

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

(21) **PI0616865-5 A2**

(22) Data de Depósito: 25/09/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 471/04 2006.01
A61K 31/435 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, MEDICAMENTOS E USO DOS MESMOS**

(57) Resumo: COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, MEDICAMENTOS E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se aos derivados heterocíclicos da fórmula geral (1) em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na descrição e reivindicações, em que os compostos são antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico.

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2005 EP 05 109241.9

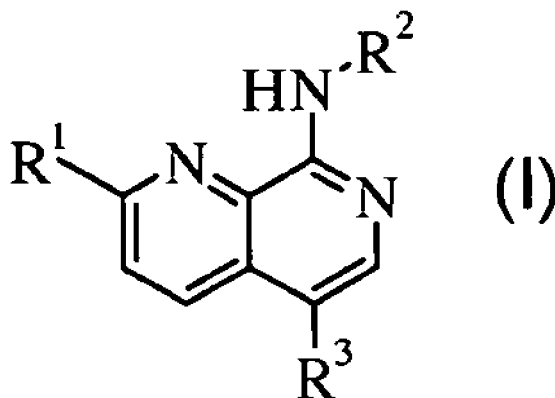
(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): ERIC VIEIRA, GEORG JAESCHKE, PATRICK SCHNIDER, RICHARD H.P. PORTER, SABINE KOLCZEWSKI

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

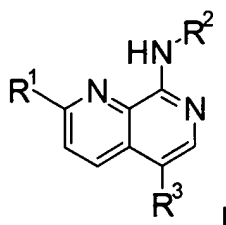
(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066709 de 25/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039512 de 12/04/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção "COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, MEDICAMENTOS E USO DOS MESMOS".

5 A presente invenção refere-se aos derivados heterocíclicos da fórmula geral



em que

R¹ é hidrogênio, halogênio, ciano, alcóxi inferior, alquila inferior ou alquila inferior substituída por halogênio, cicloalquila, -(CH₂)_n-O-alquila inferior, -C(O)R' para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR₂;

10 R é hidrogênio ou alquila inferior;

R² é arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;

R³ é hidrogênio, OR, NR₂, alquila inferior, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros, C(O)NR₂, alquila inferior substituída por halogênio, ou -C(O)R' para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR₂;

15 em que os grupos de arila, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila de 5 ou 6 membros para R² e R³ podem ser não-substituídos ou substituídos por halogênio, ciano, alquila inferior opcionalmente substituída por um ou mais halogênio(s), alcóxi inferior, S(O)₂-alquila, S(O)-alquila, -C(O)R' para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR₂;

20 n é 0, 1 ou 2;

assim como aos sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Foi surpreendentemente observado que os compostos de fórmula geral I são antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico. Os compostos de fórmula I são distintos por terem propriedades terapêuticas valiosas. Eles podem ser usados no tratamento ou prevenção dos distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5.

25 Tais distúrbios são distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular dor aguda ou crônica, incontinência urinária, distúrbio de reflú-

5 xo gastrointestinal, dano ou falência hepática quer induzida por fármaco ou doença, obesidade ou X-Frágil ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de fármacos.

No sistema nervoso central (CNS) a transmissão de estímulos ocorre pela interação de um neurotransmissor, que é enviado por um neurônio, com um neurorreceptor.

10 O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no cérebro e desempenha um único papel em uma variedade de funções do sistema nervoso central (CNS). Os receptores de estímulo dependentes de glutamato são divididos em dois grupos principais. O primeiro grupo principal, a saber os receptores ionotrópicos, forma canais de íon controlados por ligante.

15 Os receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR) pertencem ao segundo grupo principal e, além disso à família dos receptores acoplados à proteína G.

No momento, oito membros diferentes destes mGluR são conhecidos e destes alguns ainda possuem subtipos. De acordo com a sua

20 homologia de sequência, os mecanismos de transdução de sinal e seletividade de agonista, estes oito receptores podem ser subdivididos em três subgrupos: mGluR1 e mGluR5 pertencem ao grupo I, mGluR2 e mGluR3 pertencem ao grupo II e mGluR4, mGluR6, mGluR7 e mGluR8 pertencem ao grupo III.

25 Os ligantes de receptores de glutamato metabotrópico que pertencem ao primeiro grupo podem ser usados para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos tais como psicose, epilepsia, esquizofrenia, doença de Alzheimer, distúrbios cognitivos e déficits de memória, assim como dor crônica e aguda.

30 Outras indicações tratáveis nesta conexão são a função cerebral restrita causada por operações de desvio ou transplantes, fornecimento sanguíneo fraco ao cérebro, lesões da medula espinhal, lesões da cabeça, hi-

poxia causada por gravidez, parada cardíaca e hipoglicemia. Outras indicações tratáveis são isquemia, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS), demência causada por AIDS, lesões oculares, retinopatia, parkinsonismo idiopático causado por fármacos assim como condições que levam às funções de deficiência de glutamato, tais como, por exemplo, espasmos musculares, convulsões, enxaqueca, incontinência urinária, vício de nicotina, vício de opio, ansiedade, vômito, discinesia, distúrbio de refluxo gastrointestinal e depressões.

Os distúrbios mediados totalmente ou em parte por mGluR5 são, por exemplo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão, dor e dependência de fármacos (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12)).

A invenção refere-se aos compostos de fórmula I, ao uso de compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a preparação dos fármacos para o tratamento de distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5, que são distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular dor aguda ou crônica, incontinência urinária, distúrbio de refluxo gastrointestinal, dano ou falência hepática quer induzida por fármaco ou doença, obesidade ou X-Frágil ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de fármacos. Além disso, a invenção refere-se aos fármacos, contendo um ou mais compostos de fórmula I e aos processos para a preparação de tais compostos.

As seguintes definições dos termos gerais usados na presente descrição se aplicam independente de quer os termos em questão apareçam sozinhos ou em combinação.

O termo "alquila inferior" usado na presente descrição significa

resíduos de hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, preferivelmente com 1 a 4 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, t-butil e semelhantes.

5 O termo "alcóxi inferior" significa um resíduo de alquila inferior no sentido da definição anterior ligado através de um átomo de oxigênio. Exemplos de resíduos de "alcóxi inferior" incluem metóxi, etóxi, isopropoxi e semelhantes.

O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

10 O termo "alquila inferior substituída por halogênio" significa um grupo de alquila inferior como definido acima que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Exemplos de tal grupo incluem, mas não são limitados a eles, metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila ou n-hexila substituída por um ou mais átomo(s) de Cl, F, Br ou I assim como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos
15 mais abaixo. Os grupos preferidos são diflúor- ou triflúor-metil ou etila.

"Arila" representa um grupo carbocíclico aromático consistindo em um anel individual, ou um ou mais anéis fundidos em que pelo menos um anel seja aromático por natureza. O grupo de arila preferido é fenila.

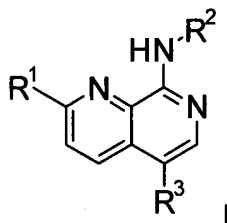
O termo "heteroarila de 5 ou 6 membros" refere-se a um anel
20 aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Preferíveis são aqueles grupos de heteroarila selecionados de nitrogênio. Exemplos de tais grupos de heteroarila são imidazolila, isoxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, tiadiazolila ou tiazolila.

25 O termo "heterocicloalquila" refere-se a um anel saturado não-aromático contendo um ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Preferíveis são aqueles grupos de heterocicloalquila selecionados de nitrogênio. Exemplos de tais grupos são morfolinila, tetra-hidropiranila, tiomorfolinila, piperazinila, pirrolidinila ou piperidila.

30 O termo "cicloalquila" significa um grupo carbocíclico saturado, contendo de 3 a 12 átomos de carbono, preferivelmente de 3 a 6 átomos de carbono.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a qualquer derivado de sal de um ácido ou base inorgânico ou orgânico. Tais sais incluem: sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico, benzoico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido gluco-heptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico ou ácido trimetilacético.

Os compostos preferidos de fórmula I são compostos em que



em que

- 15 R¹ é hidrogênio ou alquila inferior;
 R² é arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;
 R³ é hidrogênio, arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;
 em que os grupos de arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros para R² e R³ podem ser não-substituídos ou substituídos por halogênio, alquila inferior
 20 opcionalmente substituída por um ou mais halogênio(s), alcóxi inferior, -C(O)O-alquila inferior ou ciano.

Outros compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R³ é hidrogênio e R² é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros, por exemplo os seguintes compostos:

- 25 (6-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina,
 (4-metil-tiazol-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (5-Cloro-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,

- (5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 5 (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Metóxi-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina, e
 (2-Etil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.

- Ainda preferíveis são os compostos em que R^3 é hidrogênio e R^2
 10 é arila substituída, por exemplo os seguintes compostos:
 (3-cloro-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il-amina, e
 (3-Cloro-fenil)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina.

- Os compostos ainda mais preferidos de fórmula I são aqueles
 em que R^3 e R^2 são ambos heteroarila opcionalmente substituída de 5 ou 6
 15 membros, por exemplo, os seguintes compostos:
 (6-metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (5-metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 20 (2-cloro-piridin-4-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-[5-(5-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 25 (5-flúor-piridin-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-tiazol-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 30 (2-Metil-tiazol-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,

- (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 5 [5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-
 amina,
 [5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-
 amina,
 10 5-[2-Metil-8-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-[1,7]naftiridin-5-il]-piridina-2-carbonitrila,
 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-4-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(4-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(6-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 15 [5-(6-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(5-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,
 (4-Cloro-tiazol-2-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 20 [5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 [5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-
 25 amina,
 (2-Metil-5-pirimidin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [2-Metil-5-(2-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 [5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-
 30 amina,
 [2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-tiazol-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,

- [2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 5 [2-Metil-5-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [2-Metil-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Metil-5-pirazin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [5-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 10 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,
 (4-Difluorometil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina, e
 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-
 15 amina.

Outros compostos preferidos de fórmula I são ainda aqueles em que R³ é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros e R² é arila substituída, por exemplo os seguintes compostos:

- (3-cloro-fenil)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina, e
 20 (3-cloro-fenil)-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina.

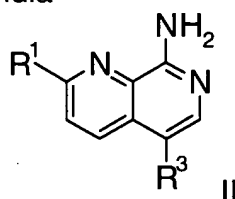
Outros compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R³ é arila substituída e R² é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros, por exemplo os seguintes compostos:

- [5-(3-Metóxi-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 25 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 [5-(3-Metanesulfonil-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina, e
 [5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

- Os compostos de fórmula I da invenção podem ser preparados
 30 de acordo com os vários processos.

Em uma forma de realização, o processo da invenção compreende as seguintes variantes

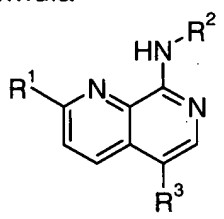
a) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula

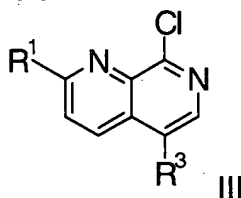


para obter um composto de fórmula



- 5 em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, e se desejável, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, ou

b) reagir um composto de fórmula

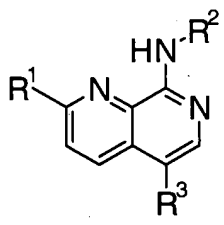


com um composto de fórmula

10



para obter um composto de fórmula

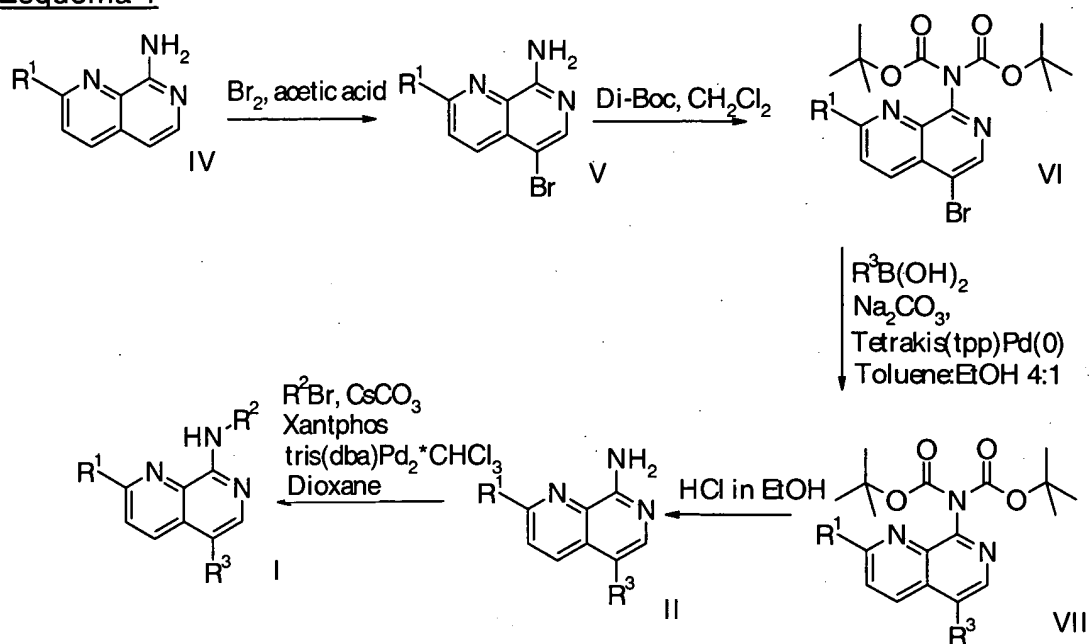


em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, e se desejável, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, ou

15

Os vários processos da invenção são descritos com maiores detalhes nos seguintes esquemas de 1 a 3 e nos exemplos 1 a 81.

