 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



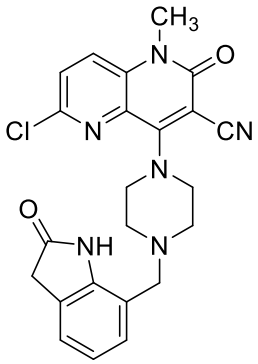
(375)

[001115] O Exemplo 375 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (8,1 mg) foi isolado em 44,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a

pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 480,1; Tempo de retenção: 1,47 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 480,1; Tempo de retenção: 2,27 min.

EXEMPLO 376

[001116] 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



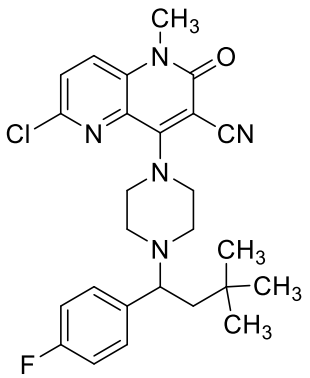
(376)

[001117] O Exemplo 376 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4 mg) foi isolado em 31,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com

acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 448,98; Tempo de retenção: 1,44 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 449; Tempo de retenção: 1,07 min.

EXEMPLO 377 e 378

[001118] 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilbutil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(377-378)

[001119] O Exemplo3 377-378 foram preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 68. O composto racêmico (25 mg) foi isolado em 60,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e

UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 482,32; Tempo de retenção: 2,52 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,4 %; Massa observada: 482,06; Tempo de retenção: 1,69 min.

[001120] O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 377 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 378 (isômero de segunda eluição).

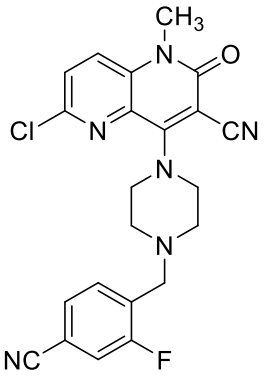
[001121] Exemplo 377: O composto (9,4 mg) foi isolado em 22,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 482,31; Tempo de retenção: 2,51 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 482,36; Tempo de retenção: 1,56 min.

[001122] Exemplo 378: O composto (9,5 mg) foi isolado em 22,9% de

produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,1 %; Massa observada: 482,32; Tempo de retenção: 2,51 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,3 %; Massa observada: 482,31; Tempo de retenção: 1,56 min.

EXEMPLO 379

[001123] 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



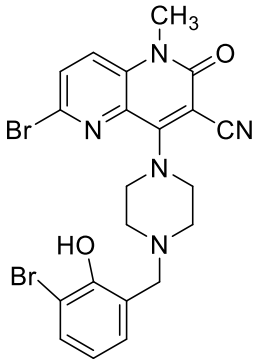
(379)

[001124] O Exemplo 379 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (1,8 mg) foi isolado em 7,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água

com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 436,92; Tempo de retenção: 1,13 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,7 %; Massa observada: 436,93; Tempo de retenção: 1,8 min.

EXEMPLO 380

[001125] 6-bromo-4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



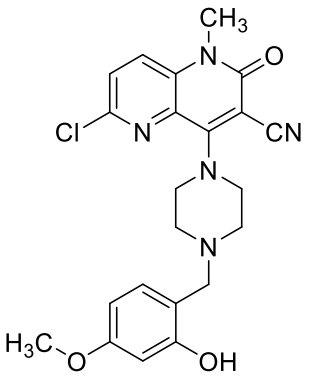
(380)

[001126] O Exemplo 380 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (2,3 mg) foi isolado em 10% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B;

Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 531,93; Tempo de retenção: 1,52 min.

EXEMPLO 381

[001127] 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



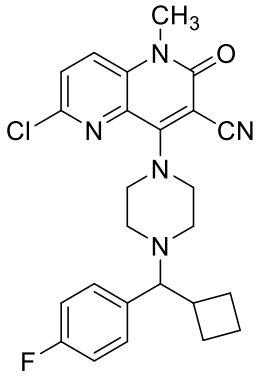
(381)

[001128] O Exemplo 381 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (4,3 mg) foi isolado em 22,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 494,1; Tempo de retenção: 2,23 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa

observada: 494,09; Tempo de retenção: 1,4 min.

EXEMPLOs 382A, 382, e 383

[001129] 6-cloro-4-{4-[ciclobutil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(382A, 382-383)

[001130] O Exemplo 382A foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 68. O composto (24,6 mg) foi isolado em 63,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 466,12; Tempo de retenção: 2,39 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 466,08; Tempo de retenção: 1,38 min. O material racêmico foi separado usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 382 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 383 (isômero

de segunda eluição).

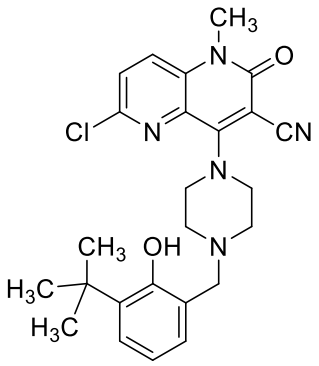
[001131] Exemplo 382: O composto (7,7 mg) foi isolado em 19,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,5 %; Massa observada: 466,06; Tempo de retenção: 2,63 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 95,4 %; Massa observada: 466,08; Tempo de retenção: 1,55 min.

[001132] Exemplo 383: O composto (7,7 mg) foi isolado em 19,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,7 %; Massa observada: 466,04; Tempo de retenção: 2,63 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de

ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 466,08; Tempo de retenção: 1,55 min.

EXEMPLO 384

[001133] 4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

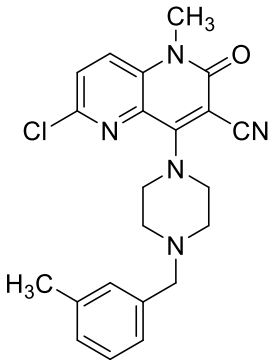


(384)

[001134] O Exemplo 384 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (1,3 mg) foi isolado em 7,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 466,17; Tempo de retenção: 1,86 min.

EXEMPLO 385

[001135] 6-cloro-1-metil-4-{4-[(3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

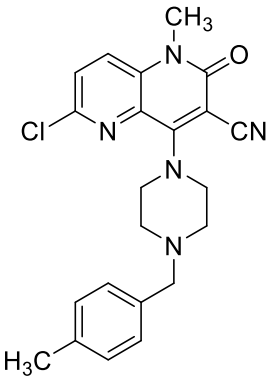


(385)

[001136] O Exemplo 385 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (9,5 mg) foi isolado em 48,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,12; Tempo de retenção: 1,3 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 408,13; Tempo de retenção: 2,08 min.

EXEMPLO 386

[001137] 6-cloro-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

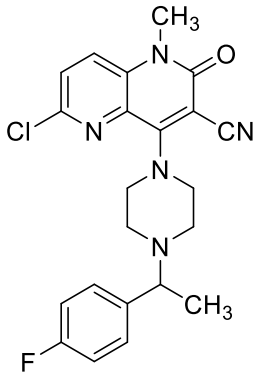


(386)

[001138] O Exemplo 386 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (18,8 mg) foi isolado em 29% de produção. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm.

EXEMPLOs 387A, 387, e 388

[001139] 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(387A, 387-388)

[001140] O Exemplo 387A foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 68. O composto (16,5 mg) foi isolado em 56,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 425,97; Tempo de retenção: 1,37 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 425,98; Tempo de retenção: 2 min. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 387 (isômero de primeira eluição) e Exemplo 388 (isômero de segunda eluição).

[001141] Exemplo 387: O composto (4,4 mg) foi isolado em 15,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm,

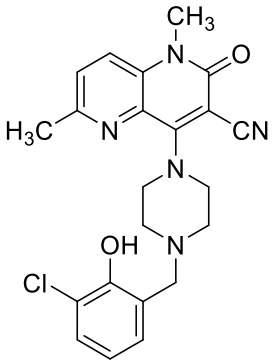
partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 426,18; Tempo de retenção: 2,05 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,7 %; Massa observada: 428,21; Tempo de retenção: 1,15 min.

[001142] Exemplo 388: O composto (1,7 mg) foi isolado em 6,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 426,16; Tempo de retenção: 2,05 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,8 %; Massa observada: 428,2; Tempo de retenção: 1,15

min.

EXEMPLO 389

[001143] 4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

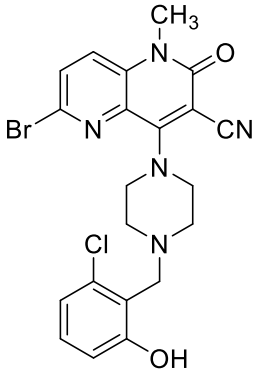


(389)

[001144] O Exemplo 389 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216 de 1,6-dimetil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (4,4 mg) foi isolado em 10,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,14; Tempo de retenção: 1,51 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,11; Tempo de retenção: 2,39 min.

EXEMPLO 390

[001145] 6-bromo-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

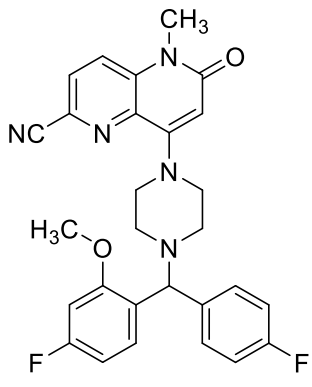


(390)

[001146] O Exemplo 390 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 2. O composto (0,8 mg) foi isolado em 4,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488; Tempo de retenção: 1,25 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 488; Tempo de retenção: 2,14 min.

EXEMPLO 391

[001147] 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

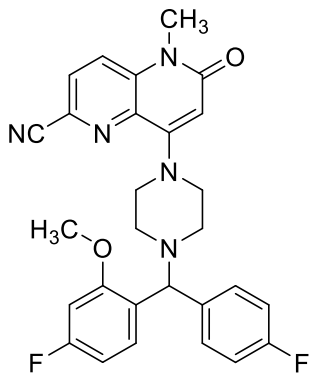


(391)

[001148] O Exemplo 391 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 216. O composto (5,6 mg) foi isolado em 34,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,08; Tempo de retenção: 2,12 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 424,08; Tempo de retenção: 1,23 min.

EXEMPLO 392

[001149] 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



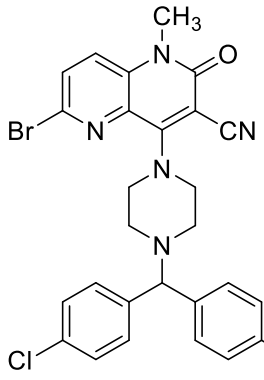
(392)

[001150] Em um frasconete de 1 dram, 8-cloro-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (19.8 mg, 0,090 mmols) foi suspensa em DMF (0,9 mL). A esta mistura foram adicionados 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazina, 2 HCl (42,3 mg, 0,108 mmols) e carbonato de potássio (62,3 mg, 0,451 mmols). A mistura de reação foi selada sob nitrogênio e imersa em um banho de óleo a 120 ºC durante 6 hrs. A análise de LC/EM exibiu um novo pico com peso molecular para o produto desejado. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: uma retenção de 0 minuto a 27% de B, 27 a 77% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura de coluna: 25 C. A coleta de fração foi acionada pelos sinais de EM e UV. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto (12,7 mg) foi isolado em 28,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e

UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 502,19; Tempo de retenção: 1,47 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 502,19; Tempo de retenção: 2,27 min. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,21-8,12 (m, 1,0H), 8,10 a 8,03 (m, 1,0H), 7,60 (br t, J=7,6 Hz, 1,0H), 7,45-7,38 (m, 2,1H), 7,13 (br t, J=8,7 Hz, 2,1H), 6,87 (br d, J=11,3 Hz, 1,0H), 6,81 (br t, J=8,2 Hz, 1,1H), 6,09 (s, 1,0H), 4,76 (s, 1,0H), 3,80 (s, 2,9H), 3,53 (s, 1,9H), 3,47 (br s, 0,9H), 2,60 a 2,53 (m, 2,0H), 2,47-2,39 (m, 2,0H).

EXEMPLO 393

[001151] 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



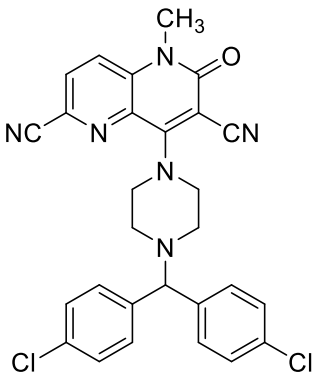
(393)

[001152] O composto do título foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 191. O composto (35,8 mg) foi isolado em 61,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C;

Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 582,01; Tempo de retenção: 2,01 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 581,98; Tempo de retenção: 2,72 min.

EXEMPLO 394

[001153] 8-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



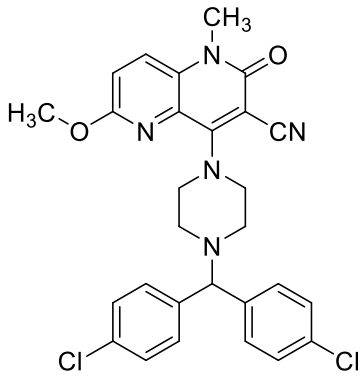
(394)

[001154] O Exemplo 394 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 325. O composto (8,4 mg) foi isolado em 58,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 529,13;

Tempo de retenção: 2,52 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 529,11; Tempo de retenção: 1,89 min.

EXEMPLO 395

[001155] 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



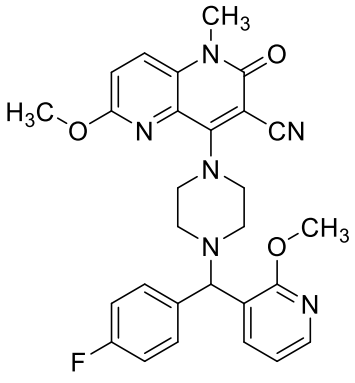
(395)

[001156] Em um frasconete de micro-ondas foram adicionados 4-(4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15 mg, 0,026 mmols), acetato de paládio (II) (0,577 mg, 2,57 µmol), carbonato de césio (8,38 mg, 0,026 mmols) e 5-[di(1-adamantil)fosfino]-1',3',5'-trifenil-1'h-[1,4']bipirazol (3,41 mg, 5,14 µmol). O frasco foi colocado sob vácuo, recarregado com nitrogênio e selado. Metanol (0,1 mL) e acetonitrila (2 mL) foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante a noite. A análise de LC/EM indicou a conclusão da reação. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com 0,1% de ácido acético; Gradiente: uma retenção

de 0 minuto a 28% de B, 28 a 68% de B durante 20 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura de coluna: 25 C. A coleta de fração foi acionada pelos sinais de EM e UV. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto do título (13,5 mg) foi isolado em 97,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 534,17; Tempo de retenção: 2,59 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 534,17; Tempo de retenção: 1,87 min.

EXEMPLO 396

[001157] 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



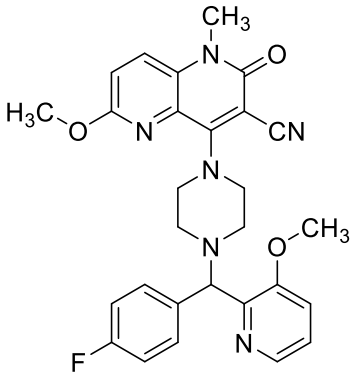
(396)

[001158] Em um frasconete selado de 2 mL, 6-metóxi-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (30 mg, 0,100 mmols), (4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metanol (28,1 mg, 0,120 mmols), iodeto de (cianometil) trimetilfosfônio (48,7 mg, 0,200 mmols) foram combinados em proprionitrila (0,8 mL). base de Hunig (0,053 mL, 0,301 mmols) foi adicionada e a mistura de reação foi selada e aquecida a 110 °C em um reator de micro-ondas durante 4 horas. A análise de LC/EM indicou a conclusão da reação. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: uma retenção de 0 minuto a 32% de B, 32 a 72% de B durante 25 minutos, em seguida uma retenção de 4 minutos a 100% de B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura de coluna: 25 C. A coleta de fração foi acionada pelos sinais de EM e UV. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto (11,4 mg) foi isolado em 22,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,2 %; Massa observada: 515,2; Tempo de retenção: 2,14 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min,

em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,2 %; Massa observada: 515,22; Tempo de retenção: 1,41 min.

EXEMPLO 397

[001159] 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

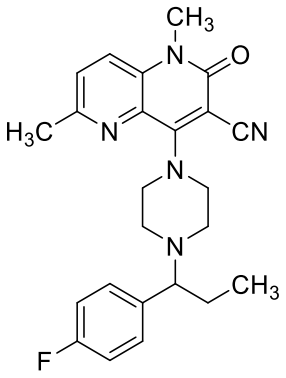


(397)

[001160] O Exemplo 397 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (4,8 mg) foi isolado em 9,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 515,13; Tempo de retenção: 1,86 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 515,13; Tempo de retenção: 1,36 min.

EXEMPLOs 398, 398A, e 398B

[001161] 4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



(443)

[001162] O Exemplo 398 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 226. O composto (28,8 mg) foi isolado em 64,2% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,18; Tempo de retenção: 2,08 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 420,18; Tempo de retenção: 1,37 min. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 398A (isômero de primeira eluição) e Exemplo 398B (isômero de segunda eluição).

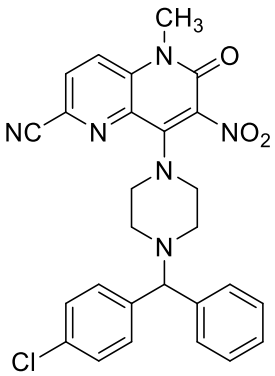
[001163] O Exemplo 398A (9,5 mg) foi isolado em 33,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,11; Tempo de retenção: 2,21 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,31; Tempo de retenção: 1,23 min.

[001164] O Exemplo 398B (10,2 mg) foi isolado em 36,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,1; Tempo de retenção: 2,21 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B

durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 420,29; Tempo de retenção: 1,23 min.

EXEMPLO 399

[001165] 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



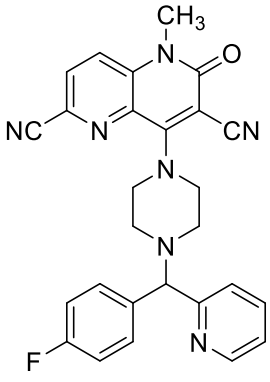
(399)

[001166] O Exemplo 399 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 18. O composto (8,5 mg) foi isolado em 43,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 515,14; Tempo de retenção: 2,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa

observada: 515,17; Tempo de retenção: 1,72 min.

EXEMPLO 400

[001167] 8-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

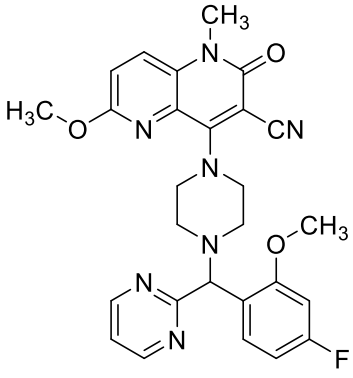


(400)

[001168] O Exemplo 400 foi preparado de 5-metil-6-oxo-8-(piperazin-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila de acordo com o procedimento geral usado para a preparação do Exemplo 396. O composto (5,5 mg) foi isolado em 23,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,9 %; Massa observada: 480,16; Tempo de retenção: 1,81 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,1 %; Massa observada: 480,16; Tempo de retenção: 1,29 min.

EXEMPLO 401

[001169] 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(pirimidin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

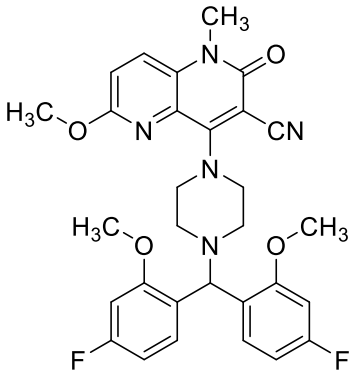


(401)

[001170] O Exemplo 401 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (12,6 mg) foi isolado em 24,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,1 %; Massa observada: 518,21; Tempo de retenção: 1,64 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 96,8 %; Massa observada: 518,2; Tempo de retenção: 1,22 min.

EXEMPLO 402

[001171] 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

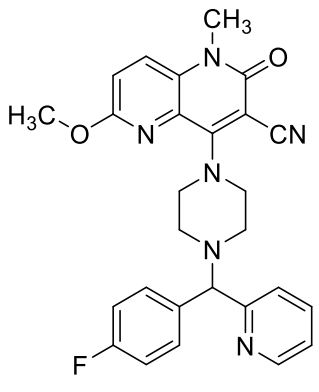


(402)

[001172] O Exemplo 402 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (33,9 mg) foi isolado em 60,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562,2; Tempo de retenção: 1,56 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 562,19; Tempo de retenção: 2,31 min.

EXEMPLO 403

[001173] 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

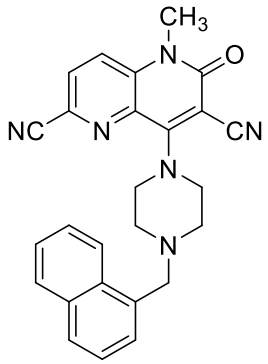


(403)

[001174] O Exemplo 403 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (10,8 mg) foi isolado em 22,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 485,17; Tempo de retenção: 1,85 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,9 %; Massa observada: 485,18; Tempo de retenção: 1,32 min.

EXEMPLO 404

[001175] 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

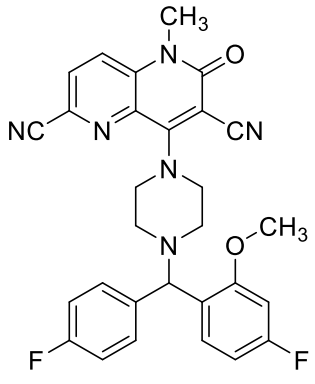


(404)

[001176] O Exemplo 404 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52 de 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (3,7 mg) foi isolado em 8,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 90,2 %; Massa observada: 435,14; Tempo de retenção: 1,27 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 90,1 %; Massa observada: 435,16; Tempo de retenção: 2,07 min.

EXEMPLOs 405-407

[001177] 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila



(405-407)

[001178] Os Exemplos 405-407 foram preparados de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52 de 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (12,1 mg) foi isolado em 33,3% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,8 %; Massa observada: 527,16; Tempo de retenção: 1,65 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 96,1 %; Massa observada: 527,17; Tempo de retenção: 2,24 min. O material racêmico foi também purificado por usando SFC-cromatografia quiral para fornecer o Exemplo 406 (isômero de primeira eluição) e o Exemplo 407 (isômero de segunda eluição).

[001179] Exemplo 406: O composto do título (3,5 mg) foi isolado em

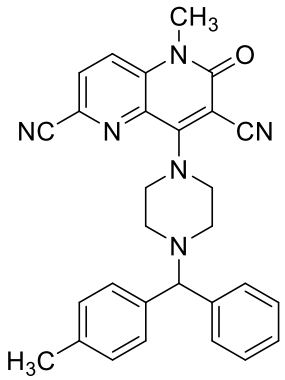
31,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 95,2 %; Massa observada: 527,08; Tempo de retenção: 2,15 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 526,97; Tempo de retenção: 2,06 min.

[001180] Exemplo 407: O composto do título (27,8 mg) foi isolado em 61,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 527,14; Tempo de retenção: 1,5 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100%

de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 527,14; Tempo de retenção: 2,25 min.

EXEMPLO 408

[001181] 5-metil-8-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

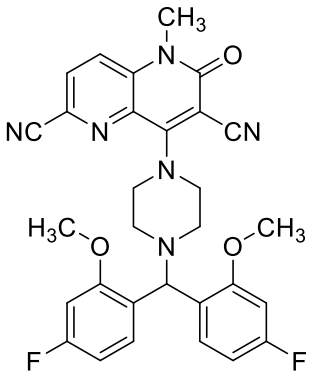


(408)

[001182] O Exemplo 408 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52. O composto (2,6 mg) foi isolado em 45,7% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 475,25; Tempo de retenção: 1,52 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,1 %; Massa observada: 475,24; Tempo de retenção: 2,32 min.

EXEMPLO 409

[001183] 8-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

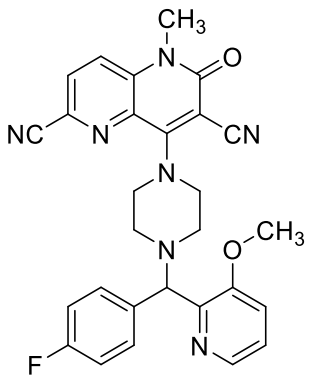


(409)

[001184] O Exemplo 409 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (0,8 mg) foi isolado em 2,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,0 %; Massa observada: 557,21; Tempo de retenção: 1,56 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 557,17; Tempo de retenção: 2,24 min.

EXEMPLO 410

[001185] 8-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

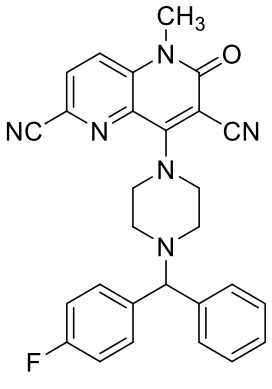


(410)

[001186] O Exemplo 410 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 396. O composto (1,9 mg) foi isolado em 7,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,7 %; Massa observada: 510,22; Tempo de retenção: 1,83 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 98,4 %; Massa observada: 510,19; Tempo de retenção: 1,36 min.

EXEMPLO 411

[001187] 8-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

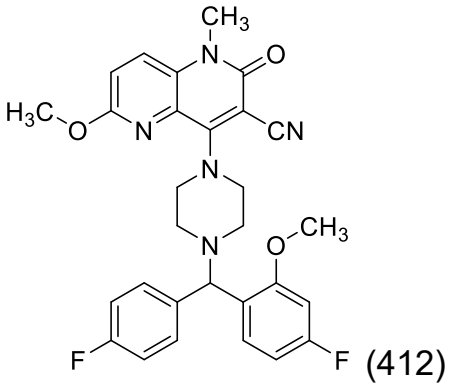


(411)

[001188] O Exemplo 411 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52. O composto (11,6 mg) foi isolado em 48,5% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 97,9 %; Massa observada: 479,2; Tempo de retenção: 1,48 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 479,21; Tempo de retenção: 2,22 min.

EXEMPLO 412

[001189] 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

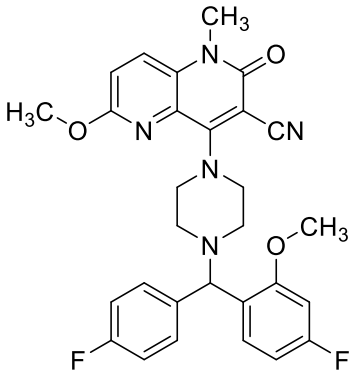


(412)

[001190] O Exemplo 412 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 395 de 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazina racêmica. O composto (8,4 mg) foi isolado em 19.8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,2; Tempo de retenção: 1,54 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,18; Tempo de retenção: 2,3 min.