Esquema 1



(Legenda da figura = ácido acético – dioxano – tetraquis – tolueno – em)
em que os substituintes R^1 , R^2 e R^3 são como descritos acima.

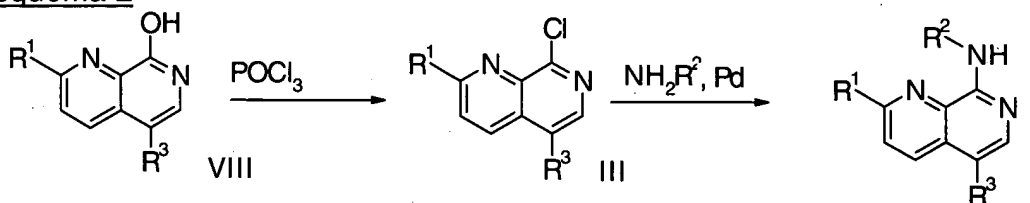
Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser
5 preparados como se segue:

De acordo com o Esquema 1, os compostos de fórmula V po-
dem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica e
produtos de partida comercialmente disponíveis, por exemplo, como descrito
no Journal of Heterocyclic Chemistry, 1978, 15(5), 731-6. Além disso, os
10 compostos de fórmula V, por exemplo, 5-bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina, di-
terc.-butildicarbonato e 4-(N,N-dimetilamino)piridina são N-protegidos, por
exemplo, com um grupo di-Boc, por exemplo, mediante a dissolução em di-
clorometano e refluxo durante cerca de 2 hrs para obter um composto de
fórmula VI. Depois Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) é dissolvido em tolue-
15 no. Um composto de fórmula VI, por exemplo, éster terc-butílico de ácido 5-
bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico, um composto de fórmula $R^3B(OH)_2$,
por exemplo, ácido 3-piridinaborônico, carbonato de sódio e etanol são adi-
cionados e a mistura agitada em 80 °C durante cerca de 16 hrs para obter
um composto de fórmula VII. Além disso, o composto VII, por exemplo, éster
20 terc-butílico de ácido 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico é N-
desprotegido, por exemplo, mediante a sua dissolução em acetato de etila e

mediante a adição de HCl em etanol. A mistura de reação é agitada durante cerca de 2 hrs na temperatura ambiente para obter um composto de fórmula II.

O composto desejado de fórmula I pode ser preparado como se segue: O composto de fórmula II e um composto de fórmula R^2Br , por exemplo, 2-bromo-6-metilpiridina são dissolvidos em dioxano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cézio e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 hrs em 130 °C para obter um composto de fórmula I, em que os substituintes R^1 , R^2 e R^3 são como descritos acima...

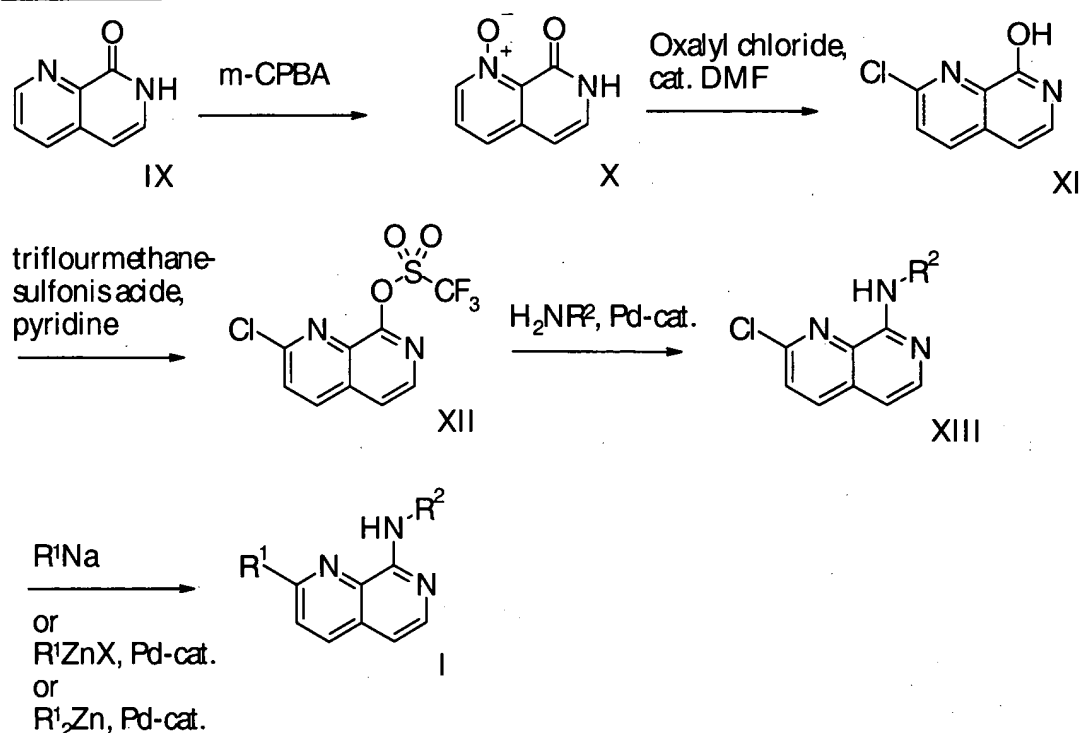
Esquema 2



em que os substituintes R^1 , R^2 e R^3 são como descritos acima.

Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser preparados como se segue:

De acordo com Esquema 2, os compostos de fórmula III podem ser preparados como se segue: O composto de fórmula VIII foi colocado em suspensão em oxicloreto de fósforo e agitado durante cerca de 5 horas em cerca de 90 °C para obter um composto de fórmula III. O composto desejado de fórmula I pode ser preparado como se segue: O composto de fórmula III e um composto de fórmula R^2NH_2 , por exemplo, 2-amino-4-metiltiazol são dissolvidos em dioxano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cézio e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 hrs em cerca de 130 °C para obter um composto de fórmula I.

Esquema 3

(Legenda da figura = cloreto de oxalila – ácido trifluorometano-sulfônico – piridina – ou)

- 5 em que os substituintes R¹ e R² são como descritos acima.

Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser preparados como se segue:

- De acordo com Esquema 3, o composto de fórmula X, 1-óxi-7H-[1,7]naftiridin-8-ona pode ser preparado como se segue: O composto de fórmula IX, 7H-[1,7]naftiridin-8-ona foi agitado durante cerca de 70 horas em temperatura ambiente em clorofórmio com ácido 3-cloroperbenzóico para obter o composto de fórmula X. À uma suspensão de 1-óxi-7H-[1,7]naftiridin-8-ona em N,N-dimetilformamida seca foi adicionado por gotejamento cloreto de oxalila em 0 °C. Após a adição concluída, a mistura foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 30 minutos para obter o composto de fórmula XI, 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ol. À uma solução de 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ol em piridina foi adicionado anidrido trifluorometanossulfônico em cerca de -10 °C. A mistura de reação foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 1 hora para obter o composto de fórmula XII, éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-il de ácido trifluo-
- 10
- 15
- 20

ro-metanossulfônico. Além disso, o composto de fórmula XII e um composto de fórmula R^2NH_2 , por exemplo, 2-amino-4-metiltiazol são dissolvidos em dioxano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cério e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 hrs em cerca de 130 °C para obter um composto de fórmula XIII. O composto desejado de fórmula I pode ser preparado como se segue: A um composto de fórmula XIII em tetraidrofurano seco foram adicionados tetraquis(trifenilfosfina)paládio e uma solução de cerca de 1,0 M de dietilzinco em n-hexano. A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante cerca de 1 hora para obter um composto de fórmula I.

Os sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I podem ser fabricados facilmente de acordo com os métodos conhecidos per se e levando em consideração a natureza do composto a ser convertido em um sal. Os ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ou ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e outros mais são adequados para a formação de sais farmacologicamente aceitáveis de compostos básicos de fórmula I, Os compostos que contêm os metais alcalinos ou metais terrosos alcalinos, por exemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou coisa parecida, aminas básicas ou aminoácidos básicos são adequados para a formação de sais farmacologicamente aceitáveis de compostos ácidos.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis são, como já mencionado acima, antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico e podem ser usados para o tratamento ou prevenção dos distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5, tais como dor aguda ou crônica, incontinência urinária, dano ou falência hepática quer induzida por medicamento ou doença, obesidade ou Fragile-X ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Hun-

tington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de drogas.

Referências:

- 5 "European Journal of Pharmacology (2004), 497(1), 25-27".
- "Journal of Hepatology (2003), 38(2), 179-187".
- "Hepatology (Philadelphia) (2000), 31(3), 649-655".

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são especialmente úteis como analgésicos. Os tipos tratáveis de dor

10 incluem dor inflamatória tal como artrite e doença reumatóide, vasculite, dor neuropática tal como neuragia trigeminal ou herpética, dor de neuropatia diabética, causalgia, hiperalgesia, dor crônica severa, dor pós operativa e dor associada com várias condições como câncer, angina, cólica renal ou biliar, menstruação, enxaqueca e gota.

15 A atividade farmacológica dos compostos foi testada usando o seguinte método:

Para experiências de ligação, o cDNA que codifica o receptor de mGlu5a humano foi transitoriamente transfectado em células EBNA usando um procedimento descrito por Schlaeger and Christensen [Cytotechnology

20 15:1-13 (1998)]. Os homogenatos da membrana celular foram armazenados em -80 °C até o dia do ensaio onde após eles serem descongelados e colocados novamente em suspensão em 15 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl₂, 25 mM MgCl₂ tamponante de ligação em pH 7,4 para uma concentração de ensaio final de 20 µg proteína/reservatórios.

25 Os isotérmicos de saturação foram determinados mediante a adição de doze concentrações [³H]MPEP (0,04-100 nM) nestas membranas (em um volume total de 200 µl) durante 1 h a 4 °C. As experiências de competição foram executadas com uma concentração fixa de [³H]MPEP (2nM) e valores de IC₅₀ dos compostos de teste avaliados usando 11 concentrações

30 (0,3-10.000nM). As incubações foram executadas durante 1 h em 4 °C.

No final da incubação, as membranas foram filtradas em unifiltro (microplaca branca de 96 reservatórios com filtro GF/C ligado pré-incubado 1

h em 0,1% PEI em tampão de lavagem, Packard BioScience, Meriden, CT) com uma máquina de colher Filtermate 96 (Packard BioScience) e lavadas 3 vezes com 50 mM Tris-HCl gelado, pH 7,4 tamponante. A ligação não específica foi medida na presença de 10 μ M MPEP. A radioatividade no filtro foi
 5 contada (3 min) em um contador de cintilação de microplaca Packard Top-count com correção extinguindo após a adição de 45 μ l de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Switzerland) e agitação durante 20 min.

Para os ensaios funcionais, as medições $[Ca^{2+}]_i$ foram executadas como descrito anteriormente por Porter et al. [Br. J. Pharmacol. 128:13-
 10 20 (1999)] sobre os receptores de mGlu 5a humanos recombinantes em células HEK-293. As células foram carregadas com tintura usando Fluo 4-AM (obtenível por FLUKA, concentração final 0,2 μ M). As medições $[Ca^{2+}]_i$ foram executadas usando uma leitora de placa com formação de imagem fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). A avaliação do antagonista foi executada seguinte a uma pré-incubação de 5 min
 15 com os compostos de teste seguido pela adição de uma adição submáxima de agonista.

As curvas de inibição (antagonistas) foram ajustadas com uma equação logística de quatro parâmetros que fornece a IC_{50} , e coeficiente Hill
 20 usando o software de ajuste da curva não linear iterativa (Xcel fit).

Para as experiências de ligação os valores K_i dos compostos testados são dados. O valor K_i é definido pela seguinte fórmula:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

Em que os valores de IC_{50} são aquelas concentrações dos compostos testados que causam 50 % de inibição do radioligando de competição
 25 ($[^3H]$ MPEP). L é a concentração de radioligando usado na experiência de ligação e o valor K_d do radioligando é empiricamente determinado para cada batelada das membranas preparadas.

Os compostos da presente invenção são antagonistas do receptor de mGluR 5a. As atividades dos compostos de fórmula I como medidas
 30 no ensaio descrito acima e como apresentadas na tabela mais adiante estão na faixa de $K_i < 200$ nM.

Exemplo	Ki (nM)	Exemplo	Ki (nM)
1	25	14	66
2	89	15	66
5	62	17	41
6	33	18	41
7	18	19	44
8	38	42	56
9	86	43	51
10	19	68	38
11	8	81	51
12	56		

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de tabletes, tabletes revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina sólidas e macias, emulsões ou suspensões. No entanto, a administração pode também ser efetuada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser processados com portadores inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente inertes para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais e outros mais podem ser usados, por exemplo, como tais portadores para tabletes, tabletes revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina sólidas. Os portadores adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos e outros mais; dependendo da natureza da substância ativa nenhum portador é, no entanto, geralmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macias. Os portadores adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose e outros mais. Adjuvantes, tais como álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais e outros mais,

podem ser usados para soluções aquosas de injeção de sais solúveis em água de compostos de fórmula I, mas geralmente não são necessários. Os portadores adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos e outros
5 mais.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, flavorizantes, sais para variação da pressão osmótica, tamponantes, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas podem
10 também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

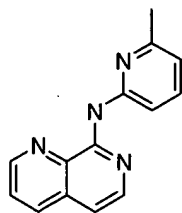
Como mencionado mais no princípio, os medicamentos contendo um composto de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e um excipiente terapeuticamente inerte também são um objeto da presente invenção, como o é um processo para a produção de tais medicamentos que
15 compreende apresentar um ou mais compostos de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e, se desejável, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de dosagem galênica juntamente com um ou mais portadores terapeuticamente inertes.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e, naturalmente, será adaptada às necessidades individuais em cada caso particular. Em
20 geral, a dosagem efetiva para a administração oral ou parenteral está entre 0,01 a 20 mg/kg/dia, com uma dosagem de 0,1 a 10 mg/kg/dia sendo preferida para todas as indicações descritas. A dosagem diária para um ser humano adulto pesando 70 kg conseqüentemente se situa entre 0,7 a 1400 mg
25 per dia, preferivelmente entre 7 e 700 mg per dia.