EXEMPLO 413

[001191] 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

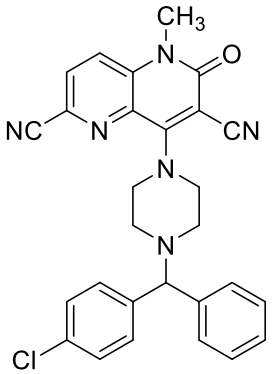


(413)

[001192] O Exemplo 413 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 395 de 1-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazina homoquiral (Intermediário 110). O composto (13,8 mg) foi isolado em 60,4% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,18; Tempo de retenção: 2,32 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,19; Tempo de retenção: 1,53 min.

EXEMPLO 414

[001193] 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

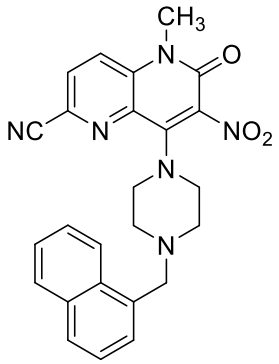


(414)

[001194] O Exemplo 414 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52. O composto (10 mg) foi isolado em 63,1% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 96,9 %; Massa observada: 495,12; Tempo de retenção: 2,33 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,4 %; Massa observada: 495,14; Tempo de retenção: 1,62 min.

EXEMPLO 415

[001195] 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila

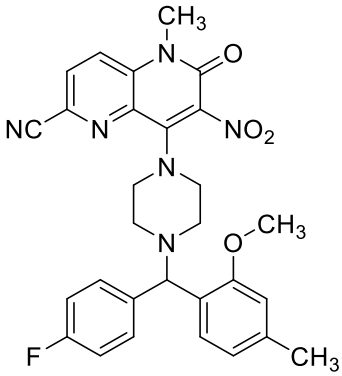


(415)

[001196] O Exemplo 415 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 18. O composto (10,1 mg) foi isolado em 39% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 455,13; Tempo de retenção: 1,34 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 99,0 %; Massa observada: 455,13; Tempo de retenção: 2,31 min.

EXEMPLO 416

[001197] 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metóxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila

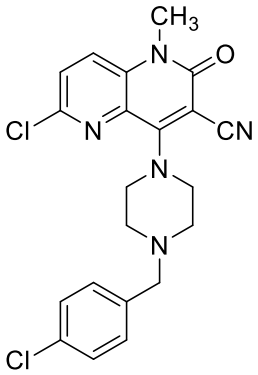


(416)

[001198] O Exemplo 416 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 18. O composto (21,7 mg) foi isolado em 52,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 543,2; Tempo de retenção: 2,48 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 543,22; Tempo de retenção: 1,64 min.

EXEMPLO 417

[001199] 6-cloro-4-{4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

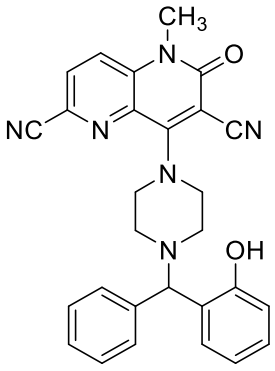


(417)

[001200] A uma solução de 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, 2 HCl (15 mg, 0,040 mmols) em DMF (1,5 mL), 4-clorobenzaldeído (8,40 mg, 0,060 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboro-hidreto de sódio (7,51 mg, 0,119 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante durante a noite. A mistura de reação foi diluída com metanol, filtrada e um sólido amarelo claro foi obtido como o produto final (2,6 mg, 5,77 µmol, 14,5 % de produção). Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol: água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 2,6 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 427,9. Analytical HPLC conditions: Coluna: XTERRA 3,0 x 50mm s7; Fase móvel A: 10:90 acetonitrila: água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 acetonitrila:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida uma retenção de 2 minutos a 100% de B; Fluxo: 5 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultado de HPLC: 100% puro.

EXEMPLO 418

[001201] 8-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila

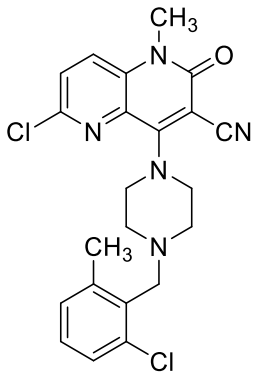


(418)

[001202] O Exemplo 418 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 52. O composto (1,2 mg) foi isolado em 12% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2 x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 3,2 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 477,1

EXEMPLO 419

[001203] 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



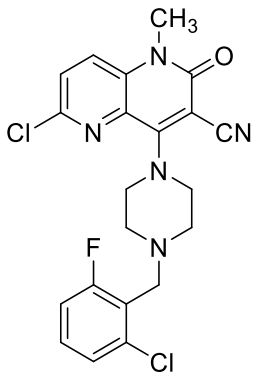
(419)

[001204] O Exemplo 419 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 417. O composto (6,8 mg) foi isolado em 28% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2 x 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A:

5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 3,7 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 442,0.

EXEMPLO 420

[001205] 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

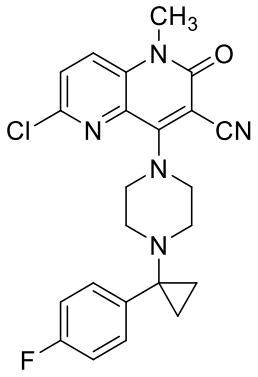


(420)

[001206] O Exemplo 420 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 417. O composto (10,1 mg) foi isolado em 42,7% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol: água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 2,4 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 445,9.

EXEMPLO 421

[001207] 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

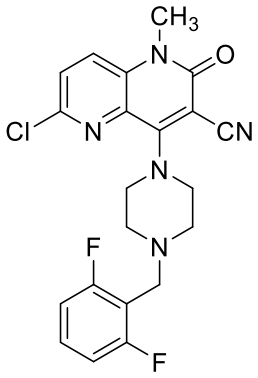


(421)

[001208] O Exemplo 421 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 193 de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (14,1 mg) foi isolado em 54,5% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2mm x 50, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 3,5 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 438,0.

EXEMPLO 422

[001209] 6-cloro-4-{4-[(2,6-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



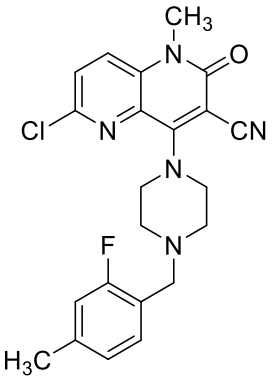
(422)

[001210] O Exemplo 422 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 417. O composto (7,3 mg) foi isolado em 30% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna:

Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50 mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol: água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 2,2 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 429,9.

EXEMPLO 423

[001211] 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

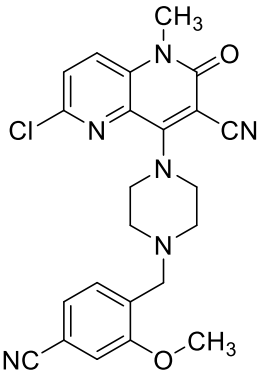


(423)

[001212] O Exemplo 423 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 417. O composto (9,4 mg) foi isolado em 40,3% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2mm x 50, 3µm particles; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 3,2 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 426,1.

EXEMPLO 424

[001213] 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

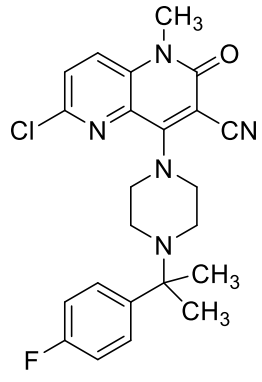


(424)

[001214] O Exemplo 424 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 417. O composto (10,2 mg) foi isolado em 41,5% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna: Phenomenex LUNA C18, 2mm x 50, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 5 % de acetonitrila: 95% de água: acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95 % de acetonitrila: 5% de água: acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 2,9 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 449,1.

O EXEMPLO 425

[001215] 6-cloro-4-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



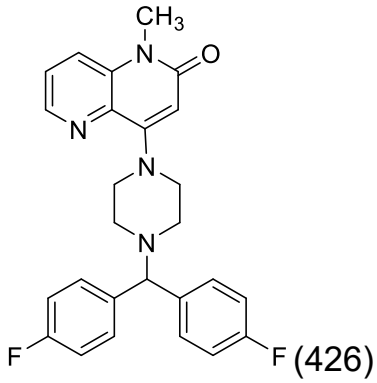
(425)

[001216] O Exemplo 425 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 193 de 4,6-dicloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila. O composto (11,8 mg) foi isolado em 52,0% de produção. Condições analíticas de LC/EM: Coluna:

Phenomenex LUNA C18, 2,0 X 50mm, partículas de 3 µm; Fase móvel A: 10:90 metanol: água com 0,1% de TFA; Fase móvel B: 90:10 metanol:água com 0,1% de TFA; Gradiente: 0 a 100 % de B durante 4 minutos, em seguida um retenção de 1 minuto a 100% de B; Fluxo: 0,8 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Resultados de LC/EM: Tempo de retenção = 3,0 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 439,9.

EXEMPLO 426

[001217] 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona



(426)

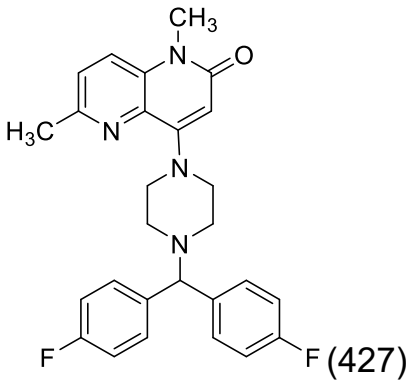
[001218] Uma solução foi preparada dissolvendo 4-cloro-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (12,3mg, 0,063 mmols) em DMF (632 µL). Em seguida, 1-(4,4'-difluorobenzidril) piperazina (22,9 mg, 0,079 mmols) e carbonato de potássio (18,7 mg, 0,135 mmols) foram adicionados. A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecida a 80 ºC durante 18 horas. A análise de HPLC indicou conversão noproduto aproximada de 50%. À mistura de reação foi adicionado carbonato de potássio (8,2 mg, 0,059 mmols). A mistura de reação foi tampada sob nitrogênio e aquecida a 85 ºC durante 19 horas. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: 50 a 90% de B durante 15 minutos, em seguida uma

retenção de 5 minutos a 100% de B; Fluxo: 20 mL/min. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. A produção do produto foi de 21,1 mg, e sua pureza estimada por análise de LCMS foi de 100%. Duas injeções de LC/EM analítica foram usadas para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Condições de injeção 2: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1% de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 1,42 min.; Aduzidos observados: [M+H]; Massas observadas: 447,1. LCMS: Coluna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0 a 100% de B durante 3 minutos, em seguida uma retenção de 0,75 minuto em 100% de B; Fluxo: 1,0 mL/min; Detecção: UV a 220 nm. Tempo de retenção = 2,25 min.; Aduzidos observados: [M+H];

Massas observadas: 447,1. As intensidades de sinal de RMN de próton próximas à frequência de supressão de água foram afetadas e não foram corrigidas: 1H RMN (DMSO-d6) δ 8,42 (d, J=2,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 4H), 7,14 (t, J=8,8 Hz, 4H), 5,98 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,51 (s, 2H).

EXEMPLO 427

[001219] 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona



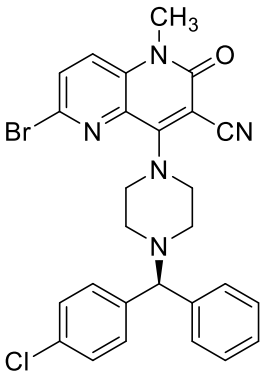
(427)

[001220] Em um frasconete de 20 mL, pré-catalisador de 2ª geração RuPhos (CAS No. 1375325-68-0, 27,9 mg, 0,036 mmols), 4-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (150 mg, 0,719 mmols), 1-(4,4'-difluorobenzidril)piperazina (249 mg, 0,863 mmols) e carbonato de césio (703 mg, 2,157 mmols) foram combinados em 7,1 mL de solvente (DMA/t-BuOH; 1:4). A mistura foi tampada sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecida a 90 ºC durante 72 horas. A análise de LC/ME mostrou que a reação foi concluída. Os voláteis foram removidos em vácuo usando uma combinação de evaporador giratório/bomba a vácuo. O resíduo suspenso em DCM e CHCl3 e filtrado através de um tampão de celite. A mistura foi adsorvida em 1,3 g de sílica-gel e cromatografada em 13,6 g de suspensão de sílica-gel em 15% de acetato de etila em diclorometano, eluída com 15% de acetato de etila em diclorometano. Após secagem sob vácuo, o composto do título (217 mg) foi isolado em 62,3 % de produção. 1H RMN (clorofórmio-d) δ 7,56 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 4H), 6,16 (s,

1H), 4,31 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,57 (br. s., 4H), 2,63 (t, J=4,8 Hz, 4H), 2,57 (s, 3H).

EXEMPLO 428

[001221] 6-bromo-4-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

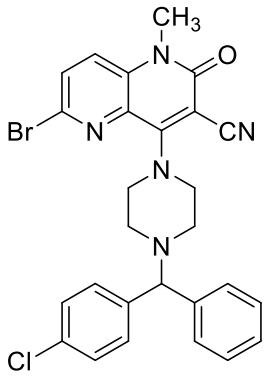


(428)

[001222] O Exemplo 428 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 393 de (S)-1-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina. O composto (23 mg) foi isolado em 41,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,07; Tempo de retenção: 2,59 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,06; Tempo de retenção: 1,72 min.

EXEMPLO 429

[001223] 6-bromo-4-{4-[(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila



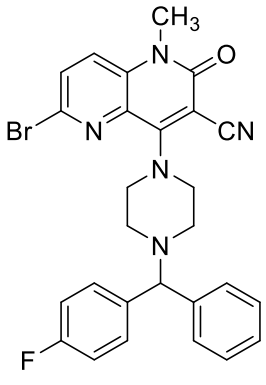
(429)

[001224] O Exemplo 429 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 393 de racêmica 1-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina. O composto (29 mg) foi isolado em 52,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,09; Tempo de retenção: 1,73 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 548,06; Tempo de retenção: 2,56 min.

EXEMPLO 430

[001225] 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-

metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

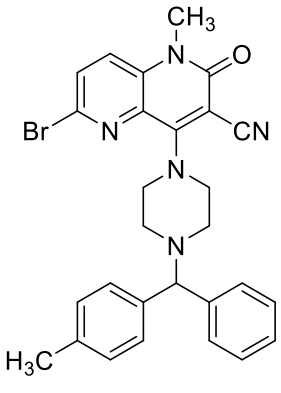


(430)

[001226] O Exemplo 430 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 393 de 1-((4-fluorofenil)(fenil)metil)piperazina racêmica. O composto (30,8 mg) foi isolado em 57,8% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,08; Tempo de retenção: 2,41 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 100,0 %; Massa observada: 532,09; Tempo de retenção: 1,58 min.

EXEMPLO 431

[001227] 6-bromo-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila

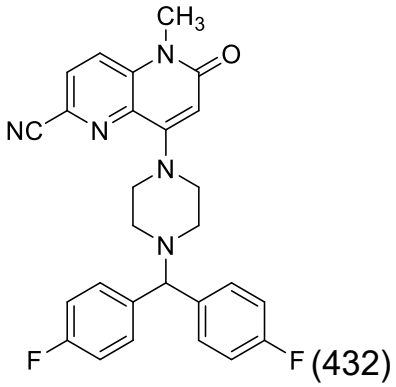


(431)

[001228] O Exemplo 431 foi preparado de acordo com o método geral usado para preparar o Exemplo 393. O composto (12,1 mg) foi isolado em 22,9% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 94,8 %; Massa observada: 528,15; Tempo de retenção: 1,6 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 94,9 %; Massa observada: 528,09; Tempo de retenção: 2,54 min.

EXEMPLO 432

[001229] 8-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila



(432)

[001230] O Exemplo 432 foi isolado como o produto principal na tentativa de síntese de ácido (4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-3-il)borônico. A uma solução a -78 ºC de 8-(4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il)-7-bromo-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (0,065 g, 0,118 mmols) em THF (1,181 mL) foi adicionada, gota a gota, uma solução a 2,5 M de n-butil-lítio (0,052 mL, 0,130 mmols). A mistura de reação foi agitada a -78 ºC durante 1 hora, seguida pela adição de borato de trimetila (0,020 mL, 0,177 mmols). A mistura de reação foi agitada a -78 ºC durante 30 min. e em seguida em temperatura ambiente durante 16 horas. A análise de LC/EM mostrou o produto hidrodesalogenado. O material cru foi purificado por meio de LC preparativa/EM com as seguintes condições: Coluna: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, partículas de 5 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila: água com acetato de amônio a 10 mM; Gradiente: uma retenção de 0 minuto a 37% de B, 37 a 77% de B durante 22 minutos, em seguida uma retenção de 5 minutos a 100% de B; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Temperatura de coluna: 25 ◦C. A coleta de fração foi acionada pelos sinais de EM e UV. As frações contendo o produto foram combinadas e secadas por meio de evaporação centrífuga. O composto (22,6 mg) foi isolado em 40,6% de produção. LC/EM analítica foi usada para determinar a pureza final. Condições de injeção 1: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com 0,1 %

de ácido acético; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com 0,1 % de ácido acético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 1: Pureza: 98,6 %; Massa observada: 472,18; Tempo de retenção: 1,46 min. Condições de injeção 2: Coluna: Waters XBridge C18, 2,1 mm x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvel A: 5:95 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Fase móvel B: 95:5 acetonitrila:água com acetato de amônio a 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0% de B a 100% de B durante 3 min, em seguida uma retenção de 0,75 min a 100% de B; Fluxo: 1 mL/min; Detecção: EM e UV (220 nm). Resultados de injeção 2: Pureza: 97,3 %; Massa observada: 472,19; Tempo de retenção: 2,23 min.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

[001231] As propriedades farmacológicas dos compostos desta invenção podem ser confirmadas por diversos ensaios biológicos. Os ensaios biológicos exemplificados, que seguem, foram realizados com os compostos da invenção.

1. Ensaios de Inibição de DGK in vitro

[001232] As reações de DGKα e DGKζ foram realizadas usando lipossoma extrusado (ensaios de DGKα e DGKζ LIPGLO) ou substrato de micela de detergente/lipídio (ensaios DGKα e DGKζ). As reações foram realizadas em αMOPS a 50 mM pH 7,5, NaCl a 100 mM, MgCl2 a 10 mM, 1 µM de CaCl2, e DTT a 1 mM (tampão de ensaio). As reações usando um substrato de micela de detergente/lipídio também continha 50 mM de octil B-D-glucopiranosídeo. As concentrações de substrato lipídico foram de PS a 11 mM e DAG a 1 mM para as reações micela de detergente/lipídio. As concentrações de substrato lipídico foram 2 mM PS, 0,25 mM DAG e 2,75 mM PC para as reações de lipossomas extrusados. As reações foram realizadas em 150 µM de ATP. As

concentrações de enzimas para DGKα e DGKζ foram de 5 nM.

[001233] Os estudos de inibição do composto foram realizados como segue: 50 nL de gotículas de cada composto teste (concentração superior 10 mM com 11 pontos, série de diluição 3 vezes para cada composto) solubilizados em DMSO foram transferidos para as cavidades de uma placa branca de 1536 cavidades (Corning 3725). Uma solução de 5 mL de enzima/substrato em 2x concentração final da reação foi preparada pela combinação de 2,5 mL de solução de enzima 4x (DGKα ou DGKζ a 20 nM (preparado como descrito abaixo) em tampão de ensaio) e 2,5 mL de 4x lipossoma ou 4x solução de micela de detergente/lipídio (composições descritas abaixo) e incubada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Em seguida, 1 µL de 2x solução enzima/substrato foi adicionado às cavidades contendo o composto teste reações foram iniciadas com a adição de 1 µL de 300 uM de ATP. As reações foram deixadas prosseguir durante 1 hora, após a qual, 2 µL de reagente Glo (Promega V9101) foram adicionados e incubados durante 40 minutos. Em seguida, 4 µL de reagente de Detecção de Cinase foram adicionados e incubados durante 30 minutos. A luminescência foi registrada usando um leitor de microplaca EnVision.

[001234] A porcentagem de inibição da conversão de ATP gerada por reações de controle sem enzima para 100% de inibição e reações com veículo apenas para 0% de inibição. Os compostos foram avaliados em 11 concentrações para determinar o IC50.

4x Preparação de Detergente/Micela de Lípido

[001235] A micela detergente/lipídica foi preparada combinando 15 g de fosfatidilserina (Avanti 840035P) e 1 g de diaciglicerol (800811O) e dissolvendo em 150 mL de clorofórmio em frasco de base redonda de 2 L. Clorofórmio foi removido sob vácuo elevado por evaporação giratória. O óleo pegajoso incolor resultante foi ressuspenso em 400 mL de MOPS a 50 mM pH 7,5, NaCl a 100 mM, NaF a 20 mM, MgCl2 a 10 mM, CaCl2

a 1 μM, DTT a 1 mM e octil glicosídeo a 200 mM por mistura vigorosa. A solução lipídica/detergente foi dividida em alíquotas de 5 mL e armazenada a -80 ° C.

4x Preparação de Lipossomas

[001236] A composição lipídica foi de 5 % em mol de DAG (Avanti 800811O), 40 % em mol de PS (Avanti 840035P), e 55 % em mol de PC (Avanti 850457) em uma concentração total de lipídios de 15,2 mg/mL para a solução de lipossoma 4x. O PC, DAG, e PS foram dissolvidos em clorofórmio, combinados, e secados em vácuo para uma película fina. Os lipídios foram hidratados a 20 mM em MOPS a 50 mM pH 7,5, NaCl a 100 mM, MgCl2 a 5 mM, e foram congelados-descongelados cinco vezes. A suspensão lipídica foi extrusada através de um filtro de policarbonato de 100 nm onze vezes. A dispersão dinâmica da luz foi realizada para confirmar o tamanho do lipossoma (raio de 50 a 60 nm). A preparação de lipossomas foi armazenada a 4 °C durante até quatro semanas.

[001237] Expressão de baculovírus de DGKα e DGKζ humanos

[001238] Amostras de baculovírus DGK-alfa-TVMV-His-pFBgate humano e DGK-zeta-transcrito variante-2-TVMV-His-pFBgate humano foram geradas usando o sistema de expressão de baculovírus Bac-to-Bac (Invitrogen) de acordo com o protocolo do fabricante. O DNA usado para a expressão de DGK-alfa e DGK-zeta possui SEQ ID NOs: 1 e 3, respectivamente. A amplificação do baculovírus foi alcançada usando células Sf9 infectadas na relação vírus/célula de 1:1500, e cultivadas durante 65 horas a 27 ºC pós-transfecção.

[001239] A escala de expressão para cada proteína foi realizada no Cellbag 50L WAVE-Bioreactor System 20/50 de GE Healthcare Bioscience. 12 L de 2×106 células/mL de células Sf9 (Expression System, Davis, CA) cultivadas em meio de insetos ESF921 (Expression System) foram infectados com matéria-prima de vírus na relaçãode

1:200 vírus/célula, e cultivados durante 66 a 68 horas em 27 ºC pós-infecção. A cultura de células infectadas foi coletada por centrifugação a 2.000 rpm durante 20 min 4 ºC em uma centrífuga SORVALL® RC12BP. As péletes celulares foram armazenadas a -70 ºC até a purificação.

[001240] Purificação de DGK-alfa e DGK-zeta humana

[001241] DGKα e DGKζ humanas de comprimento total, cada qual expressa contendo uma sequência de rótulo Hexa-His C-terminal clivável por TVMV (SEQ ID NOs: 2 e 4, respectivamente) e produzidas como descrito acima foram purificadas de pasta de célula de inseto infectada com baculovírus Sf9. As células foram lisadas usando método de cavitação de nitrogênio com uma bomba de nitrogênio (Parr Instruments), e os lisados foram clarificados por centrifugação. Os lisados clarificados foram purificados para homogeneidade de ~ 90%, usando três etapas sucessivas de cromatografia em coluna em um sistema ÄKTA Purifier Plus. A cromatografia em coluna de três etapas incluiu captura de resina de afinidade de níquel (isto é, HisTrap FF bruto, GE Healthcare), seguida por cromatografia de exclusão de tamanho (isto é, HiLoad 26/600 Superdex 200 prep grade, GE Healthcare para DGK-alfa, e HiPrep 26/600 Sephacryl S 300_HR, GE Healthcare para DGK-zeta). A terceira etapa foi cromatografia de permuta iônica e diferiu para as duas isoformas. DGKα foi polida usando cromatografia de permutaaniônica Q-Sepharose (GE Healthcare). DGKζ foi polida usando cromatografia de permuta catiônica SP Sepharose (GE Healthcare). As proteínas foram liberadasem concentrações de ≥2 mg/mL. Os tampões de formulação foram idênticos para ambas as proteínas: Hepes a 50 mM, pH 7,2, NaCl a 500 mM, glicerol 10% v/v, TCEP a 1 mM e EDTA a 0,5 mM.

2. Ensaio de IL2 de células T CD4 Raji

[001242] Um ensaio de IL-2 de 1536 cavidades foi realizado em um

volume de 4 µl usando células T CD4 pré-ativadas e células Raji. Antes do ensaio, as células T CD4 foram pré-ativadas por tratamento com α-CD3, α-CD28 e PHA a 1,5 µg/mL, 1 µg/mL, e 10 µg/mL, respectivamente. As células Raji foram tratadas com Enterotoxina B estafilocócica (SEB) a 10.000 ng/mL. Compostos serialmente diluídos foram primeiro transferidos para placa de ensaio de 1.536 cavidades (Corning, # 3727), seguido durante adição de 2 µl de células T CD4 pré-ativadas (densidade final de 6.000 células/cavidade) e 2 µl de células Raji tratadas com SEB (2.000 células/cavidade). Após 24 horas de incubação em uma incubadora de 37 ºC/5% CO2, 4 µl de reagentes de detecção de IL-2 foram adicionados à placa de ensaio (Cisbio, # 64IL2PEC). As placas de ensaio foram lidas em um leitor Envision. Para avaliar a citotoxicidade do composto, células T Raji ou CD4 foram incubadas com os compostos serialmente diluídos. Após 24 horas de incubação, 4 µl de Cell Titer Glo (Promega, # G7572) foram adicionados, e as placas foram lidas em um leitor Envision. A concentração eficaz de 50% (IC50) foi calculada usando a fórmula logística de quatro parâmetros y = A+((B-A)/(1+((C/x)^D))), onde A e B denotam % de ativação ou inibição mínima e máxima, respectivamente, C é o IC50, D é declive e x representa a concentração do composto.

3. Ensaio de proliferação de células T CellTiter-Glo CD8

[001243] Células T CD8 humanas naïve congeladas foram descongeladas em RPMI + 10% de FBS, incubadas durante 2 h em 37 ºC, e contadas. A placa de cultura de tecidos de 384 cavidades foi revestida durante uma noite a 4 ºC com 20 µl de CD3 anti-humano a 0,1 µg/mL em RPMI simples, que foi removido da placa antes de células T CD8 de 20k/40 µl com 0,5 µg/mL de CD28 anti-humano solúvel foram reduzidos a cada cavidade. Os compostos foram ecoados para a placa celular imediatamente após as células serem semeadas. Após 72 h de incubação em incubadora a 37 ºC, 10 µl de reagente CellTiter-glo

(número de catálogo Promega G7570) foram adicionados a cada cavidade. A placa foi agitada vigorosamente durante 5 minutos, incubada em temperatura ambiente durante mais 15 minutos e lida em Envision quanto à proliferação de células T CD8. Na análise, 0,1 µg/mL de anti-CD3 e 0,5 µg/mL de anti-CD28 estimularam o sinal de células T CD8 para background. O Exemplo 40 a 3 µM foi usado para definir a faixa de 100% e EC50 foi em 50% absoluto para normalizar os dados.