Os seguintes exemplos são fornecidos para elucidar ainda mais a invenção:

Exemplo 1

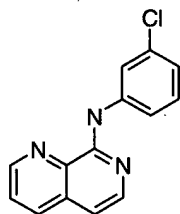
(6-Metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



8-Cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo A) (0,2 g, 1,2 mmol) e 2-amino-6-metilpiridina (0,13 g, 1,2 mmol) foram dissolvidas em 8 ml de dioxano seco. 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (145 mg, 0,24 mmol), carbonato de césio (0,63 g, 1,95 mmol) e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio (0,13 g, 0,12 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada sob irradiação de microondas durante 50 minutos em 150 °C. A mistura de reação foi depois evaporada e purificada por cromatografia cintilante em sílica gel (heptano/acetato de etila 95:5 -> 70:30 gradiente). O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo claro (98 mg, 34 %), MS: $m/e = 237,1$ ($M + H^+$).

Exemplo 2

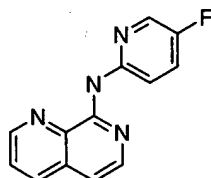
(3-Cloro-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 256,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 3-cloroanilina.

Exemplo 3

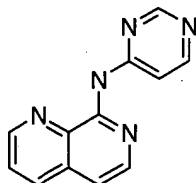
(5-Fluoro-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 241,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-amino-5-fluoropiridina.

Exemplo 4

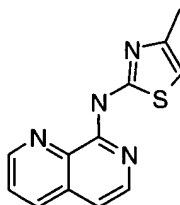
[1,7]Naftiridin-8-il-pirimidin-4-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 224,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-aminopirimidina.

5 Exemplo 5

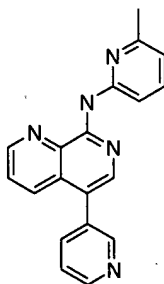
(4-Metil-tiazol-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 243,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-amino-4-metiltiazol.

10 Exemplo 6

(6-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido (5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico

15 Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (570 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em 200 ml de tolueno. Éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico (4,2 g, 10 mmol) (Exemplo B), ácido 3-piridinaborônico (1,46 g, 11,9 mmol), 2M carbonato de sódio (29,7 ml, 59 mmol) e 50 ml de etanol foram adicionados e a mistura agitada a 80 °C durante 16 hrs. A mistura de reação foi extraída com água e duas vezes aceta-

to de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica gel (heptano / acetato de etila 1:1 → 0:100 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo claro (4,1 g, 98 %), MS: $m/e = 423,3$ ($M + H^+$).

Etapa 2: 5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina

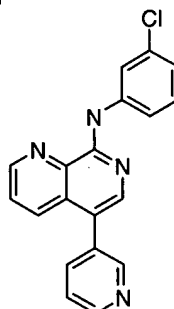
Éster terc-butilico de ácido (5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (4,1 g, 9,7 mmol) foi dissolvido em 10 ml de acetato de etila e 8M HCl em etanol (48,5 ml, 380 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 2 hrs em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada e extraída cuidadosamente com solução de NaHCO_3 sat. e duas vezes acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (2,06 g, 96 %), MS: $m/e = 223,2$ ($M + H^+$).

Etapa 3: (6-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina (0,1 g, 0,45 mmol) e 2-bromo-6-metilpiridina (0,14 g, 0,8 mmol) foram dissolvidas em 4 ml de dioxano seco. 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52 mg, 0,09 mmol), carbonato de cério (0,23 g, 0,72 mmol) e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio (47 mg, 0,045 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 20 hrs em 130 °C. A mistura de reação foi depois evaporada e purificada por cromatografia cintilante em sílica gel (heptano/acetato de etila 1:1 → 0:100 gradiente). O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo claro (66 mg, 47 %), MS: $m/e = 314,0$ ($M + H^+$).

Exemplo 7

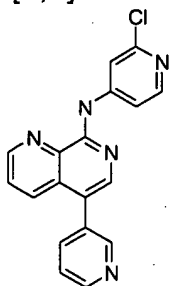
(3-Cloro-fenil)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 333,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 1-cloro-3-iodobenzeno.

Exemplo 8

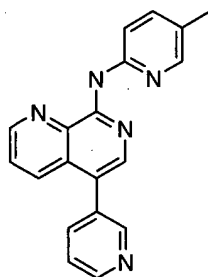
- 5 (2-Cloro-piridin-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-cloro-4-iodopiridina.

Exemplo 9

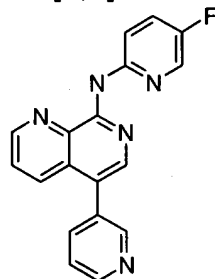
- 10 (5-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 314,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-bromo-5-metilpiridina.

Exemplo 10

- 15 (5-Fluoro-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

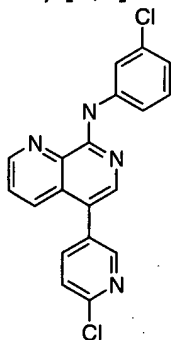


O composto do título, MS: $m/e = 318,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-

[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-bromo-5-fluoro-piridina (Exemplo C).

Exemplo 11

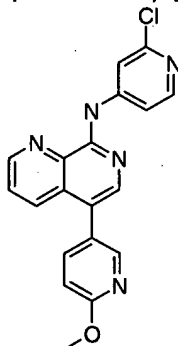
(3-Cloro-fenil)-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



- 5 O composto do título, MS: $m/e = 367,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico (Exemplo B), ácido 4-cloro-3-piridinaborônico e 1-cloro-3-iodobenzeno.

Exemplo 12

(2-Cloro-piridin-4-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



- 10 O composto do título, MS: $m/e = 364,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-di-carbâmico (Exemplo B), ácido 2-metóxi-5-piridinaborônico e 4-iodo-2-cloropiridina.

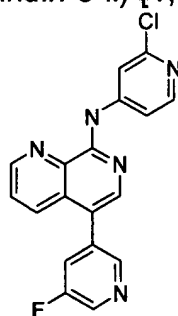
Exemplo 13

- 15 (5-Fluoro-piridin-2-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina

partir de éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (Exemplo B), ácido 2-metóxi-5-piridinaborônico e 2-bromo-5-flúor-piridina (Exemplo C).

Exemplo 14

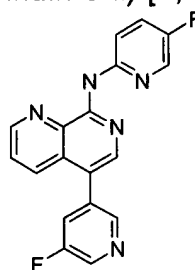
- 5 (2-Cloro-piridin-4-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: m/e = 352,3 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (Exemplo B), ácido 2-metóxi-5-piridinaborônico e 4-iodo-2-cloropiridina.

10 Exemplo 15

- (5-Flúor-piridin-2-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



Etapa 1: éster terc-butílico de ácido [5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico

- 15 Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (147 mg, 0,13 mmol) foi dissolvido em 56 ml de tolueno. Éster terc-butílico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (1,2 g, 2,55 mmols) (Exemplo D), 5-bromo-3-fluoropiridina (0,58 g, 3,3 mmols), carbonato de sódio a 2M (7,64 ml, 7,6 mmols) e 14 ml de etanol foram adicionados e a mistura agitada em 80°C durante 16 h. A mistura de reação foi extraída com
- 20 água e duas vezes acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (hepta-

no / acetato de etila 100:0 -> 50:50 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido marrom-claro (0,76 g, 68 %), MS: $m/e = 441,3$ ($M + H^+$).

Etapa 2: 5-(5-Flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-ilamina

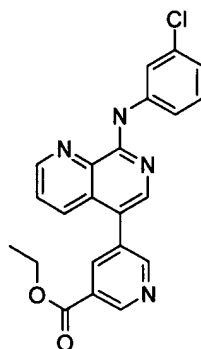
Éster terc-butílico de ácido [5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (0,74 g, 1,7 mmol) foi dissolvido em 2 ml de acetato de etila e HCl a 8M em etanol (12,6 ml, 101 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 3,5 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada e lavada cuidadosamente com solução de NaHCO_3 - sat. e duas vezes acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram extraídos com salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O composto desejado foi obtido como um sólido laranja (0,32 g, 80 %), MS: $m/e = 241,3$ ($M + H^+$).

Etapa 3: (5-Flúor-piridin-2-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina

5-(5-Flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-ilamina (0,1 g, 0,42 mmol) e 2-bromo-5-fluoropiridina (0,13 g, 0,76 mmol) (Exemplo C) foram dissolvidas em 3 ml de dioxano seco. 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (48 mg, 0,084 mmol), carbonato de cézio (0,22 g, 0,67 mmol) e complexo de tri(dibenzilideneacetona)dipaládio clorofórmio (43 mg, 0,042 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 20 h em 130°C . A mistura de reação foi depois evaporada e purificada por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano/acetato de etila 95:5 -> 30:70 gradiente). O produto desejado foi obtido como um sólido vermelho-claro (35 mg, 25 %), MS: $m/e = 336,3$ ($M + H^+$).

Exemplo 16

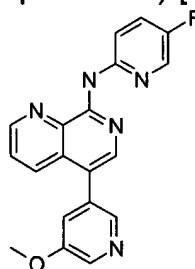
Éster terc-butílico de ácido 5-[8-(3-cloro-fenilamino)-[1,7]naftiridin-5-il]-nicotínico



O composto do título, MS: $m/e = 405,3$ ($M + H^+$), foi isolado como um subproduto da reação a partir de éster terc-butilico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (Exemplo D), 5-bromonicotinonitrila e 1-cloro-3-iodobenzeno preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1, etapa 2 e etapa 3.

Exemplo 17

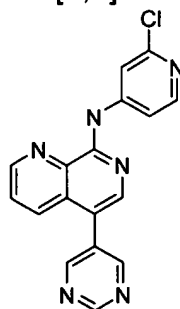
(5-Flúor-piridin-2-il)-[5-(5-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,4$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (Exemplo D), 5-bromo-3-metoxipiridina e 2-bromo-5-fluoropiridina (Exemplo C).

Exemplo 18

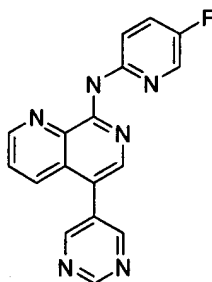
(2-Cloro-piridin-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 335,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (Exemplo D), 5-bromopirimidina e 4-iodo-2-cloropiridina.

Exemplo 19

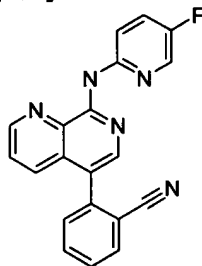
(5-Flúor-piridin-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 319,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butílico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (Exemplo D), 5-bromopirimidina e 2-bromo-5-fluoropiridina (Exemplo C).

Exemplo 20

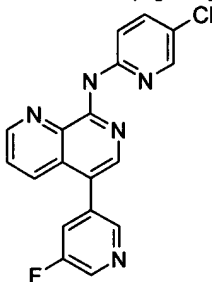
2-[8-(5-Flúor-piridin-2-ilamino)-[1,7]naftiridin-5-il]-benzonitrila



O composto do título, MS: $m/e = 342,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butílico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico (Exemplo D), 2-bromobenzonitrila e 2-bromo-5-fluoropiridina (Exemplo C).

Exemplo 21

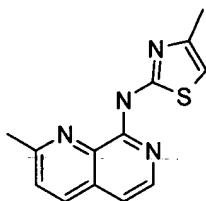
(5-Cloro-piridin-2-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: $m/e = 352,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 3 a partir de 5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-bromo-5-cloropiridina.

Exemplo 22

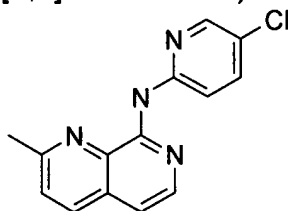
(2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 257,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 23

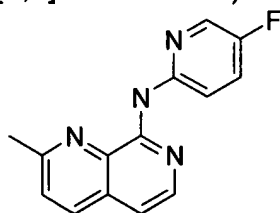
(5-Cloro-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 271,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 2-amino-5-cloropiridina.

Exemplo 24

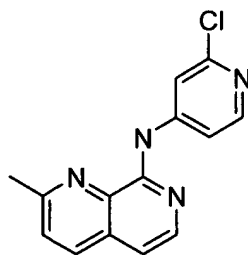
(5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 255,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 2-amino-5-fluoropiridina.

Exemplo 25

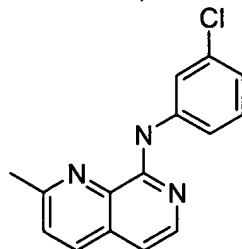
(2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 271,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 2-cloro-4-aminopiridina.

Exemplo 26

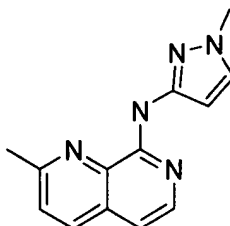
- 5 (3-Cloro-fenil)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 270,3/272,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 3-cloroanilina.