4. Ensaio DGK AP1-Repórter

[001244] A Jurkat AP1-luciferase Repórter foi gerada usando o Cignal Lenti AP1 Reporter (luc) Kit de SABiosciences (CLS-011L).

[001245] Os compostos foram transferidos de uma placa Echo LDV para cavidades individuais de uma placa de 384 cavidades (branca, de fundo sólido, opaca PE CulturPlate 6007768) usando um instrumento Echo550. O tamanho da amostra foi de 30 nl por cavidade; e uma placa de destino por placa de origem. As suspensões celulares foram preparadas pela transferência de células de 40 mL (2x 20 mL) para tubos cônicos de 50 mL de limpeza. As células foram concentradas por centrifugação (1200 rpm; 5 min; temperatura ambiente). O sobrenadante foi removido e células totais foram suspensas em RPMI (Gibco 11875) + 10% de FBS para preparar uma concentração de 1,35x106 células/mL. As células foram retiradas manualmente usando uma pipeta multicanal, 30 µl/cavidade de suspensão de células para uma placa de TC de 384 cavidades contendo os compostos, 4,0x104 células por cavidade. As placas de células foram incubadas durante 20 minutos a 37 °C e CO2 a 5%.

[001246] Durante a incubação, as soluções de anticorpo anti-CD3 (αCD3) foram preparadas pela mistura de 3 µl de aCD3 (1,3 mg/mL) com 10 mL de meio [conc. final = 0,4 µg/mL]. Em seguida, 1,5 µl de αCD3 (1,3 mg/mL) foi misturado com 0,5 mL de meio [conc. final = 4 µg/mL]. Após 20 minutos, 10 µl de meio foram adicionados a todas as

cavidades na coluna 1, cavidades A a M, e 10 µl de αCD3 (4ug/mL) por cavidade foram adicionados na coluna 1, linhas N a P para referência. Em seguida, usando uma pipeta multicanal, 10 µl de αCD3 (0,4ug/mL) por cavidade foram adicionados. As células tratadas com o composto estimulado com αCD3 +/- foram incubadas a 37 °C, 5% de CO2 durante 6 horas.

[001247] Durante este período de incubação, o reagente Steady-Glo (Promega E2520) foi lentamente descongelado em temperatura ambiente. Em seguida, 20 µl de reagente Steady-Glo por cavidade foram adicionados usando um dispensador Combi multi-drop. As bolhas foram removidas por centrifugação (2.000 rpm, temperatura ambiente, 10 segundos). As células foram incubadas em temperatura ambiente durante 5 minutos. As amostras foram caracterizadas pela medição das Unidades de Luz Relativa (RLU) com o uso do Envision Plate Reader Instrument em um protocolo de luminescência. Os dados foram analisados usando o composto do Exemplo 40 para normalizar 100% de inibição.

5. Ensaio de linfócitos T citotóxicos de murino

[001248] Um ensaio de células T citolíticas específicas de antígeno (CTL) foi desenvolvido para avaliar funcionalmente a capacidade dos inibidores de DGKα e DGKζ em aumentar a atividade de morte de células tumorais mediada por células T efetoras. As células T CD8+ isoladas do camundongo transgênico OT-1 reconhecem as células apresentadoras de antígeno, MC38, que apresentam o peptídeo SIINFEKL derivado de ovalbumina. O reconhecimento do antígeno cognato inicia a atividade citolítica das células T CD8+ específicas do antígeno OT-1.

[001249] Células CTL funcionais foram geradas da seguinte forma: esplenócitos OT-1 de camundongos de 8 a 12 semanas de idade foram isolados e expandidos na presença do peptídeo SIINFEKL a 1 µg/mL e

mIL2 a 10 U/mL. Após três dias, meio fresco com mIL2 U/mL foi adicionado. No dia 5 da expansão, as células T CD8+ foram isoladas e prontas para uso. As células CTL ativadas podem ser armazenadas congeladas durante 6 meses. Separadamente, um milhão de células tumorais MC38 foram pulsadas com 1 µg/mL de peptídeo SIINFEKL-OVA durante 3 horas a 37 °C. As células foram lavadas (3X) com meio fresco para remover o excesso de peptídeo. Finalmente, as células CTL que foram pré-tratadas com inibidores de DGK durante 1 hora em uma placa de fundo em U de 96 cavidades foram combinadas com as células tumorais MC38 carregadas com antígeno na relação de 1:10. As células foram em seguida giradas a 700 rpm durante 5 min e colocadas em uma incubadora durante uma noite a 37 ºC. Após 24 horas, o sobrenadante foi coletado para análise dos níveis de citocina IFN-γ pela AlphaLisa adquirida de Perkin Elmer.

6. Ensaio de proliferação de PHA

[001250] Células blásticas estimuladas com fito-hemaglutinina (PHA) de matérias-primas congeladas foram incubadas em meio RPMI (Gibco, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante uma hora antes de adicionar às cavidades individuais de uma placa de 384 cavidades (10.000 células por cavidade). Os compostos foram transferidos para cavidades individuais de uma placa de 384 cavidades e as células tratadas são mantidas a 37 ºC, CO2 a 5% durante 72 h em meio de cultura contendo IL2 humana (20 ng/mL) antes de medir o crescimento usando o reagente MTS [3- (4,5-dimetil-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio] seguindo as instruções do fabricante (Promega, Madison, WI). A porcentagem de inibição foi calculada comparando-se os valores entre o controle estimulado por IL2 (0% de inibição) e o controle não estimulado (100% de inibição). As determinações da concentração de inibição (IC50) foram calculadas

com base na inibição de 50% nas vezes de indução entre os tratamentos estimulados e não estimulados por IL2.

7. Ensaio de IFN-γ de células T CD8 humanas

[001251] Células T CD8 humanas naïve congeladas foram descongeladas em meio AIM-V, incubadas durante 2 h em 37 °C, e contadas. A placa de cultura de tecidos de 384 cavidades foi revestida durante a noite a 4 °C com 20 µl de CD3 anti-humano a 0,05 µg/mL em PBS, que foram removidos da placa antes de 40.000 células por 40 microlitros de células T CD8 com 0,1 µg/mL de CD28 anti-humano solúvel serem adicionadas a cada cavidade. Os compostos foram transferidos usando um manipulador de líquido Echo para a placa de células imediatamente após as células serem semeadas. Após 20 h de incubação a 37 °C na incubadora, 3 microlitros por cavidade sobrenadantes são transferidos para uma nova placa de ensaio branca de 384 cavidades para medição de citocinas.

[001252] Interferon-γ (IFN-γ) foi quantificado usando o kit AlphLISA (Cat # AL217) como descrito pelo manual do fabricante (Perkin Elmer). As contagens de cada cavidade foram convertidas para a concentração de IFN-γ (pg/mL). Os valores de EC50 do composto foram determinados definindo 0,05 µg/mL de anti-CD3 mais 0,1 µg/mL de anti-CD28 como a linha de base, e coestimulação de 3 µM do Exemplo 40 com anti-CD3 mais anti-CD28 como 100% de ativação.

8. Ensaio de pERK de células T CD8 humanas

[001253] Células T CD8 humanas naïve congeladas foram descongeladas em meio AIM-V, incubadas durante 2 h em 37 °C, e contadas. As células T CD8 positivas foram adicionadas a uma placa de cultura de tecidos de 384 cavidades a 20.000 células por cavidade em meio AIM-V. Um composto foi adicionado a cada cavidade, em seguida, contas de mAb anti-CD3 e anti-CD28 humanas ligadas ao grânulo foram adicionadas à concentração final de 0,3 µg/mL. As células foram

incubadas a 37 °C durante 10 minutos. A reação foi interrompida com a adição de tampão de lise ao kit AlphaLISA Surefire. (Perkin Elmer, cat# ALSU-PERK-A). O lisado (5 µL por cavidade) foi transferido para uma nova placa de ensaio branca de 384 cavidades para medição de ativação de pERK.

[001254] O EC50 do composto foi determinado como configuração de anti-CD3 mais anti-CD28 como linha de base, e coestimulação de 3 µM do Exemplo 40 com anti-CD3 mais anti-CD28 como 100% de ativação.

9. Ensaio de IFN-γ de Sangue Total Humano

[001255] Sangue total venoso humano (22,5 µL por cavidade), obtido de doadores saudáveis, foi pré-tratado com compostos durante uma hora a 37 °C em uma incubadora com 95% de ar/CO2 a 5% umidificado. O sangue foi estimulado com 2,5 µL de mAb anti-CD3 e anti-CD28 humano na concentração final de 1 µg/mL cada durante 24 horas a 37 °C. O IFN-γ nos sobrenadantes foi medido usando o kit AlphLISA (Cat # AL217).

[001256] O EC50 do composto determinado como configuração de anti-CD3 mais anti-CD28 como linha de base, e coestimulação de 3 µM do Exemplo 40 com anti-CD3 mais anti-CD28 como 100% de ativação.

Tabela 1

[001257] Valores de IC50 de Atividade de Inibição de DGK In Vitro

Ex. No.	DGKα LIPGLO IC50 (µM)	DGKζ LIPGLO IC50 (µM)	DGKα IC50 (µM)	DGKζ IC50 (µM)
2	-	-	0,049	>240
3	3,8	2,3	2,1	>240
6	-	-	6,5	>240
7	-	-	0,5	120
8	0,41	5,4	0,16	20
9	-	-	3,8	>240

10	0,31	3,9	0,12	23
11	1,8	1,8	0,45	4
12	-	-	1	>81
13	5,4	-	9,5	>240
14	4,7	3,2	1,2	>240
15	-	-	0,55	58
16	4,3	27	6,4	>240
17	3,5	9,4	0,93	180
18	-	-	0,96	2,5
19	-	-	13	19
20	-	-	3,3	4,3
21	-	-	22	94
22	-	-	0,07	>81
23	1,9	13	0,61	>240
24	0,15	90	0,034	>240
25	-	-	0,041	>81
26	6,7	18	4,3	85
27	0,11	>240	0,11	>240
28	-	-	1,3	>81
29	-	-	0,57	>240
30	-	-	1,8	140
31	-	-	1,2	>240
32	-	-	0,19	9,4
33	1,7	1,7	0,75	7,6
34	0,29	3,4	0,18	23
35	0,99	81	0,14	>240
36	6,8	18	1,4	68
37	-	-	1,8	38
39	-	-	50	>240

40	3,4	0,21	1,9	1,3
43	-	-	0,037	6,3
44	0,37	1,3	0,23	8,9
45	0,39	6,8	0,1	36
46	-	-	8,5	2,7
47	-	-	1,8	>81
48	3,9	4,5	>240	>240
49	-	-	0,18	>240
50	2,1	5,7	0,99	39
51	0,33	4,7	0,18	56
52	-	-	7,8	150
53	-	-	1,5	16
54	3,1	1,3	0,82	7,3
55	0,19	1,8	-	-
57	-	-	1,6	110
58	-	-	0,25	19
60	-	-	32	>240
61	-	-	4,4	2,2
64	-	-	2,7	14
65	0,51	3,7	0,29	20
66	0,23	1,7	0,084	13
67	4,8	12	0,13	13
68	-	-	4	23
69	-	-	1,3	13
70	-	-	0,13	3,3
73	-	-	0,9	2,1
75	-	-	2,6	130
76	-	-	5,5	2,5
78	-	-	12	>240

79	-	-	81	>81
85	-	-	7,6	0,77
89	-	-	41	>240
90	>240	15	82	190
95	-	-	>240	>240
96	-	-	87	53
98	-	-	6,7	4,4
99	0,72	0,04	0,41	0,67
101	-	-	15	27
103	6,1	0,99	-	-
104	0,74	0,78	-	-
105	-	-	0,58	2,5
106	-	-	0,96	2
114	-	-	120	100
115	-	-	220	>240
116	-	-	>240	>240
117	-	-	46	21
118	1,3	0,061	4,2	0,23
119	-	-	0,97	0,19
120	-	-	18	0.>81
121	6,4	0,055	1,9	0,18
122	-	-	1	0,72
123	-	-	2,3	3
124	0,75	0,16	0,75	0,9
125	11	2,3	4,3	7,9
126	-	-	6,1	0,33
127	2,9	0,03	4,2	0,25
128	18	0,048	21	1,5
129	-	-	4,2	0,18

130	-	0,31	30	1,9
131	-	-	11	0,37
132	-	-	3,3	0,15
133	-	-	3,3	0,14
134	-	-	31	4,2
135	-	-	0,18	1,3
136	0,79	0,21	0,21	0,87
137	1,5	0,85	0,28	4,8
138	-	-	32	0,73
139	-	-	0,41	0,91
140	2,7	0,13	0,64	0,6
141	0,58	1,4	0,27	8,9
143	3,4	1,1	1,3	4,2
144	-	-	0,53	7,9
145	-	-	30	2,3
146	-	-	>240	36
147	-	-	76	3,6
148	-	-	15	28
149	-	-	47	86
150	-	-	73	88
151	7,3	3,1	38	27
152	-	-	150	3,9
153	-	-	180	76
154	81	72	45	>240
155	71	63	24	230
156	-	-	170	140
157	-	-	53	26
158	-	-	>240	>240
159	-	-	120	>240

160	-	-	180	160
161	-	-	>240	>81
162	-	-	160	>240
163	110	110	>240	>240
164	81	59	>240	>240
165	2,8	4,1	3,4	92
166	210	230	-	-
176	>240	27	-	-
177	>240	9,7	-	-
183	>240	21	52	>240
186	-	-	>240	>240
189	-	-	130	>240
190	-	-	58	>240
192	0,048	8,1	0,084	>240
193	0,089	6,5	0,22	>240
194	0,18	8,3	0,076	62
195	1,7	98	0,22	>240
196	2,7	43	4	>240
198	-	-	0,074	150
199	-	-	0,48	>240
200	-	-	24	>240
202	-	-	31	12
211	-	-	0,25	>240
212	-	-	2,2	>240
213	-	-	3,1	>240
214	-	-	3,1	>81
215	-	-	4,1	>81
216	1,2	4,8	1,4	54
217	1,3	1,4	2,3	4,5

218	1,5	5,1	0,69	>81
220	-	-	1,7	89
221	3,4	18	0,74	>240
222	-	-	0,083	-
223	9,9	0,62	1,9	3,2
224	0,14	20	0,54	>240
225	0,82	1,3	0,39	14
226	3,9	10	1,6	70
227	230	11	>240	>240
228	>240	9,7	-	>240
229	>240	11	14	14
230	-	-	8,8	>240
231	-	-	170	>240
232	-	-	150	>240
233	3	6,6	8,4	>240
234	-	-	16	-
239	9,9	51	11	>240
244	-	-	32	>81
250	5,1	>240	-	-
251	>240	9	-	-
252	>240	200	-	-
253	40	7,4	-	-
254	1,7	16	-	-
255	1,4	21	-	-
256	2,7	10	-	-
258	1,6	5,3	0,43	26
259	0,49	4	0,42	55
260	1,6	5,3	0,35	-
261	0,71	10	0,43	>240

262	-	-	0,52	>240
263	0,22	5,2	0,084	14
264	-	-	0,62	>240
265	-	-	0,034	36
266	0,022	11	0,027	>240
267	-	-	0,31	>240
268	-	-	0,68	120
269	0,21	2,8	0,052	26
270	-	-	0,19	>240
271	-	-	1,1	110
272	2,3	10	1,5	>240
273	0,082	7,8	0,018	69
274	1,6	5,4	0,67	30
275	0,77	10	0,3	58
276	-	-	0,012	>240
277	1,7	13	0,75	45
278	-	-	0,35	>81
279	0,81	5,8	0,38	56
280	-	-	0,076	>240
281	2	9,9	0,39	49
282	-	-	0,22	>240
283	0,21	3	0,12	27
284	-	-	1	>240
285	-	-	0,91	>240
286	-	-	1,2	140
287	18	29	2,1	>240
288	0,033	2,3	0,037	>240
289	-	-	0,25	>81
290	-	-	2,2	>240

291	-	-	0,33	>81
292	0,48	2,4	0,27	25
293	0,6	6	0,27	58
294	-	-	0,11	>240
295	0,16	6,9	0,13	55
296	-	-	0,98	150
297	-	-	0,89	>240
298	-	-	0,83	27
299	-	-	0,57	>240
300	24	98	2	>240
301	-	-	0,068	>240
302	-	-	0,61	>81
303	-	-	0,9	>240
304	0,61	5,8	0,33	68
305	0,49	7,5	0,13	62
306	-	-	0,2	>240
307	-	-	1,8	>81
308	0,95	13	0,19	-
310	-	-	0,97	>240
312	0,22	16	0,12	>240
313	17	62	1,5	>81
314	-	-	0,17	82
315	-	-	1,1	>240
315	>240	1,6	>240	>240
316	0,25	>240	0,4	>240
317	-	-	0,16	34
318	-	-	0,85	140
319	-	-	0,55	220
320	-	-	0,89	>240

321	0,34	12	0,16	>240
322	-	-	2,8	>240
323	1,2	27	0,14	11
324	-	-	0,19	>240
326	-	-	1,9	>240
327	-	-	0,66	140
328	-	-	1	120
329	5,6	49	0,56	30
330	-	-	3,7	>240
331	-	-	0,49	>240
332	2,5	6,5	1,1	67
333	-	-	5	230
334	1,7	27	-	-
335	1,9	18	2,7	>240
337	-	-	0,065	>81
338	5,1	66	1,1	>240
339	-	-	0,57	>240
340	3,4	17	4,2	>240
341	-	-	0,32	>240
342	-	-	28	>240
343	-	-	0,068	>81
344	-	-	0,4	>240
345	-	-	4,6	>240
346	-	-	5,3	>240
347	2,6	-	-	-
348	-	-	0,22	140
349	1,3	32	-	-
350	-	-	1,2	>81
351	-	-	0,36	190

352	-	-	0,7	>81
353	-	-	0,065	>240
354	-	-	0,11	>240
355	-	-	7,1	>240
356	-	-	0,3	>240
357	0,085	47	0,028	>240
358	>240	>240	-	-
359	-	-	19	>240
360	-	-	48	>240
362	-	-	0,069	>240
363	-	-	0,15	>240
364	-	-	1,1	>240
365	-	-	3,5	190
366	-	-	1,3	160
367	-	-	0,22	>240
368	-	-	0,4	>240
369	-	-	0,16	>240
370	-	-	0,17	>240
371	-	-	0,23	170
372	0,078	8,8	0,033	60
373	-	-	2,5	100
375	-	-	1,6	>240
377	>240	130	-	-
378	2,2	>240	-	-
379	-	-	0,38	>240
380	-	-	0,83	>240
381	0,073	27	0,018	>240
382	0,76	>240	-	-
383	0,22	>240	-	-

385	-	-	0,35	150
386	0,26	6,7	0,15	190
387	-	-	0,0041	>240
387	0,27	1,6	0,46	>240
388	0,051	130	0,053	>240
389	1,4	9,4	0,85	130
390	-	-	0,87	>240
391	1,8	2,1	0,26	36
392	>240	2,3	-	-
393	9	>240	-	-
394	3,9	1,2	-	-
395	14	3	-	-
396	21	5,8	-	-
397	16	13	-	-
398	0,097	-	-	-
398	0,21	>240	-	-
398	1,7	49	-	-
399	6,4	0,16	-	-
400	5,4	2,1	-	-
401	81	7,6	-	-
402	160	3,5	-	-
403	26	5,7	-	-
404	4,9	3,9	-	63
405	0,56	0,86	-	-
406	13	3,1	-	-
407	0,96	0,45	-	-
408	9	1,1	-	-
409	>240	0,95	-	-
410	5,4	2,2	-	-

411	4,9	1,4	-	-
412	1,8	0,6	-	-
413	3,3	0,97	-	-
414	9	1,5	-	-
415	0,65	0,66	-	-
416	4,8	0,91	-	-
417	-	-	0,25	>240
419	49	15	81	>81
421	-	-	69	>240
422	-	-	1,4	>240
423	2,2	33	1,4	>81
424	1,4	27	0,77	>240
425	20	>240	1,8	>240
426	170	>240	-	-
427	-	-	150	>240
428	10	5,2	-	-
429	1,8	9,4	-	-
430	1,9	3	-	-
431	9	9	-	-
432	>240	5,4	-	-

Tabela 2

[001258] Valores IC50 de Atividade de IL2 de célula T CD4 Raji

Ex. No.	IC50 de RAJI (μM)		Ex. No.	IC50 de RAJI (μM)
2	0,20		233	0,48
3	0,31		234	0,13
6	0,82		239	3,6
7	0,075		244	0,69
8	0,091		258	0,0053

9	>100		259	0,016
10	0,0030		260	0,018
13	>100		261	0,021
14	0,026		262	0,028
16	0,021		263	0,035
18	0,023		264	0,036
19	>100		265	0,039
20	>100		266	0,041
21	0,41		267	0,048
23	0,041		268	0,051
24	0,012		269	0,057
26	0,14		270	0,059
27	0,057		271	0,061
29	2,3		272	0,064
30	1,1		273	0,064
31	1,8		275	0,073
33	0,018		276	0,079
34	0,035		277	0,079
35	0,21		278	0,087
39	0,64		279	0,092
40	0,037		280	0,092
45	0,062		281	0,093
46	0,13		282	0,094
47	>100		283	0,094
50	0,039		284	0,098
51	0,0052		285	0,10
52	0,056		286	0,10
53	0,043		287	0,10
54	0,063		288	0,10

55	0,038		289	0,11
57	0,14		290	0,11
58	0,028		291	0,11
60	1,6		292	0,11
61	0,056		293	0,11
64	55		294	0,14
65	0,0055		295	0,14
66	0,048		296	0,15
67	0,0066		297	0,16
68	0,052		298	0,16
69	>100		299	0,16
70	0,0089		300	0,16
73	0,026		301	0,17
75	0,14		302	0,18
76	0,067		303	0,18
78	>100		304	0,19
79	0,067		305	0,21
85	0,1		306	0,21
89	2,8		307	0,21
90	0,63		308	0,21
95	1,1		310	0,22
96	0,36		312	0,24
98	0,13		313	0,25
99	0,0094		314	0,25
101	0,19		315	0,25
103	0,40		316	0,41
104	0,44		317	0,29
106	0,0024		318	0,29
115	3,8		319	0,30

116	0,17		320	0,30
117	0,77		321	0,31
118	0,018		322	0,32
122	0,011		323	0,34
125	0,023		324	0,35
127	0,0064		326	0,38
128	0,10		327	0,43
130	0,019		328	0,44
138	>100		329	0,47
140	0,006		330	0,50
144	0,02		331	0,52
146	>100		332	0,53
147	0,30		333	0,54
149	0,064		334	0,54
150	0,51		335	0,54
151	0,88		337	0,55
152	0,15		338	0,58
153	0,71		339	0,65
154	0,88		340	0,69
155	1,6		341	0,73
156	>100		342	0,79
157	0,22		343	0,81
159	2,0		344	0,82
160	2,9		345	0,99
161	5,7		346	1,1
163	2,1		347	1,2
164	2,6		348	1,3
163	0,22		349	1,4
166	3,8		350	1,5

176	3,0		351	1,5
183	3,2		352	1,6
186	3,0		353	1,9
189	7,3		354	2,5
190	4,2		355	2,8
192	0,20		356	3,0
193	0,13		357	5,0
194	0,44		358	6,5
195	0,12		359	8,0
196	2,1		360	9.6
198	0,50		362	>100
199	0,38		363	>100
200	1,6		364	>100
201	22		365	>100
202	0,40		366	>100
213	0,71		367	>100
214	0,55		368	>100
215	0,48		369	>100
216	0,064		370	>100
217	0,067		371	>100
218	0,093		372	>100
220	0,063		373	>100
221	0,33		375	>100
222	0,068		417	0,15
223	0,042		421	2,8
225	0,07		422	>100
226	0,084		423	>100
227	1,5		424	>100
228	0,11		425	>100

229	0,12		274	0,072
230	3,6		419	0,29
231	3,0		426	20
232	1,1		427	2,4

Tabela 3

[001259] Valores IC50 de AP1-Luciferase Repórter

Ex. No.	IC50 de AP1-Luciferase Repórter (μM)		Ex. No.	IC50 de AP1-Luciferase Repórter (μM)
11	0,08		136	0,23
12	0,58		137	0,19
13	1,3		138	0,66
15	1,82		139	0,13
17	0,35		141	0,24
19	0,83		145	0,57
20	0,4		146	1,87
22	1,53		148	0,87
25	1,15		156	10
28	4,45		158	4,59
32	0,36		162	4,81
36	1,6		188	10
37	2,83		211	0,52
43	0,4		212	1,14
44	0,35		362	8,37
47	2,55		363	10
48	2,16		364	1,57
69	0,51		365	2,22
78	0,14		372	0,14
113	0,58		373	0,26
114	4,12		374	7,93

120	1,3		376	10
121	0,34		379	7,84
123	0		381	0,19
124	0,1		384	0,18
126	0		385	0,06
129	0		386	0,05
131	0,5		389	0,65
132	0,08		390	0,8
133	0,28		391	0,07
134	0,6		422	3,49
135	0,34		423	1,88
136	0,23		424	10

Tabela 4

[001260] Valores IC50 de DGKAP1 Luciferase Repórter

Ex. No.	IC50 de DGKAP1 Luciferase Repórter (μM)		Ex. No.	IC50 de DGKAP1 Luciferase Repórter (μM)
17	1,33		364	10
49	1,7		365	10
124	0,57		377	10
129	0,87		378	10
143	1,28		382	10
156	10		383	10
158	10		387A	10
162	10		387	3,33
177	10		388	3,33
224	10		415	0,42
315	10		-	-

Tabela 5

[001261] Valores de Atividade de EC50 Normalizado de CD8 GLO

Ex. No.	EC50 Normalizado de CD8 GLO (μM)		Ex. No.	EC50 Normalizado de CD8 GLO (μM)
32	0,18		377	10
49	0,17		378	1,74
124	0,02		382	1,79
129	0,06		383	0,06
141	0,01		387A	10
143	0,01		387	0,18
156	0,14		388	0,48
158	0,92		405	0,02
162	10		412	0,3
177	10		415	0,02
224	4,28		425	0,19
315	1,26		-	-

Tabela 6

[001262] Valores de Atividade de EC50 Normalizado de INFG de HuCD8

Ex. No.	EC50 Normalizado de INFG de HuCD8 (μM)		Ex. No.	EC50 Normalizado de INFG de HuCD8 (μM)
13	10		398B	5,97
17	0,52		398B	0,6
44	0,18		399	0,02
124	0,01		400	0,05
137	0,04		401	10
141	0,03		402	1,78
143	0,09		403	1,49

251	0,58		406	0,41
252	10		407	0,12
253	2,51		408	0
256	0,24		410	0,09
381	0,07		411	0,02
386	0,96		414	0,16
392	0,23		416	0,03
393	0,17		423	0,46
394	0,01		413	0,04
395	0,09		428	0,03
396	2,66		429	0,08
397	4,47		430	0,3
398	1,21		432	0,06