Exemplo 27

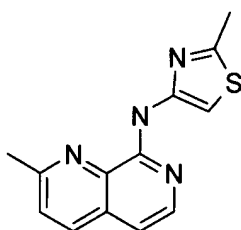
- 10 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 240,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina.

Exemplo 28

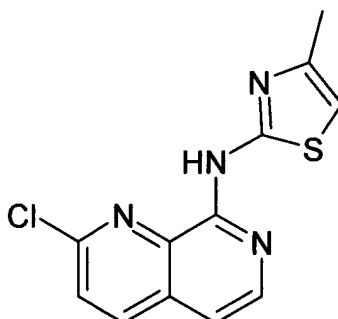
- 15 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 257,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo E) e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 29

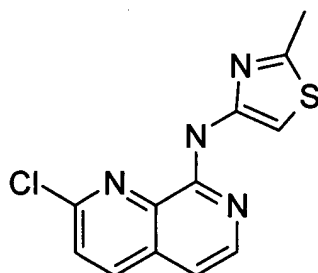
- 5 (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 277$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ílico de ácido trifluór-metanossulfônico (Exemplo G) e 2-amino-4-metiltiazol.

10 Exemplo 30

- (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

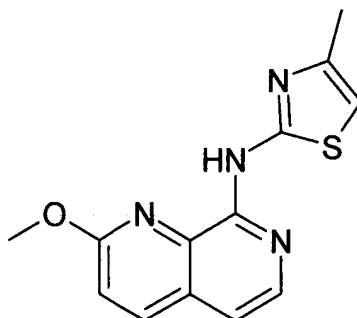


O composto do título, MS: $m/e = 277,0/279,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ílico de ácido trifluór-metanossulfônico (Exemplo G) e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

- 15

Exemplo 31

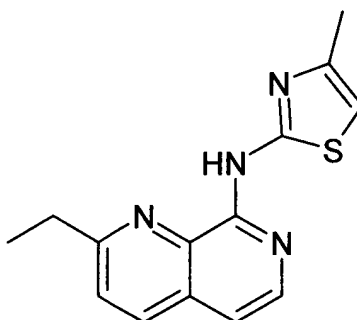
(2-Metóxi-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



A uma solução de (2-cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina (0,055 g, 0,20 mmol) em 1,5 ml de sulfolano, foi adicionado metilato de sódio (0,55, 1,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida durante 10 min em 100°C sob irradiação de micro-ondas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com três partes de éter metil-terc-butilico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com duas partes de água, secas por sulfato de sódio e concentradas para secar. A cromatografia cintilante forneceu o composto do título (0,043 g, 79 %) como um sólido esbranquiçado, MS m/e (%): 273 (M + H⁺, 100).

Exemplo 32

(2-Etil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

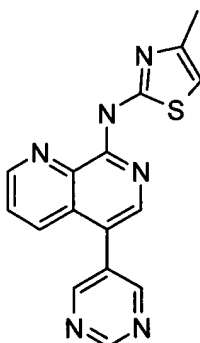


A uma solução de (2-cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina (0,055 g, 0,20 mmol) em 2 ml de tetra-hidrofurano seco (expurgado com argônio) foram subsequentemente adicionados tetraquis(trifenil-fosfina)paládio (0,011 g, 0,0095 mmol) e uma solução de dietilzinco a 1,0 M em n-hexano (0,4 ml, 0,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 1 h. O esfriamento para a temperatura ambiente foi seguido pela extinção com solução de cloreto de amônio aquosa saturada em 0 a 5°C. A camada aquosa foi basificada para o pH 12 com solução a 1 M aquosa de

hidróxido de sódio e extraída com três partes de éter metil-terc-butílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por sulfato de sódio e concentradas para secura. A cromatografia cintilante forneceu o composto do título (0,015 g, 28 %) como sólido amarelo-claro, MS m/e (%): 271 (M + H⁺, 100).

Exemplo 33

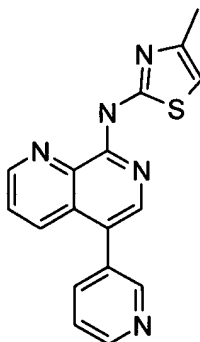
(4-Metil-tiazol-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: m/e = 321,2 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 5-bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo H), ácido 5-pirimidinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 34

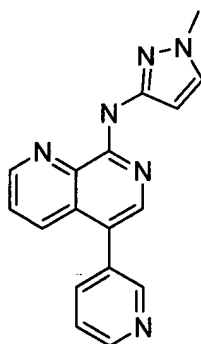
(4-Metil-tiazol-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: m/e = 320,0 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 5-bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo H), ácido 5-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 35

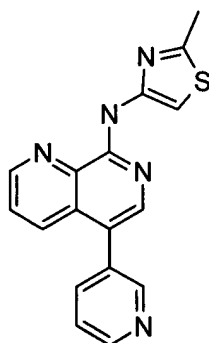
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 303,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 5-bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo H), ácido 5-piridinaborônico e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina.

5 Exemplo 36

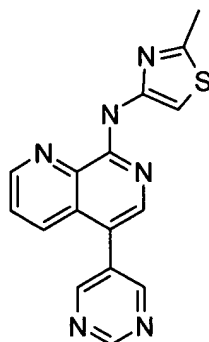
(2-Metil-tiazol-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 320,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 5-bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo H), ácido 5-piridinaborônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

10 Exemplo 37

(2-Metil-tiazol-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

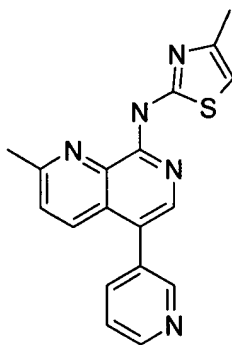


O composto do título, MS: $m/e = 321,2$ ($M + H^+$), foi preparado

de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 5-bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo H), ácido 5-pirimidinaborônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 38

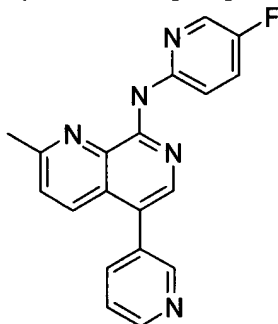
5. (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

10 Exemplo 39

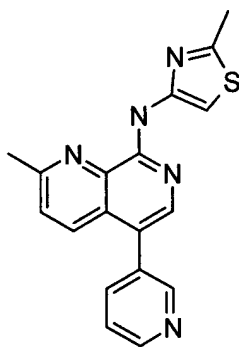
(5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 332,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 2-amino-5-fluoropiridina.

Exemplo 40

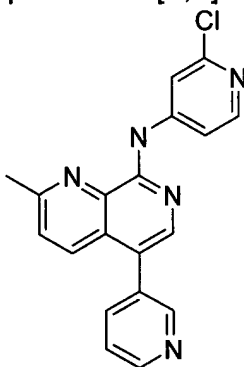
(2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

5 Exemplo 41

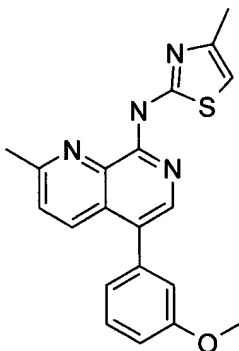
(2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,2/350,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 2-cloro-4-aminopiridina.

Exemplo 42

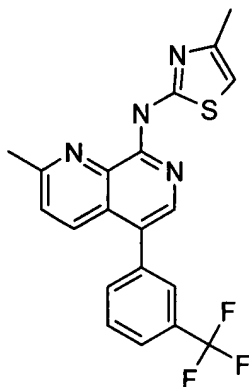
[5-(3-Metóxi-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 363,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-metoxifenilborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 43

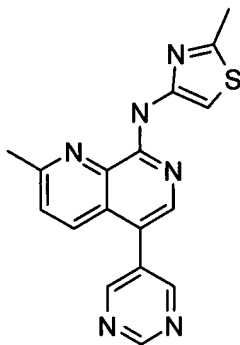
(4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: $m/e = 401,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-(trifluorometil)fenilborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 44

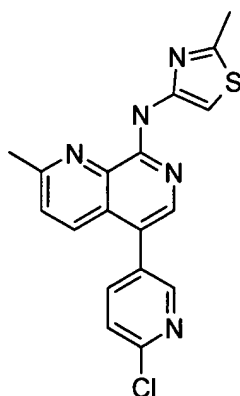
(2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 335,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 45

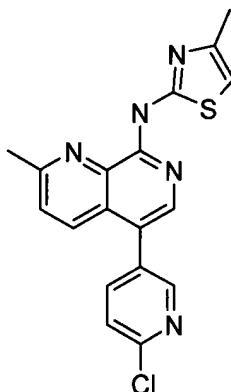
[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 368,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 2-cloro-5-piridinaborônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

5 Exemplo 46

[5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

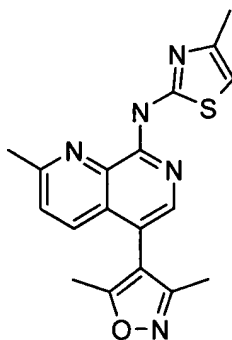


O composto do título, MS: $m/e = 368,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 2-cloro-5-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

10

Exemplo 47

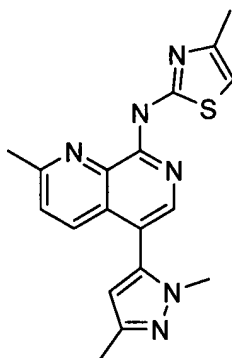
[5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 352,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 48

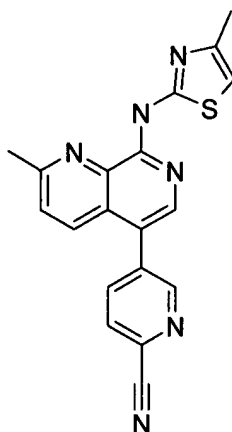
[5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 351,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-borônico (Exemplo J) e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 49

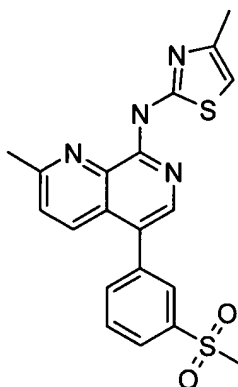
5-[2-Metil-8-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-[1,7]naftiridin-5-il]-piridina-2-carbonitrila



O composto do título, MS: $m/e = 359,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), pinacol éster de ácido 2-cianopiridina-5-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 50

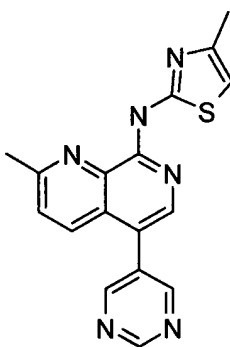
[5-(3-Metanossulfonil-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 411,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido (3-metilsulfonilfenil)borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 51

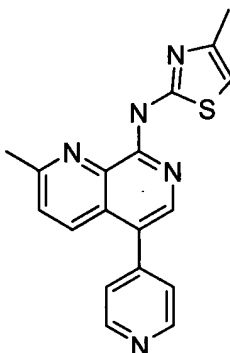
(2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 335,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 52

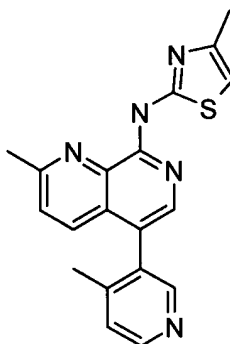
(2-Metil-5-piridin-4-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 4-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

10 Exemplo 53

[2-Metil-5-(4-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

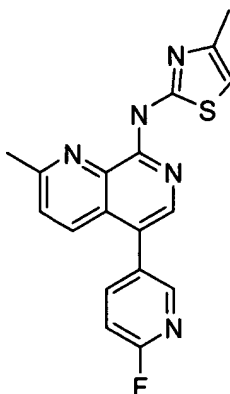


O composto do título, MS: $m/e = 348,1$ ($M + H^+$), foi preparado

de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 4-metilpiridina-3-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 54

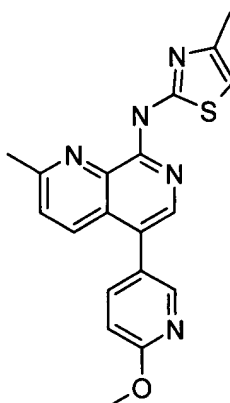
- 5 [5-(6-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 352,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 2-fluoropiridina-5-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

- 10 Exemplo 55

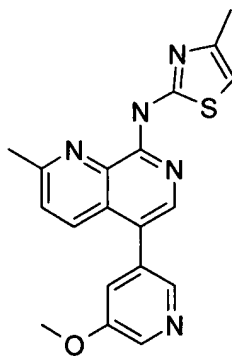
[5-(6-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 364,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 2-metoxipiridina-5-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 56

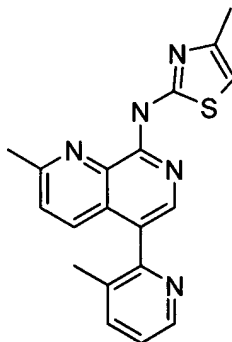
[5-(5-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 364,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), pinacol éster de ácido 3-metóxi-5-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 57

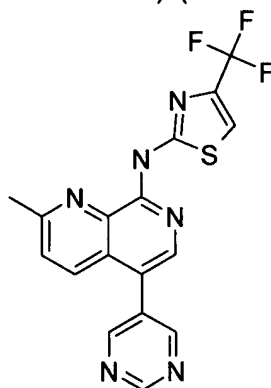
[2-Metil-5-(3-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-metilpiridina-2-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 58

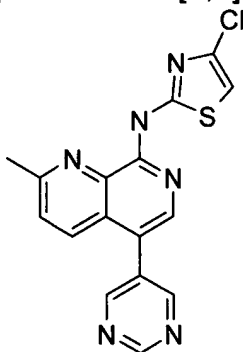
(2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 389,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol.