Tabela 7

[001263] Valores de Atividade de IC50 de pERK de HuCD8

Ex. No.	IC50 de pERK de HuCD8 (μM)
124	0,36
143	0,06

Tabela 8

[001264] Valores de Atividade de EC50 de Agonista de Sangue Total de INF-γ

Ex. No.	EC50 de Agonista de Sangue Total de INF-γ (uM)
17	0,67
124	0,14
145	1,33

Tabela 9

[001265] Valores de Atividade de EC50 de Agonista Normalizado de Sangue Total de INF-γ

Ex. No.	EC50 de Agonista Normalizado de Sangue Total de INF-γ (μM)		Ex. No.	EC50 de Agonista Normalizado de Sangue Total de INF-γ (μM)
13	5		372	5
17	1,15		386	1,24
44	0,9		391	3,5
121	0,55		406	2,19
124	0,1		407	0,78
136	1,16		412	3,01
137	5		423	10
145	1,87		425	10

Tabela 10

[001266] Valores de ATividade de EC50 de Agonista Normalizado de Sangue Total de INF-γ

Ex. No.	IC50 de INF-γ De msCTL (μM)		Ex. No.	IC50 de INF-γ De msCTL (μM)
13	0,64		378	10
17	0,19		381	0,7
36	10		383	10
44	0,13		385	4,09
48	10		386	0,59
121	0,05		389	5,05
124	0,04		391	0,73
133	0,06		392	1,85

134	1,14		399	0,41
136	0,09		404	9.84
137	0,23		406	0,16
141	0,29		407	0,04
143	1,41		412	0,36
145	0,46		415	10
177	10		423	0,7
224	10		424	10
362	10		425	2,98
372	2,55		428	0,59

[001267] A Tabela 1 lista os valores de atividade IC50 de inibição de DGK in vitro DGK medidos nos ensaios de lipossoma DGKα e DGKζ (LIPGLO) e de Detergente/Micela lipídica. Os compostos da presente invenção, como exemplificado pelos Exemplos 2-3, 6-37, 39-40, 43-55, 57-58, 60 a 61, 64-70, 73, 75-76, 78-79, 85, 89-90, 95-96, 98-99, 101, 103-106, 114-115, 117-141, 143-157, 159-160, 162-166, 176-177, 183, 189-190, 192-200, 202, 211-218, 220 a 234, 239, 244, 250 a 256, 258-308, 310, 312-324, 326-335, 337-357, 359-360, 362-373, 375, 377-383, 385-417, 419, e 421-432, tinham valores de IC50 menores do que <240 μM, em um ou mais dos ensaios de LIPGLO DGKα e DGKζ e os ensaios de DGKα e DGKζ, indicando a inibição de uma ou ambas as enzimas DGKα e DGKζ.

[001268] Os compostos da presente invenção possuem atividade como um inibidor de uma ou ambas enzimas DGKα e DGKζ, e portanto, podem ser usados no tratamento de doenças associadas com a inibição da atividade de DGKα e DGKζ.

[001269] Sequência de nucleotídeo codificando hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

1 ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA

51 AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT

101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC

151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC

201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT

251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC

301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT

351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG

401 AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT

451 TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT

501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG

551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG

601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT

651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA

701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC

751 CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT

801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC

851 GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT

901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA

951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA

1001 TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA

1051 AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG

1101 GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA

1151 AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA

1201 TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG

1251 GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG

1301 GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG

1351 CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT

1401 GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA

1451 AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG

1501 TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC

1551 CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601 CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651 AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701 CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751 GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801 AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851 ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901 AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951 GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001 AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051 AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101 CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151 GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201 TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251 CACTGA
(SEQ ID NO: 1)

[001270] Sequência de aminoácido de hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His:

0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA K
YVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060
0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CY
FSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
0121 LYDTDRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QE
MMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFPRPVYCN L
CESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG
RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SG
PDRKNSKT SQKTMDDLNL 0360
0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LN
PRQVFNLL KDGPEIGLRL 0420
0421 FKDVPDSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGT
GNDLARC LRWGGGYEGQ 0480
0481 NLAKILKDLE MSKVVHMDRW SVEVIPQQTE EKSDPVPFQI IN
NYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540
0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EIC
GKPLDLS NLSLEGIAVL 0600
0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD IL
KTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660
0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PW
MQTPCTIK ITHKNQMPML 0720
0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHHH H 0751
(SEQ ID NO: 2)

[001271] Sequência de nucleotídeo codificando Ct-TVMV-His variante 2 de transcrição de hDGKζ-(M1-A928):

1 ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC

51 GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG

101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC

151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC

201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC

251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG

301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG

351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT

401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT

451 TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA

501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA

551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC

601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG

651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG

701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG

751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT

801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT

851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT

901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT

951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC

1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG

1051 GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA

1101 GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG

1151 GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG

1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT

1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG

1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC

1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC

1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT

1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC

1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA

1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT

1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT

1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT

1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC

1751 AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG

1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG

1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC

1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT

1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT

2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG

2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT

2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG

2151 CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC

2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC

2251 CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301 CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351 AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401 AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA

(SEQ ID NO: 3)

[001272] Sequência de aminoácido de Ct-TVMV-His variante 2 de transcrição de hDGKζ-(M1-A928):

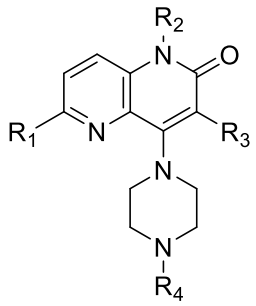
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060

0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW F

ETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 MLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GS RNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS C FMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR W RPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM Y RKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PV SKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV T LEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LK PQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP V PEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD G AGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDL PTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR D EQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGA SLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945
(SEQ ID NO: 4)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



(I)

ou um sal do mesmo, em que:

R_1 é H, Cl, Br, –CN, C_{1-4} alquila, C_{2-3} alquenila, C_{1-3} alcóxi, –C(O)OH, –C(O)O(C_{1-3} alquila), –C(O)NR_aR_a, –NR_aR_a, –NR_aC(O)O(C_{1-4} alquila), ou –NR_aC(O)NR_a(C_{1-4} alquil);

cada R_a é independentemente H ou C_{1-2} alquila;

R_2 é C_{1-6} alquila, C_{1-4} cianoalquila, C_{1-4} fluoroalquila, C_{2-4} alquenila, –$(CH_2)_{1-3}$CH=CF_2, C_{3-5} alquinila, –$(CH_2)_{1-4}$O(C_{1-3} alquila), –$(CH_2)_{1-4}$O$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} alquila), –$(CH_2)_{1-3}$C(O)(C_{1-3} alquila), –$(CH_2)_{1-3}$C(O)O(C_{1-3} alquila), –$(CH_2)_{1-3}R_b$, –$(CH_2)_{1-3}OR_b$, ou –$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$;

R_b é C_{3-6} cicloalquila ou dioxanila, cada qual substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, –CN, –CH_3, e –OCH_3;

R_3 é H, F, Cl, Br, –CN, C_{1-3} alquila, C_{1-3} fluoroalquila, –NO_2, –C(O)(C_{1-3} alquila), –C(O)O(C_{1-3} alquila), ou –C(O)(C_{1-3} fluoroalquil);

R_4 é:

(a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C_{1-2} alquila, C_{1-2} fluoroalquila, C_{1-2} alcóxi, e –$OCH_2CH=CH_2$; ou

(b) –CH_2R_y, –$C(CH_3)_2R_y$, –CHR_xR_y, –$CH_2CH(OH)R_x$, –$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, ou C_{3-6} cicloalquila substituída com

fluorofenila;

R_x é C_{1-6} alquila, C_{1-3} hidroxialquila, C_{1-2} aminoalquila, C_{3-6} cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C_{1-3} alquila, C_{1-2} fluoroalquila, C_{1-2} alcóxi, $-OCH_2CH=CH_2$, e $-OCH_2C\equiv CH$;

R_y é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, C_{1-6} alquila, C_{1-3} fluoroalquila, C_{1-3} alcóxi, C_{1-3} fluoroalcóxi, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$(cianopiridinila), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ alquila), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ alquila), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ alquila), $-NR_aC(O)R_d$, $-NR_aC(O)NR_aR_d$, e R_d;

cada R_c é independentemente H ou C_{1-2} alquila; e

R_d é fenila substituída com zero a 1 substituinte selecionado de Cl, $-CH_3$, e $-OCH_3$.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que

R_1 é H, Cl, Br, –CN, C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquenila, C_{1-2} alcóxi, –C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-2}$ alquila), $-C(O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, ou $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ alquila);

R_2 é C_{1-4} alquila, C_{1-3} cianoalquila, C_{1-3} fluoroalquila, C_{2-3} alquenila, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, C_{3-4} alquinila, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$ alquila), $-(CH_2)_{1-2}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$, ou $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$;

R_b é C_{3-6} cicloalquila ou dioxanila, cada qual substituída com zero a 1 substituinte selecionado de F, –CN, $-CH_3$, e $-OCH_3$;

R_3 é H, F, Cl, Br, –CN, C_{1-2} alquila, C_{1-2} fluoroalquila, $-NO_2$, $-C(O)O(C_{1-2}$ alquila), ou $-C(O)(C_{1-2}$ fluoroalquila);

R_4 é:

(a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, e $–OCH_2CH=CH_2$; ou

(b) $–CH_2R_y$, $–C(CH_3)_2R_y$, $–CHR_xR_y$, $–CH_2CH(OH)R_x$, $–CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, ou ciclopropila substituída com fluorofenila;

R_x é $C_{1–5}$ alquila, $C_{1–2}$ hidroxialquila, $C_{1–2}$ aminoalquila, $C_{3–6}$ cicloalquila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, $C_{1–2}$ alquila, $–CHF_2$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH=CH_2$, e $–OCH_2C≡CH$; e

R_y é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, indolinila, naftalenila, oxoindolinila, piridinila, pirimidinila, ou fenila, cada qual substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, $C_{1–4}$ alquila, $C_{1–2}$ fluoroalquila, $C_{1–2}$ alcóxi, $C_{1–2}$ fluoroalcóxi, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, $–OCH_2$(cianopiridinila), $–NR_cR_c$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–NHC(O)(C_{1–2}$ alquila), $–NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_1 é H, Cl, Br, –CN, $C_{1–2}$ alquila, $–CH=CH_2$, $–OCH_3$, $–C(O)OH$, $–C(O)OCH_3$, $–C(O)N(CH_3)_2$, $–NH_2$, ou $–NHC(O)OC(CH_3)_3$;

R_2 é $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_3$, $–CH_2CH_2CH_2CH_3$, $–CH_2CN$, $–CH_2CH_2CH_2CN$, $–CH_2CH_2CF_3$, $–CH_2CH=CH_2$, $–CH_2CH_2CH=CF_2$, $–CH_2C≡CH$, $–CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $–CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$, $–CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $–CH_2$(ciclopropila), ou $–CH_2CH_2$(dioxanil);

R_3 é H, F, Cl, Br, –CN, $–CH_3$, $–CF_3$, $–NO_2$, $–C(O)OCH_2CH_3$, ou $–C(O)CF_3$;

R_4 é:

(a) 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com 1 a 2

substituintes independentemente selecionados de F, –OH, $–OCH_3$, e $–OCH_2CH=CH_2$; ou

(b) $–CH_2R_y$, $–C(CH_3)_2R_y$, $–CHR_xR_y$, $–CH_2CH(OH)R_x$, $–CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, ou ciclopropila substituída com fluorofenila;

R_x é $C_{1–2}$ alquila, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2C(CH_3)_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2NH_2$, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-hexila, ou fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e $–OCH_3$; e

R_y é 1,3-benzodiazolila, indazolila, indolila, etil indolila, indolinila, naftalenila, hidroxinaftalenila, oxoindolinila, piridinila, metoxipiridinila, pirimidinila, ou fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, $–CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CHF_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCF_3$, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, $–OCH_2$(cianopiridinila), $–NH_2$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $–NHC(O)CH_3$, $–NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_4 é $–CH_2R_y$, $–CHR_xR_y$, ou $–CH_2CH(OH)R_x$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_x é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, $C_{1–2}$ alquila, $–CHF_2$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH=CH_2$, e $–OCH_2C≡CH$; e

R_y é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, $C_{1–4}$ alquila, $C_{1–2}$ fluoroalquila, $C_{1–2}$ alcóxi, $C_{1–2}$ fluoroalcóxi, $–OCH_2CH=CH_2$, $–OCH_2C≡CH$, $–OCH_2$(cianopiridinila), $–NR_cR_c$, $–NHS(O)_2CH_3$, $–NHC(O)(C_{1–2}$ alquila), $–NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), –NHC(O)(fenila),

–NHC(O)NH(fenila), e fenila.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

R_4 é $-CHR_xR_y$;

R_x é fenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, e $-OCH_3$; e

R_y é fenila substituída com zero a 3 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, –OH, –CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$(cianopiridinila), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, –NHC(O)(fenila), –NHC(O)NH(fenila), e fenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que R_4 é 2,3-di-hidro-1H-indenila substituída com zero a 2 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, –OH, C_{1-2} alquila, C_{1-2} fluoroalquila, C_{1-2} alcóxi, e $-OCH_2CH=CH_2$.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que o referido composto é: 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carboxilato de etila (1); 6-bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (2); 4-(4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (3); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (5); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (5-7); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (8-10); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-

il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (11); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (12-14); 6-bromo-4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (15-17); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (18-20); 6-bromo-4-[4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (21); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (22-24); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (25-27); 6-bromo-4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (28-30); 6-bromo-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (31); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (32-34); 6-bromo-4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (35); 8-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil] piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (36); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (37); 1-metil-4-{4-[(naftalen-1-il) metil]piperazin-1-il}-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (38); 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)[2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil]metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (39); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (40); 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (41); 8-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-

1,5-naftiridina-2-carbonitrila (42); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (43-45); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (46); 8-(4-(2-hidróxi-1-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (47); 8-(4-(2-hidróxi-2-feniletil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (48); 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (49-51); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (52); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (53); 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (54); 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (55); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (56-58); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metóxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (59-61); (8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridin-2-il)carbamato de terc-butila (62); 6-amino-4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (63); 6-bromo-4-(4-(2-(difluorometil)benzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (64); 6-bromo-4-(4-(2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (65); 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4-metilbenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (66); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (67); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-metoxibenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (68); 6-bromo-4-(4-(2-hidróxi-4,6-dimetilbenzil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (69); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (70); 6-bromo-4-(4-((2-fluoro-4-metilfenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (71); 6-bromo-4-(4-((2,4-dimetilfenil)(2-hidroxifenil) metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (72); 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(o-tolyl)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (73); 6-bromo-4-(4-((3-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (74-76); 6-bromo-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (77-79); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (80 a 82); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-3-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (83-85); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-5-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (86); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidróxi-6-metilfenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (87); 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-3-metilfenóxi)metil)nicotinonitrila (88-90); 5-((2-((4-(6-bromo-1-metil-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-fluorofenil)metil)-5-fluorofenóxi)metil)nicotinonitrila (91-93); 4-(4-((2-(alilóxi)-6-metilfenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (94-96); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (97-99); 8-(4-((4-fluorofenil) (2-(prop-2-in-1-ilóxi)fenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (100 a 102); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)

piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (103); 4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (104); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (105-107); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (113); 6-bromo-4-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (114-116); 6-bromo-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-1-(2-metoxietil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (117); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (118); 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (119-121); 8-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (122); 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (123-125); 8-(4-((4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (126-128); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (129-131); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (132-134); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (135-137); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (138); 8-{4-[1-(4-fluorofenil) propil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-

naftiridina-2-carbonitrila (139-141); 8-(4-(ciclopropil(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5-(prop-2-in-1-il)-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (142-144); 8-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (145); 8-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (146); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (147); 8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-5-(2-metoxietil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (148-150); 5-(cianometil)-8-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (151); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-(cianometil)-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (152); 4-(4-(bis(4-fluorofenil) metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(cianometil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (153); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (154); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)propil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (155); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-(6-metóxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (156); 6-bromo-1-(cianometil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-hidroxifenil) metil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (157); 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-((4-fluorofenil)(2-metoxifenil)metil) piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (158-160); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (161); 6-bromo-1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (162-164); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(prop-2-in-

1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (165); 1-(2-(1,3-dioxan-2-il)etil)-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (166); 1-alil-4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (176); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-butil-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (177); 4-(4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)butanonitrila (183); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (185); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(4,4-difluorobut-3-en-1-il)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (186); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-3-nitro-1-(4-oxopentil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (187); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-(2-metoxietóxi)propil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (189); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-(3-metoxipropil)-3-nitro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (190); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (191); 6-bromo-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (192); 6-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (193); 4-(4-(4-fluoro-2-hidroxibenzil) piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (194); 4-(4-(1-(2-(alilóxi)-4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (195); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (196); 6-cloro-4-(4-(2-hidroxibenzil) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (198); 6-cloro-4-(4-(3-(etil(metil)amino)benzil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (199); 4-(4-(7-(alilóxi)-5-fluoro-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (200); 6-cloro-4-(4-(5-fluoro-7-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (201); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-6-etil-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-

carbonitrila (202); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (204); 4-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-6-vinil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (208); 6-cloro-4-(4-(ciclo-hexil(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (209); 4-(4-(2-aminobenzil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (211); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil) metanossulfonamida (212); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)benzamida (213); 1-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-fenilureia (214); N-(2-((4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il)metil)fenil)acetamida (215); 6-cloro-4-(4-(indolin-7-ilmetil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (216); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (217); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (218); 6-cloro-4-(4-((2-hidroxifenil)(fenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (219); 6-cloro-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil) piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (220); 6-cloro-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (221); 6-cloro-4-(4-((4-fluoro-2-hidroxifenil)(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (222); 8-(4-benzidrilpiperazin-1-il)-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (223); 3-bromo-4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (224); 6-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (225); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (226); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (227); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (228); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-2-oxo-1-(prop-2-in-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (229); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (230); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-N,N,5-trimetil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxamida (231); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil) piperazin-1-il)-1,6-dimetil-3-(trifluorometil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (232); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-cloro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (233); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-fluoro-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (234); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (235); 3-bromo-4-(4-((1-etil-1H-indol-4-il)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (236); 6-bromo-1-metil-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperazin-1-il)-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (237); 4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperazin-1-il)-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila, TFA (238); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-3-bromo-1,6-dimetil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (239); 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxilato de metila (240); ácido 8-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-7-ciano-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carboxílico (241); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-metil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (242); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-etil-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (243); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-1-(2-metoxietil)-3-nitro-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (244); 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-1-il} acetonitrila (245); 2-{4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-2-oxo-1,2-

di-hidro-1,5-naftiridin-1-il}acetato de etila (246); 4-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-3-nitro-1-propil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (248); 4-{4-[ciclopropil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (250); 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (251); 4-[4-(4-metoxibutan-2-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (252); 4-[4-(3,4-di-hidro-2H-1-benzopiran-4-il)piperazin-1-il]-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (253); 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (254); 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (255); 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (256); 4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (258); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (259); 8-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (260); 4-{4-[(4-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (261); 4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil] metil}piperazin-1-il)-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (262); 8-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (263); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (264); 8-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (265); 6-bromo-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (266); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (267); 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (268); 8-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (269); 6-bromo-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (270); 6-bromo-4-{4-[(2-bromo-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (271); 6-cloro-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (272); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (273); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (274); 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (275); 4-{4-[(4-bromo-2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (276); 4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (277); 6-bromo-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (278); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (279); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (280); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (281); 6-bromo-4-{4-[(5-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (282); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-

metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (283); N-(2-{[4-(6-bromo-3-ciano-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-4-il)piperazin-1-il]metil}fenil)carbamato de terc-butila (284); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-(4-{[2-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (285); 4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (286); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (287); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (288); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (289); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (290); 6-cloro-4-{4-[(3,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (291); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (292); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (293); 6-bromo-4-{4-[(2-fluoro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (294); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (295); 4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (296); 6-bromo-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (297); 6-cloro-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (298); 6-bromo-4-{4-[(2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-

carbonitrila (299); 6-bromo-4-{4-[(2-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (300); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (301); 6-cloro-4-{4-[(3-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (302); 6-cloro-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (303); 6-bromo-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (304); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-5-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (305); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (306); 6-cloro-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (307); 6-cloro-4-{4-[(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (308); 6-bromo-4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (309); 6-cloro-4-{4-[(2,4-diclorofenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (310); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (311); 6-cloro-4-{4-[(5-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (312); 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil] metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (313); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (314); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (315-316); 8-{4-[(2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-

6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (317); 6-cloro-4-{4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (318); 6-cloro-4-{4-[(3,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (319); 6-bromo-4-{4-[(3,5-difluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (320); 6-cloro-4-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (321); 6-cloro-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (322); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (323); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (324); 8-[4-(difenilmetil)piperazin-1-il]-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (325); 6-cloro-4-{4-[(4-cloro-3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (326); 6-cloro-4-{4-[(3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (327); 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (328); 4-{4-[(3-fluoro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (329); 6-cloro-4-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (330); 6-cloro-4-{4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (331); 8-{4-[(4-cloro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (332); 6-bromo-4-{4-[(1H-indazol-7-il)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (333); 4-{4-[(1-etil-1H-indol-4-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-

hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (334); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-6-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (335); 6-cloro-4-{4-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (336); 4-{4-[(2-hidroxifenil)metil] piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (337); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (338); 6-cloro-4-{4-[(2-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (339); 6-cloro-4-{4-[(5-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (340); 6-cloro-4-{4-[(4-metoxifenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (341); 8-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (342); 4-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (343); 6-bromo-4-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (344); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-5-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (345); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(2-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (346); 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (347); 6-cloro-4-{4-[(4-fluoro-3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (348); 4-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (349); 6-cloro-4-{4-[(2,4-difluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (350); 6-cloro-4-{4-[(3-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (351); 4-{4-[(2-hidróxi-3-

metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (352); 6-cloro-4-{4-[(3-hidróxi-4-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (353); 6-cloro-4-{4-[(3-cloro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (354); 6-cloro-4-(4-{[4-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (355); 6-cloro-4-{4-[(4-hidróxi-3-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (356); 6-cloro-4-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (357); 6-cloro-4-[4-(difenilmetil) piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (358); 4-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (359); 4-{4-[(1H-1,3-benzodiazol-7-il)metil] piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (360); 6-cloro-4-{4-[(4-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (362); 8-{4-[(3-fluoro-4-hidroxifenil) metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (363); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-5-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (364); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (365); 6-bromo-4-{4-[(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (366); 6-bromo-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (367); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (368); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-

naftiridina-3-carbonitrila (369); 6-cloro-4-{4-[(5-cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (370); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (371); 6-bromo-4-{4-[(2-hidróxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (372); 6-bromo-4-{4-[(1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (373); 6-bromo-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (374); 6-cloro-4-(4-{[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (375); 6-cloro-1-metil-2-oxo-4-{4-[(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-7-il)metil]piperazin-1-il}-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (376); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)-3,3-dimetilbutil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (377-378); 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (379); 6-bromo-4-{4-[(3-bromo-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (380); 6-cloro-4-(4-{[2-hidróxi-4-(trifluorometóxi)fenil]metil}piperazin-1-il)-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (381); 6-cloro-4-{4-[ciclobutil(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (382-383); 4-{4-[(3-terc-butil-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (384); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(3-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (385); 6-cloro-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (386); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)etil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (387-388); 4-{4-[(3-

cloro-2-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (389); 6-bromo-4-{4-[(2-cloro-6-hidroxifenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (390); 6-cloro-4-{4-[(2-hidróxi-3-metilfenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (391); 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (392); 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil] piperazin-1-il}-6-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (393); 8-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (394); 4-{4-[bis(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (395); 4-{4-[(4-fluorofenil)(2-metoxipiridin-3-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (396); 4-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (397); 4-{4-[1-(4-fluorofenil)propil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (398); 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (399); 8-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (400); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(pirimidin-2-il)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (401); 4-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (402); 4-{4-[(4-fluorofenil)(piridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (403); 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (404); 8-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-

1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (405-407); 5-metil-8-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (408); 8-{4-[bis(4-fluoro-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (409); 8-{4-[(4-fluorofenil)(3-metoxipiridin-2-il)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (410); 8-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (411); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (412); 4-{4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)(4-fluorofenil) metil]piperazin-1-il}-6-metóxi-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (413); 8-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (414); 5-metil-8-{4-[(naftalen-1-il)metil]piperazin-1-il}-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (415); 8-{4-[(4-fluorofenil)(2-metóxi-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-7-nitro-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (416); 6-cloro-4-{4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (417); 8-{4-[(2-hidroxifenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2,7-dicarbonitrila (418); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (419); 6-cloro-4-{4-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (420); 6-cloro-4-{4-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (421); 6-cloro-4-{4-[(2,6-difluorofenil) metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (422); 6-cloro-4-{4-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (423); 6-cloro-4-{4-[(4-ciano-2-metoxifenil)metil]piperazin-

1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (424); 6-cloro-4-{4-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (425); 4-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)-1-metil-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (426); 4-{4-[bis(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il}-1,6-dimetil-1,2-di-hidro-1,5-naftiridin-2-ona (427); 6-bromo-4-{4-[(S)-(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (428); 6-bromo-4-{4-[(4-clorofenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (429); 6-bromo-4-{4-[(4-fluorofenil)(fenil)metil] piperazin-1-il}-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (430); 6-bromo-1-metil-4-{4-[(4-metilfenil)(fenil)metil]piperazin-1-il}-2-oxo-1,2-di-hidro-1,5-naftiridina-3-carbonitrila (431); ou 8-{4-[bis(4-fluorofenil)metil] piperazin-1-il}-5-metil-6-oxo-5,6-di-hidro-1,5-naftiridina-2-carbonitrila (432).

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo do mesmo; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para o tratamento de câncer ou infecções virais.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o referido câncer é selecionado de câncer de cólon, câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de pulmão, câncer de ovário, câncer cervical, câncer renal, câncer de cabeça e pescoço, linfoma, leucemia e melanoma.

12. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a inibição de pelo menos uma diacilglicerol cinase selecionada de diacilglicerol

cinase alfa (DGKα) e diacilglicerol cinase zeta (DGKζ).

13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para o preparo de um medicamento para a inibição de pelo menos uma diacilglicerol cinase selecionada de diacilglicerol cinase alfa (DGKα) e diacilglicerol cinase zeta (DGKζ).

14. Kit para o tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios associados com DGKα e DGKζ, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a composição como definida na reivindicação 9;

- um ou mais recipientes com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, e

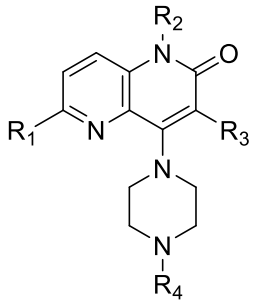
- instruções para uso.

15. Invenção, caracterizada em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

RESUMO

Patente de Invenção : **“COMPOSTOS DE NAFTIRIDINONA ÚTEIS COMO ATIVADORES DE CÉLULA T”.**

São descritos compostos de Fórmula (I); ou um sal dos mesmos, em que: R1, R2, R3, e R4 são definidos aqui. São também descritos métodos de uso de tais compostos para inibir a atividade de uma ou tanto de diacilglicerol cinase alfa (DGKα) e diacilglicerol cinase zeta (DGKζ), e composições farmacêuticas que compreendem tais compostos. Estes compostos são úteis no tratamento de infecções virais e distúrbios proliferativos, tal como câncer.



(I)