5 Exemplo 59

(4-Cloro-tiazol-2-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

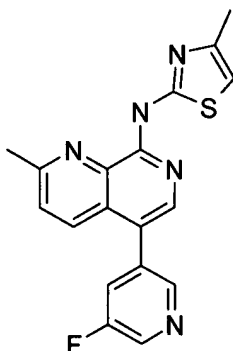


O composto do título, MS: $m/e = 354,9$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 2-amino-4-clorotiazol (Exemplo K).

10

Exemplo 60

[5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

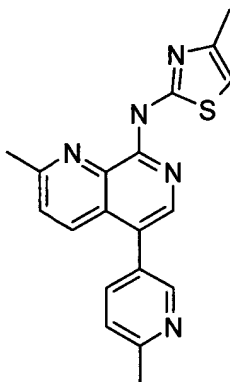


O composto do título, MS: $m/e = 352,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-flúor-5-piridinaborônico e 2-amino-4-metiltiazol.

15

Exemplo 61

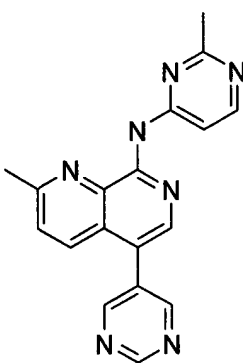
[2-Metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo 1), hidrato de ácido 2-metilpiridina-5-borônico e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 62

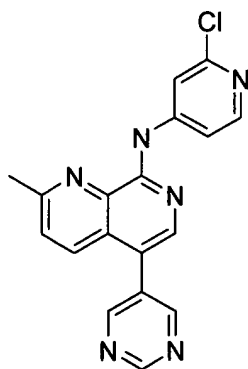
(2-Metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 330,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo 1), ácido 5-pirimidinaborônico e 4-amino-2-metilpirimidina.

10 Exemplo 63

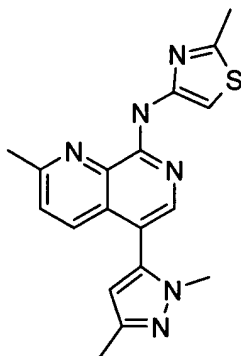
(2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 349,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 4-amino-2-cloropiridina.

5 Exemplo 64

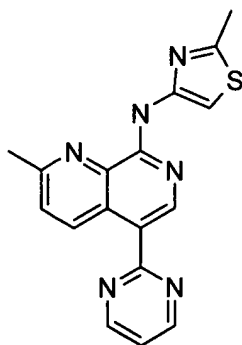
[5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 351,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-borônico (Exemplo J) e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 65

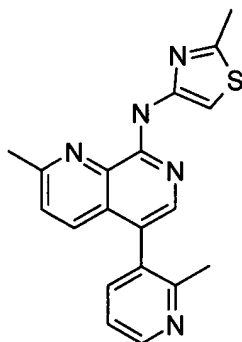
(2-Metil-5-pirimidin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 335,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 2-bromopirimidina e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

5 Exemplo 66

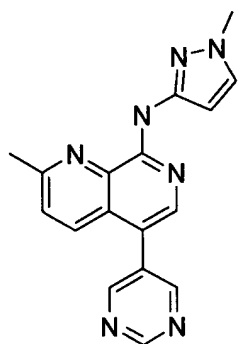
[2-Metil-5-(2-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 3-bromo-2-metilpiridina e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 67

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

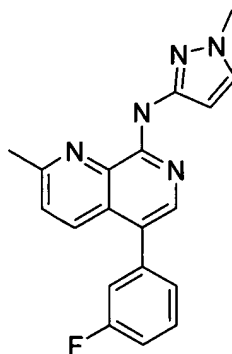


O composto do título, MS: $m/e = 318,2$ ($M + H^+$), foi preparado

de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 5-pirimidinaborônico e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina.

Exemplo 68

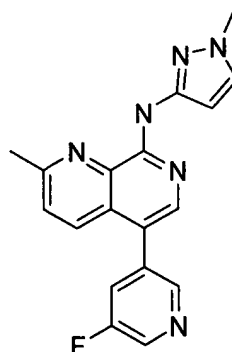
- 5 [5-(3-Flúor-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-fluorofenilborônico e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina.

- 10 Exemplo 69

[5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

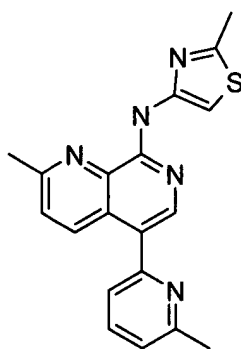


O composto do título, MS: $m/e = 335,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-fluoropiridina-5-borônico e 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina.

- 15

Exemplo 70

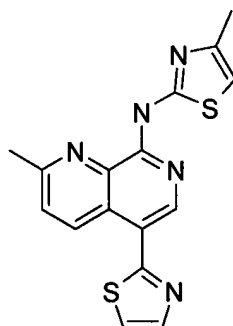
[2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 348,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 2-bromo-6-metilpiridina e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

5 Exemplo 71

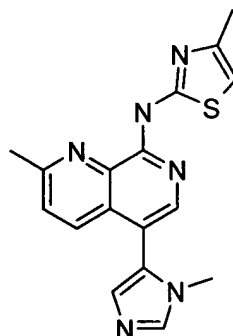
(4-Metil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-tiazol-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 340,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 2-bromotiazol e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 72

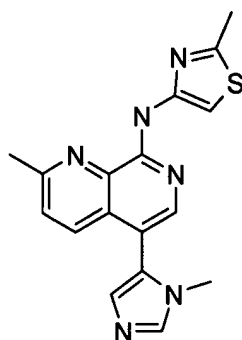
[2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 337,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Exemplo 73

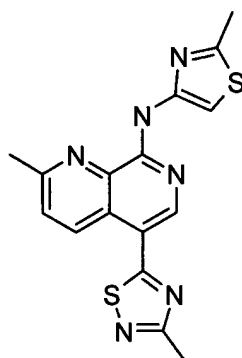
[2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 337,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 74

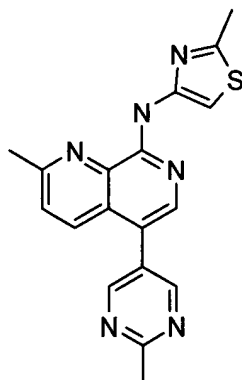
[2-Metil-5-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 355,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 5-bromo-3-metil-[1,2,4]tiadiazol (Exemplo M) e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 75

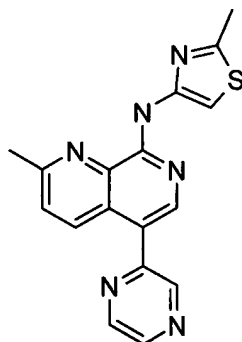
[2-Metil-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: m/e = 349,2 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 5-bromo-2-metilpirimidina e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 76

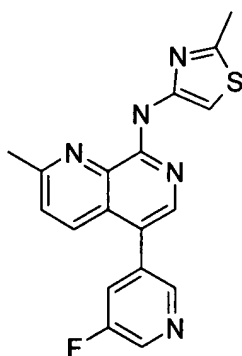
(2-Metil-5-pirazin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: m/e = 335,4 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 2-iodopirazina e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

Exemplo 77

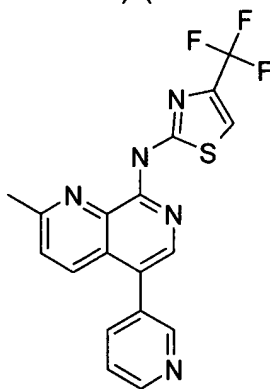
[5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 352,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-fluoropiridina-5-borônico e 4-amino-2-metiltiazol (Exemplo F).

5 Exemplo 78

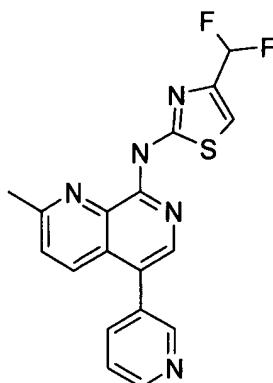
(2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 388,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 2-amino-4-(trifluorometil)tiazol.

10 Exemplo 79

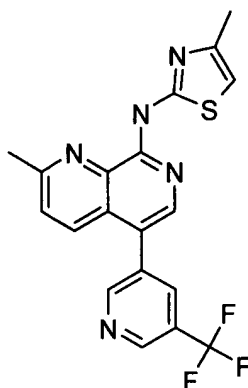
(4-Difluorometil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 370,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de 8-cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I), ácido 3-piridinaborônico e 4-amino-2-(difluorometil)tiazol (Exemplo N).

5 Exemplo 80

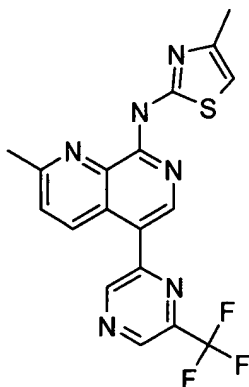
(4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: $m/e = 402,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 3-bromo-5-(trifluorometil)piridina e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 81

(4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina

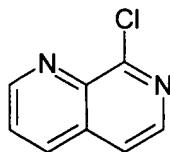


O composto do título, MS: $m/e = 403,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 15 etapa 1 e etapa 3 a partir de ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico (Exemplo L), 2-iodo-6-trifluorometil-pirazina (Exemplo O) e 2-amino-4-metiltiazol.

5 Síntese de Intermediários:

Exemplo A

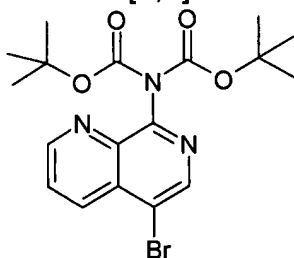
8-Cloro-[1,7]naftiridina



O composto do título pode ser preparado de acordo com a preparação descrita na WO 2002/044189.

10 Exemplo B

éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico



Etapa 1: 5-Bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina

O composto do título, MS: $m/e = 226,1$ ($M + H^+$), pode ser preparado de acordo com a literatura "Journal of Heterocyclic Chemistry" (1978), 15(5), 731-6.

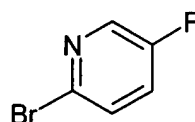
Etapa 2: éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico

5-Bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina (3,0 g, 13,4 mmols), di-terc-

- butildicarbonato (6,1 g, 28,1 mmols) e 4-(N,N-dimetilamino)piridina (80 mg, 0,67 mmol) foram dissolvidas em 100 ml de diclorometano e submetidos a refluxo durante 2 h. A mistura de reação foi esfriada e extraída com solução sat. De NaHCO_3 - e acetato de etila. O extrato orgânico foi seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano / acetato de etila 90:10 -> 1:1 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido marrom (4,3 g, 76 %), MS: $m/e = 426,1$ ($M + H^+$).

Exemplo C

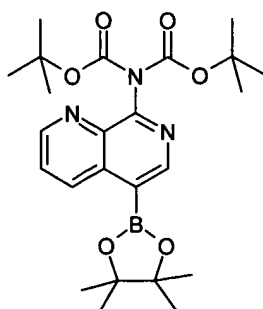
- 10 2-Bromo-5-flúor-piridina



- 2-Amino-5-fluoropiridina (6,5 g, 58 mmols) foi adicionada em porções para esfriar (0 a 5°C) ao ácido hidrobromico 48 % (28,8 ml, 296 mmols). Bromo (8,9 ml, 174 mmols) e uma solução de NaNO_2 sódio (10 g, 145 mmols) em 20 ml de água foram adicionados por gotejamento em 0 a 5°C (evolução de N_2 !). A mistura de reação foi agitada durante 1 h e extinta com NaOH conc. (32 %) (50,5 ml, 0,55 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos e extraída depois três vezes com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados apenas em 30°C e 50 KPa (500 mbar) (volátil!). O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (diclorometano/pentano 0:100 -> 50:50 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (6,7 g, 66 %).

Exemplo D

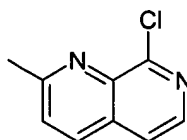
- 25 Éster terc-butilico de ácido [5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-dicarbâmico



Éster terc-butílico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (19,5 g, 46 mmols) (Exemplo B) foi dissolvido em 280 ml de dióxano. Bis(pinacolato)diborona (18,7 g, 73,5 mmols), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (1,94 g, 2,8 mmols) e acetato de potássio (13,5 g, 138 mmols) foram adicionados e a mistura agitada em 85°C durante 16 h. A mistura de reação foi evaporada, colocada em suspensão em diclorometano e purificada por cromatografia cintilante em sílica-gel (acetato de etila/heptano 5:95 -> 50:50 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (17,1 g, 79 %), MS: m/e = 472,4 (M + H⁺).

10 Exemplo E

8-Cloro-2-metil-[1,7]naftiridina



Etapa 1: 2-Metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona

O composto do título, MS: m/e = 161,3 (M + H⁺), pode ser preparado de acordo com a literatura "Chemical & Pharmaceutical Bulletin" (1985), 33(2), 626-33 a partir de 5-bromo-2-metilpiridina.

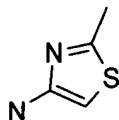
Etapa 2: 8-Cloro-2-metil-[1,7]naftiridina

Uma suspensão de 2-Metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona (820 mg, 5,12 mmols) e oxicloreto de fósforo (7 ml, 76,8 mmols) foi agitada em 90°C durante 4 horas. A mistura de reação foi evaporada para secar, despejada em gelo e ajustada alcalina com amônia aquosa. Uma solução vermelha resultou. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (três vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas por Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (acetato de etila/heptano 0:100 -> 20:80 gradiente). O

composto desejado foi obtido como um sólido branco (810 mg, 89 %), MS: $m/e = (M + H^+)$.

Exemplo F

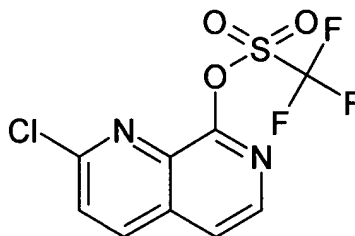
4-Amino-2-metiltiazol



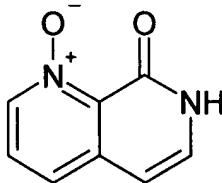
- 5 O composto do título pode ser preparado de acordo com a preparação descrita na patente EP 321115.

Exemplo G

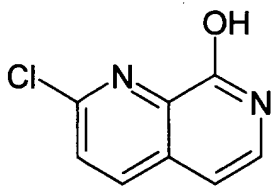
Éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ílico de ácido trifluor-metanossulfônico



Etapa 1: 1-Óxi-7H-[1,7]naftiridin-8-ona



- 10 A uma mistura de 7H-[1,7]naftiridin-8-ona (2,3 g, 16 mmols) (a preparação de 7H-[1,7]naftiridin-8-ona é descrita em Chem. Pharm. Bull. 1985, 33 (2), 626) em 100 ml de clorofórmio foi adicionado ácido 3-cloroperbenzoico (4,3 g, 70 %, 17 mmols). Após agitação durante 70 h em temperatura ambiente a mistura foi dissolvida mediante a adição de metanol.
- 15 Sílica-gel modificada por aminopropila foi adicionada e a mistura foi concentrada para secar. O resíduo foi transferido para uma coluna de sílica-gel modificada por aminopropila. Eluição com diclorometano/metanol forneceu o composto do título (2,4 g, 94 %) como um sólido amarelo, MS m/e (%) = 163 ($M + H^+$, 100).
- 20 Etapa 2: 2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-ol



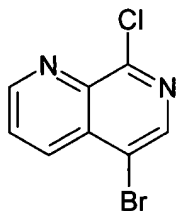
A uma suspensão de 1-óxi-7H-[1,7]naftiridin-8-ona (1,1 g, 6,9 mmols) em 45 ml de N,N-dimetilformamida seca foi adicionado por gotejamento cloreto de oxalila (0,77 ml, 9,0 mmols) a 0°C. Após a adição concluída, a mistura foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 30 min. Metanol foi adicionado para extinguir cloreto de oxalila em excesso, e a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi redissolvido em metanol e tratado com sílica-gel modificada com aminopropila. Após evaporação do solvente o resíduo foi transferido para uma coluna de sílica-gel modificada por aminopropila. Eluição com diclorometano/metanol forneceu o composto do título (0,72 g, 57 %) como um sólido branco, MS m/e (%) = 181 (M + H⁺, 100).

Etapa 3: Éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ílico de ácido trifluor-metanossulfônico

A uma solução de 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ol (0,89 g, 4,9 mmols) em 30 ml de piridina foi adicionado anidrido trifluorometanossulfônico (1,06 ml, 6,41 mmols) em -10°C. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 1 h a piridina foi removida por destilação Kugelrohrdistillation. Cromatografia cintilante forneceu o composto do título (0,99 g, 64 %) como um óleo marrom-claro, MS m/e (%): 313 (M + H⁺, 100).

Exemplo H

20 5-Bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina



Etapa 1: 5-Bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina

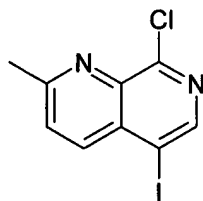
O composto do título, MS: m/e = 226,1 (M + H⁺), pode ser preparado de acordo com a literatura "Journal of Heterocyclic Chemistry" (1978), 15(5), 731-6.

25 Etapa 2: 5-Bromo-8-cloro-[1,7]naftiridina

5-Bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina (3,0 g, 13,4 mmols) foi colocada em suspensão em 10 ml de água e 17,4 ml de ácido clorídrico concentrado (25 %) e esfriada para 0°C. Uma solução de NaNO₂ (7,4 g, 107,2 mmols) em 5 ml de água foi adicionada por gotejamento (evolução de N₂!) e agitada durante 1 hora a 0°C. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (três vezes). As camadas orgânicas foram secas por Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (acetato de etila/heptano 10:90 ->100:0 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (1,02 g, 31 %), MS: m/e = 245,2 (M + H⁺).

10 Exemplo I

8-Cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina



Etapas 1: 2-Metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona

O composto do título, MS: m/e = 161,3 (M + H⁺), pode ser preparado de acordo com a literatura "Chemical & Pharmaceutical Bullentin" (1985), 33(2), 626-33 a partir de 5-bromo-2-metilpiridina.

Etapas 2: 5-Iodo-2-metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona

2-Metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona (10,0 g, 62,4 mmols) foi colocada em suspensão em 300 ml de acetonitrila e N-iodosuccinimida (16,9 g, 74,9 mmols) foi adicionada. A suspensão foi agitada durante 3 horas em refluxo. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com acetonitrila e seco durante 30 minutos em 50°C e <2,0 KPa (20 mbar), para obter o composto desejado como um sólido marrom (14,3 g, 80 %), MS: m/e = 287,0 (M + H⁺).

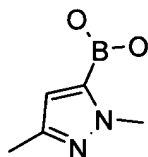
Etapas 3: 8-Cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina

5-Iodo-2-metil-7H-[1,7]naftiridin-8-ona (14,2 g, 49,8 mmols) foi colocada em suspensão em oxiclreto de fósforo (68 ml, 750 mmols) e agitada durante 5 horas a 90°C. A mistura de reação foi esfriada para a temperatura ambiente e evaporada para secura. O resíduo foi absorvido em diclo-

rometano e extraído cuidadosamente com solução saturada de NaHCO_3 . A camada aquosa foi lavada duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram secas por MgSO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (acetato de etila/heptano 10:90 $\rightarrow$ 100:0 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido vermelho-claro (4,8 g, 32 %), MS: $m/e = 305,0$ ($M + H^+$).

Exemplo J

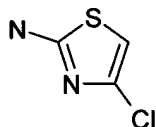
Ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-borônico



O composto do título pode ser preparado de acordo com a preparação descrita na literatura "Journal of Heterocyclic Chemistry" (2004), 41(6), 931-939.

Exemplo K

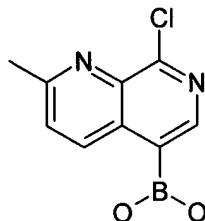
4-Cloro-tiazol-2-ilamina



5-cloro-2-tiazolecarbamato de 2-cloroetil (400 mg, 1,66 mmol), cloreto de amônio (2,0 g, 37,3 mmols), Vitamina B12 (34 mg, 0,017 mmol) e pó de zinco (ativado por HCl a 0,1N) (330 mg, 5,0 mmols) foram agitados durante 16 horas na temperatura ambiente em 10 ml de etanol e 10 ml de água. A mistura de reação foi filtrada e extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas por Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (56 mg, 25 %).

Exemplo L

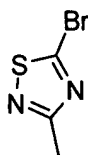
Ácido 8-cloro-2-metil-[1,7]naftiridina-5-borônico



8-Cloro-5-iodo-2-metil-[1,7]naftiridina (Exemplo I) (2,5 g, 8,2 mmols) e tri-isopropilborato (1,9 ml, 8,2 mmols) foram dissolvidos em 80 ml de THF e esfriados para -75°C. n-Butil-lítio (1,6M em hexano) (5,1 ml, 8,2 mmols) foi adicionado por gotejamento em -70°C. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora em -75°C e durante 1 hora sem banho de gelo. 10 ml de solução de HCl a 2N foram adicionados e extraídos três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secas por Na₂SO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi cristalizado em acetonitrila para obter o composto desejado como um sólido vermelho (1,05 g, 58 %), MS: m/e = 221,3 (M - H⁺).

Exemplo M

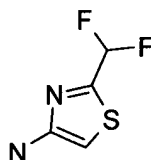
5-Bromo-3-metil-[1,2,4]tiadiazol



O composto do título pode ser preparado de acordo com o método geral do exemplo C a partir de 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina.

Exemplo N

4-Amino-2-(difluorometil)tiazol



Etapa 1: éster etílico de ácido 2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-tiazol-4-carboxílico

O composto do título, MS: m/e = 373,2 (M + H⁺), pode ser preparado de acordo com o método geral do exemplo B, etapa 2 a partir de 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etila.

Etapa 2: éster terc-butílico de ácido (4-hidroximetil-tiazol-2-il)-carbâmico

Éster etílico de ácido 2-(di-terc-butoxicarbonil)amino-tiazol-4-carboxílico (8,0 g, 21,5 mmols) foi dissolvido em 160 ml de THF e esfriado para -15°C. Hidreto de lítio-alumínio (1M em THF) (23,5 ml, 23,6 mmols) foi adicionado por gotejamento e a mistura foi agitada durante 1 hora em -15°C.

Água foi adicionada e a mistura foi extraída com solução de potássio D-tartrato em água e três vezes acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas por Na_2SO_4 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (acetato de etila/heptano 5:95 $\rightarrow$ 50:50 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (3,2 g, 77 %), MS: $m/e = 231,2$ ($M + H^+$).

Etapas 3: éster terc-butilico de ácido (4-formil-tiazol-2-il)-carbâmico

Éster terc-butilico de ácido (4-hidroximetil-tiazol-2-il)-carbâmico (1,62 g, 6,95 mmols) foi dissolvido em 30 ml de diclorometano. Óxido de manganês (IV) (3,65 g, 41,7 mmols) foi adicionado e a mistura de reação agitada em refluxo durante 2 h. A suspensão foi filtrada através de uma velocidade *dicalite* acrescido de tampão e lavada com diclorometano. Os solventes foram evaporados e o composto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (1,25 g, 78 %), MS: $m/e = 229,2$ ($M + H^+$).

Etapas 4: éster terc-butilico de ácido (2-difluorometil-tiazol-4-il)-carbâmico

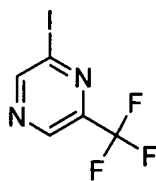
A uma solução de 1,25 g (5,5 mmols) de éster terc-butilico de ácido (4-formil-tiazol-2-il)-carbâmico em 30 ml de cloreto de metileno seco foram adicionados 2,15 ml (16,4 mmols) de trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi extinta com solução sat. De NaHCO_3 e extraída com água e cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano / acetato de etila 4:1). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (810 mg, 59 %), MS: $m/e = 251,2$ ($M + H^+$).

Etapas 5: 4-Amino-2-(difluorometil)tiazol

O composto do título, MS: $m/e = 151,1$ ($M + H^+$), pode ser preparado de acordo com o método geral do exemplo 6, etapa 2 a partir de éster terc-butilico de ácido (2-difluorometil-tiazol-4-il)-carbâmico.

Exemplo O

2-Iodo-6-trifluorometil-pirazina



O composto do título pode ser preparado de acordo com a preparação descrita na patente US 5384408.

Preparação das Composições Farmacêuticas:

Exemplo I

- 5 Tabletes da seguinte composição são produzidos em uma maneira convencional:

		<u>mg/Comprimid</u>
	<u>o</u>	
	Ingrediente ativo	100
10	Lactose em Pó	95
	Amido de milho branco	35
	Polivinilpirrolidona	8
	carboximetilamido de sódio	10
	Estearato de magnésio	2
15	Peso do comprimido	<u>250</u>

Exemplo II

Tabletes da seguinte composição são produzidos em uma maneira convencional:

		<u>mg/Comprimid</u>
20	<u>o</u>	
	Ingrediente activa	200
	Lactose em pó	100
	Amido de milho branco	64
	Polivinilpirrolidona	12
25	carboximetilamido de sódio	20
	Estearato de magnésio	4
	Peso do comprimido	<u>400</u>

Exemplo III

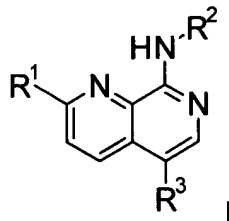
Cápsulas da seguinte composição são produzidas:

	<u>mg/Cápsula</u>
Ingrediente ativo	50
Lactose cristalina	60
Celulose microcristalina	34
5 Talco	5
Estearato de magnésio	1
Peso da cápsula cheia	<u>150</u>

- 10 O ingrediente ativo tendo um tamanho de partícula adequado, a lactose cristalina e a celulose microcristalina são homogeneamente misturados um com o outro, peneirados e depois disso talco e estearato de magnésio são misturados. A mistura final é suprida em cápsulas de gelatina sólidas de tamanho adequado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula geral

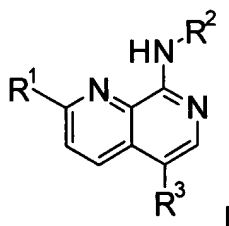


em que

- 5 R^1 é hidrogênio, halogênio, ciano, alcóxi inferior, alquila inferior ou alquila inferior substituída por halogênio, cicloalquila, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-alquila inferior}$, $-\text{C(O)R'}$ para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR_2 ;
 R é hidrogênio ou alquila inferior;
 R^2 é arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;
- 10 R^3 é hidrogênio, OR , NR_2 , alquila inferior, cicloalquila, arila, heterocicloalquila, heteroarila de 5 ou 6 membros, C(O)NR_2 , alquila inferior substituída por halogênio, ou $-\text{C(O)R'}$ para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR_2 ;
em que os grupos de arila, cicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila de 5 ou 6 membros para R^2 e R^3 podem ser não-substituídos ou substituídos por
- 15 halogênio, ciano, alquila inferior opcionalmente substituída por um ou mais halogênio(s), alcóxi inferior, $\text{S(O)}_2\text{-alquila}$, S(O)-alquila , $-\text{C(O)R'}$ para R' sendo alquila inferior, alcóxi inferior ou NR_2 ;
 n é 0, 1 ou 2;

assim como sais farmaceuticamente aceitáveis deste.

- 20 2. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que



R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

R^2 é arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;

R^3 é hidrogênio, arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros;

em que os grupos de arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros para R^2 e R^3 podem ser não-substituídos ou substituídos por halogênio, alquila inferior opcionalmente substituída por um ou mais halogênio(s), alcóxi inferior, $-C(O)O$ -alquila inferior ou ciano.

5 3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio e R^2 é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros.

 4. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que os compostos são

10 (6-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina,
 (4-metil-tiazol-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (5-Cloro-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 15 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina,
 (2-Metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Cloro-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 20 (2-Metóxi-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina, e
 (2-Etil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.

 5. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio e R^2 é arila substituída.

 6. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 5, ca-
 25 racterizado pelo fato de que o composto é
 (3-cloro-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il-amina, ou
 (3-Cloro-fenil)-(2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-amina.

 7. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^2 são ambos heteroarila substituída de 5
 30 ou 6 membros.

 8. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que os compostos são

- (6-metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (5-metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
- 5 (2-cloro-piridin-4-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (5-flúor-piridin-2-il)-[5-(5-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 (2-cloro-piridin-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
- 10 (5-flúor-piridin-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-tiazol-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
- 15 (2-Metil-tiazol-4-il)-(5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (5-Flúor-piridin-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
- 20 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [5-(6-Cloro-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
- 25 [5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 5-[2-Metil-8-(4-metil-tiazol-2-ilamino)-[1,7]naftiridin-5-il]-piridina-2-carbonitrila,
 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-4-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
- 30 [2-Metil-5-(4-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(6-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [5-(6-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,

- [5-(5-Metóxi-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,
 (4-Cloro-tiazol-2-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
- 5 [5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 [2-Metil-5-(6-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (2-Metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (2-Cloro-piridin-4-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 [5-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-
- 10 amina,
 (2-Metil-5-pirimidin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [2-Metil-5-(2-metil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (1-Metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-5-pirimidin-5-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 [5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-
- 15 amina,
 [2-Metil-5-(6-metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-tiazol-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-
- 20 amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-
- amina,
 [2-Metil-5-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-
- amina,
 [2-Metil-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
- 25 (2-Metil-5-pirazin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 [5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,
 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,
 (4-Difluorometil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-
- 30 amina, e
 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-
- amina.

9. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros e R^2 é arila substituída.

10. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o composto é
 (3-cloro-fenil)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina ou
 (3-cloro-fenil)-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina.

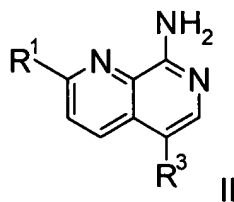
11. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^3 é arila substituída e R^2 é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros.

12. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que os compostos são:

[5-(3-Metóxi-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,
 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,
 15 [5-(3-Metanossulfonil-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-
 amina, e
 [5-(3-Flúor-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

13. Processo para a preparação de um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o processo
 20 compreende

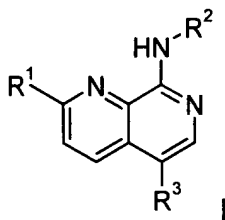
a) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



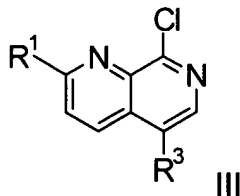
para obter um composto de fórmula



25 em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos na reivindicação 1, e se desejável,

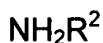
converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, ou

b) reagir um composto de fórmula

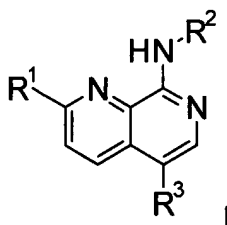


com um composto de fórmula

5



para obter um composto de fórmula



em que R¹, R² e R³ são como definidos na reivindicação 1, e se desejável, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

10

14. Fármaco, caracterizado pelo fato de contém um ou mais compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e excipientes farmaceuticamente aceitáveis para o tratamento e prevenção dos distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5.

15

15. Fármaco de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento e prevenção de distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular dor aguda ou crônica, incontinência urinária, distúrbio de refluxo gastrointestinal, dano ou falência hepática quer induzida por fármaco ou doença, obesidade ou X-Frágil ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de fármacos.

20

25

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, assim como seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo

fato de que para uso no tratamento ou prevenção de doenças.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12 assim como seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de fármacos para o tratamento e prevenção de distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de fármacos para o tratamento e prevenção de distúrbios neurológicos agudos e/ou crônicos, em particular dor aguda ou crônica, incontinência urinária, distúrbio de refluxo gastrointestinal, dano ou falência hepática quer induzida por fármaco ou doença, obesidade ou X-Frágil ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de fármacos.

19. Invenção como mais acima descrita.

[2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,

[2-Metil-5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,

5 [2-Metil-5-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,

[2-Metil-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,

(2-Metil-5-pirazin-2-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,

[5-(5-Flúor-piridin-3-il)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina,

10 (2-Metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,

(4-Difluorometil-tiazol-2-il)-(2-metil-5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina,

(4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(5-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina, e

(4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(6-trifluorometil-pirazin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-

15 amina.

Outros compostos preferidos de fórmula I são ainda aqueles em que R^3 é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros e R^2 é arila substituída, por exemplo os seguintes compostos:

(3-cloro-fenil)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina, e

20 (3-cloro-fenil)-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina.

Outros compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que R^3 é arila substituída e R^2 é heteroarila substituída de 5 ou 6 membros, por exemplo os seguintes compostos:

[5-(3-Metóxi-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina,

25 (4-Metil-tiazol-2-il)-[2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina,

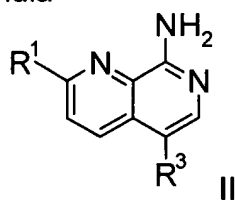
[5-(3-Metanassulfonil-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina, e

[5-(3-Flúor-fenil)-2-metil-[1,7]naftiridin-8-il]-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina.

Os compostos de fórmula I da invenção podem ser preparados
30 de acordo com os vários processos.

Em uma modalidade, o processo da invenção compreende as seguintes variantes

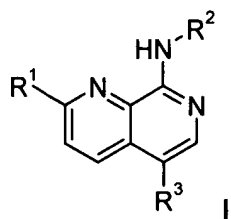
a) reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula

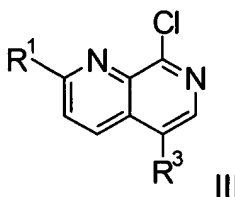


para obter um composto de fórmula



- 5 em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, e se desejável, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, ou

b) reagir um composto de fórmula

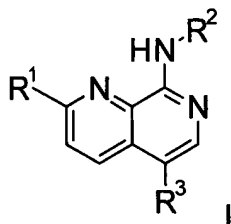


com um composto de fórmula

10



para obter um composto de fórmula

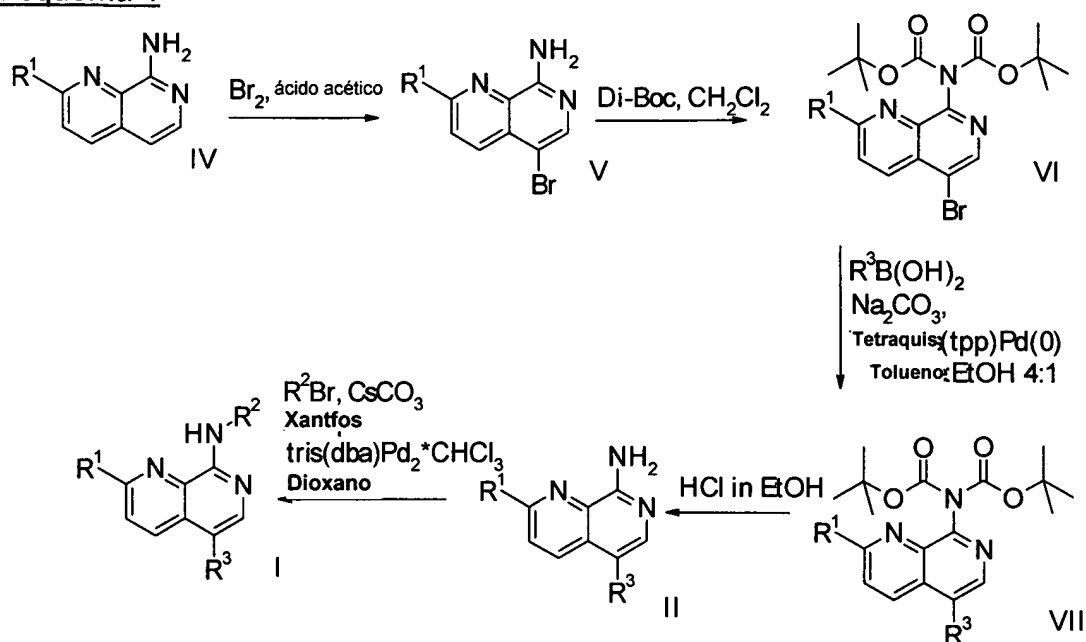


em que R^1 , R^2 e R^3 são como definidos acima, e se desejável, converter os compostos obtidos em sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, ou

15

Os vários processos da invenção são descritos com maiores detalhes nos seguintes esquemas de 1 a 3 e nos exemplos 1 a 81.

Esquema 1



em que os substituintes R¹, R² e R³ são como descritos acima.

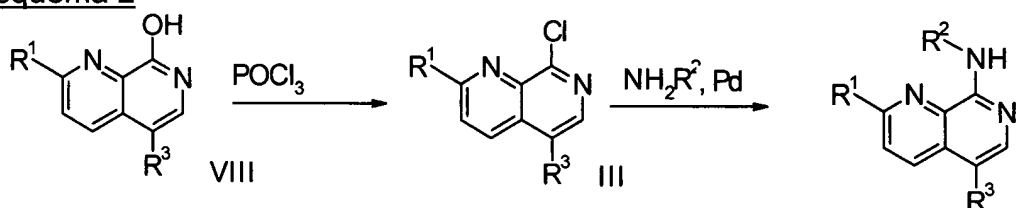
Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser preparados como se segue:

- 5 De acordo com o Esquema 1, os compostos de fórmula V podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na técnica e produtos de partida comercialmente disponíveis, por exemplo, como descrito no Journal of Heterocyclic Chemistry, 1978, 15(5), 731-6. Além disso, os compostos de fórmula V, por exemplo, 5-bromo-[1,7]naftiridin-8-ilamina, di-
- 10 terc-butildicarbonato e 4-(N,N-dimetilamino)piridina são N-protegidos, por exemplo, com um grupo di-Boc, por exemplo, mediante a dissolução em diclorometano e refluxo durante cerca de 2 h para obter um composto de fórmula VI. Depois Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) é dissolvido em tolueno. Um composto de fórmula VI, por exemplo, éster terc-butílico de ácido 5-
- 15 bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico, um composto de fórmula R³B(OH)₂, por exemplo, ácido 3-piridinaborônico, carbonato de sódio e etanol são adicionados e a mistura agitada em 80 °C durante cerca de 16 h para obter um composto de fórmula VII. Além disso, o composto VII, por exemplo, éster terc-butílico de ácido 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico é N-
- 20 desprotegido, por exemplo, mediante a sua dissolução em acetato de etila e mediante a adição de HCl em etanol. A mistura de reação é agitada durante

cerca de 2 h à temperatura ambiente para obter um composto de fórmula II.

O composto desejado de fórmula I pode ser preparado como se segue: o composto de fórmula II e um composto de fórmula R^2Br , por exemplo, 2-bromo-6-metilpiridina são dissolvidos em dioxano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cézio e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 h em 130 °C para obter um composto de fórmula I, em que os substituintes R^1 , R^2 e R^3 são como descritos acima...

Esquema 2

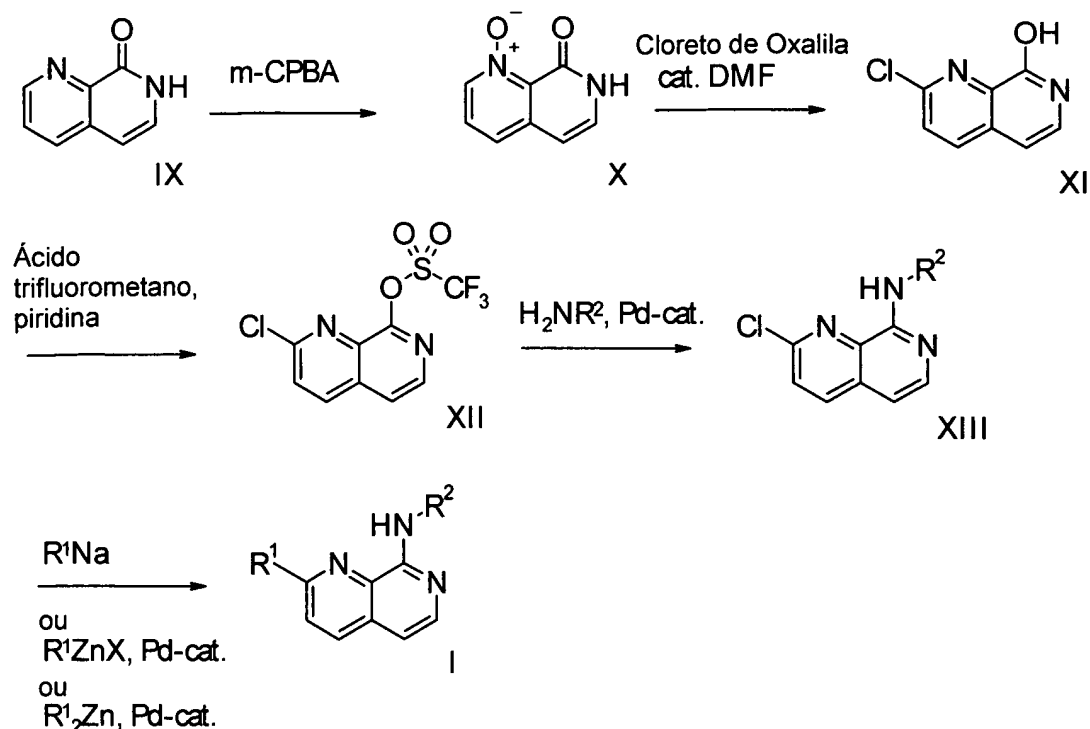


em que os substituintes R^1 , R^2 e R^3 são como descritos acima.

Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser preparados como se segue:

De acordo com Esquema 2, os compostos de fórmula III podem ser preparados como se segue: o composto de fórmula VIII foi colocado em suspensão em oxiclreto de fósforo e agitado durante cerca de 5 horas em cerca de 90°C para obter um composto de fórmula III. O composto desejado de fórmula I pode ser preparado como se segue: o composto de fórmula III e um composto de fórmula R^2NH_2 , por exemplo, 2-amino-4-metiltiazol são dissolvidos em dioxano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cézio e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 h em cerca de 130°C para obter um composto de fórmula I.

Esquema 3



em que os substituintes R^1 e R^2 são como descritos acima.

Com maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser preparados como se segue:

- 5 De acordo com Esquema 3, o composto de fórmula X, 1-óxi-7H-[1,7]naftiridin-8-ona pode ser preparado como se segue: o composto de fórmula IX, 7H-[1,7]naftiridin-8-ona foi agitado durante cerca de 70 horas à temperatura ambiente em clorofórmio com ácido 3-cloroperbenzoico para obter o composto de fórmula X. A uma suspensão de 1-óxi-7H-[1,7]naftiridin-
- 10 8-ona em N,N-dimetilformamida seca foi adicionado por gotejamento cloreto de oxalila em 0°C. Após a adição concluída, a mistura foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 30 minutos para obter o composto de fórmula XI, 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ol. A uma solução de 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ol em piridina foi adicionado anidrido trifluorometanossulfônico em cerca de -10°C. A mistura de reação foi deixada se aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante cerca de 1 hora para obter o composto de fórmula XII, éster 2-cloro-[1,7]naftiridin-8-ílico de ácido trifluorometanossulfônico. Além disso, o composto de fórmula XII e um composto de
- 15 fórmula R^2NH_2 , por exemplo, 2-amino-4-metiltiazol são dissolvidos em dio-

xano seco. 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cézio e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio são adicionados e a mistura de reação é agitada durante cerca de 20 h em cerca de 130°C para obter um composto de fórmula XIII. O composto desejado de fórmula I

5 pode ser preparado como se segue: a um composto de fórmula XIII em tetra-hidrofurano seco foram adicionados tetraquis(trifenilfosfina)paládio e uma solução de cerca de dietilzinco a 1,0 M em n-hexano. A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante cerca de 1 hora para obter um composto de fórmula I.

10 Os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I podem ser fabricados facilmente de acordo com os métodos conhecidos *per se* e levando em consideração a natureza do composto a ser convertido em um sal. Os ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fórmico ou

15 ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e semelhantes são adequados para a formação de sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos básicos de fórmula I. Os compostos que contêm os metais alcalinos ou metais terrosos alcalinos, por e-

20 xemplo, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou similar, aminas básicas ou aminoácidos básicos são adequados para a formação de sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos ácidos.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são, como já mencionado acima, antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico e podem ser usados para o tratamento ou prevenção

25 dos distúrbios mediados pelo receptor de mGluR5, tais como dor aguda ou crônica, incontinência urinária, dano ou falência hepática quer induzida por fármaco ou doença, obesidade ou X-Frágil ou autismo, processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença

30 de Alzheimer, demência senil, doença de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia e ansiedade, depressão e dependência de fármacos.

Referências:

"European Journal of Pharmacology (2004), 497(1), 25-27".

"Journal of Hepatology (2003), 38(2), 179-187".

"Hepatology (Philadelphia) (2000), 31(3), 649-655".

- 5 Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são especialmente úteis como analgésicos. Os tipos tratáveis de dor incluem dor inflamatória tal como artrite e doença reumatoide, vasculite, dor neuropática tal como neuragia trigeminal ou herpética, dor de neuropatia diabética, causalgia, hiperalgesia, dor crônica severa, dor pós-operativa e
- 10 dor associada com várias condições como câncer, angina, cólica renal ou biliar, menstruação, enxaqueca e gota.

A atividade farmacológica dos compostos foi testada usando o seguinte método:

- Para experiências de ligação, o cDNA que codifica o receptor de
- 15 mGlu5a humano foi transitoriamente transfectado em células EBNA usando um procedimento descrito por Schlaeger and Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Os homogenatos da membrana celular foram armazenados em -80°C até o dia do ensaio onde após eles serem descongelados e colocados novamente em suspensão em Tris-HCl a 15 mM, NaCl a 120 mM, KCl
- 20 a 100 mM, CaCl₂ a 25 mM, MgCl₂ a 25 mM tamponante de ligação em pH 7,4 para uma concentração de ensaio final de 20 µg proteína/poços.

- Os isotérmicos de saturação foram determinados mediante a adição de doze concentrações [³H]MPEP (0,04-100 nM) nestas membranas (em um volume total de 200 µl) durante 1 h a 4°C. As experiências de competição foram executadas com uma concentração fixa de [³H]MPEP (2nM) e
- 25 valores de IC₅₀ dos compostos de teste avaliados usando 11 concentrações (0,3-10.000nM). As incubações foram executadas durante 1 h em 4°C.

- No final da incubação, as membranas foram filtradas em unifiltro (microplaca branca de 96 poços com filtro GF/C ligado pré-incubado 1 h em
- 30 0,1% de PEI em tampão de lavagem, Packard BioScience, Meriden, CT) com uma máquina de colher Filtermate 96 (Packard BioScience) e lavadas 3 vezes com Tris-HCl a 50 mM gelado, pH 7,4 tamponante. A ligação não-

específica foi medida na presença de MPEP a 10 μM . A radioatividade no filtro foi contada (3 min) em um contador de cintilação de microplaca Packard Top-count com correção extinguindo após a adição de 45 μl de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zurich, Switzerland) e agitação durante 20 min.

5 Para os ensaios funcionais, as medições $[\text{Ca}^{2+}]_i$ foram executadas como descrito anteriormente por Porter *et al.* [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] sobre os receptores de mGlu 5a humanos recombinantes em células HEK-293. As células foram carregadas com corante usando Fluo 4-AM (obtenível por FLUKA, concentração final 0,2 μM). As medições $[\text{Ca}^{2+}]_i$ foram executadas usando uma leitora de placa com formação de imagem fluo-rométrica (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). A avaliação do antagonista foi executada seguinte a uma pré-incubação de 5 min com os compostos de teste seguido pela adição de uma adição submáxima de agonista.

15 As curvas de inibição (antagonistas) foram ajustadas com uma equação logística de quatro parâmetros que fornece a IC_{50} , e coeficiente Hill usando o software de ajuste da curva não-linear iterativa (Xcel fit).

Para as experiências de ligação os valores K_i dos compostos testados são dados. O valor K_i é definido pela seguinte fórmula:

20
$$K_i = \text{IC}_{50} / [1 + L / K_d]$$

em que os valores de IC_{50} são aquelas concentrações dos compostos testados que causam 50 % de inibição do radioligante de competição ($[^3\text{H}]\text{MPEP}$). L é a concentração de radioligante usado na experiência de ligação e o valor K_d do radioligante é empiricamente determinado para cada batelada das membranas preparadas.

25 Os compostos da presente invenção são antagonistas do receptor de mGluR 5a. As atividades dos compostos de fórmula I como medidas no ensaio descrito acima e como apresentadas na tabela mais adiante estão na faixa de $K_i < 200 \text{ nM}$.

Exemplo	K_i (nM)	Exemplo	K_i (nM)
1	25	14	66
2	89	15	66

Exemplo	Ki (nM)	Exemplo	Ki (nM)
5	62	17	41
6	33	18	41
7	18	19	44
8	38	42	56
9	86	43	51
10	19	68	38
11	8	81	51
12	56		

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como fármacos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de tabletes, tabletes revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina sólidas e macias, emulsões ou suspensões. No entanto, a administração pode também ser efetuada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser processados com veículos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente inertes para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais e semelhantes podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para tabletes, tabletes revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina sólidas.

Os veículos adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos ou líquidos e semelhantes; dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é, no entanto, geralmente requerido no caso de cápsulas de gelatina macias. Os veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose e semelhantes. Adjuvantes, tais como álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais e semelhantes, podem ser usados para soluções aquosas de injeção de sais solúveis em água de compostos de fórmula I, mas geralmente não são necessá-

rios. Os veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos e semelhantes.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, flavorizantes, sais para variação da pressão osmótica, tamponantes, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

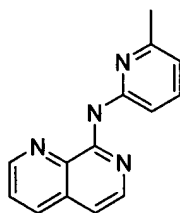
Como mencionado mais no princípio, os fármacos contendo um composto de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e um excipiente terapeuticamente inerte também são um objeto da presente invenção, assim como o é um processo para a produção de tais fármacos que compreende apresentar um ou mais compostos de fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis e, se desejável, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valiosas em uma forma de dosagem galênica juntamente com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e, naturalmente, será adaptada às necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, a dosagem eficaz para a administração oral ou parenteral está entre 0,01 a 20 mg/kg/dia, com uma dosagem de 0,1 a 10 mg/kg/dia sendo preferida para todas as indicações descritas. A dosagem diária para um ser humano adulto pesando 70 kg conseqüentemente se situa entre 0,7 a 1400 mg por dia, preferivelmente entre 7 e 700 mg por dia.

Os seguintes exemplos são fornecidos para elucidar ainda mais a invenção:

Exemplo 1

(6-Metil-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina

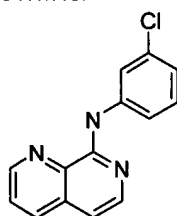


8-Cloro-[1,7]naftiridina (Exemplo A) (0,2 g, 1,2 mmol) e 2-amino-

- 6-metilpiridina (0,13 g, 1,2 mmol) foram dissolvidas em 8 ml de dioxano seco. 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (145 mg, 0,24 mmol), carbonato de cério (0,63 g, 1,95 mmol) e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio (0,13 g, 0,12 mmol) foram adicionados e a mistura
- 5 de reação foi agitada sob irradiação de micro-ondas durante 50 minutos em 150°C. A mistura de reação foi depois evaporada e purificada por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano/acetato de etila 95:5 -> 70:30 gradiente). O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (98 mg, 34 %), MS: m/e = 237,1 (M + H⁺).

10 Exemplo 2

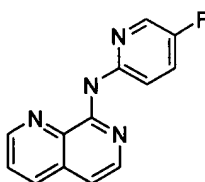
(3-Cloro-fenil)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: m/e = 256,0 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 3-cloroanilina.

15 Exemplo 3

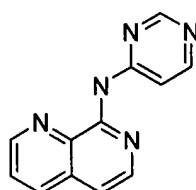
(5-Flúor-piridin-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: m/e = 241,2 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-amino-5-fluoropiridina.

20 Exemplo 4

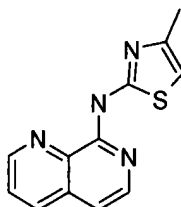
[1,7]Naftiridin-8-il-pirimidin-4-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 224,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-aminopirimidina.

Exemplo 5

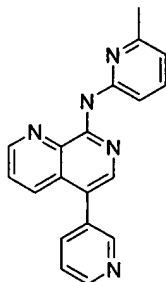
5 (4-Metil-tiazol-2-il)-[1,7]naftiridin-8-il-amina



O composto do título, MS: $m/e = 243,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 1 a partir de 8-cloro-[1,7]naftiridina e 2-amino-4-metiltiazol.

Exemplo 6

10 (6-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



Etapa 1: Éster terc-butilico de ácido (5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico

Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (570 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em 200 ml de tolueno. Éster terc-butilico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (4,2 g, 10 mmols) (Exemplo B), ácido 3-piridinaborônico (1,46 g, 11,9 mmols), 2M carbonato de sódio (29,7 ml, 59 mmols) e 50 ml de etanol foram adicionados e a mistura agitada a 80°C durante 16 h. A mistura de reação foi extraída com água e duas vezes acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano / acetato de etila 1:1 → 0:100 gradiente). O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (4,1 g, 98 %), MS: $m/e = 423,3$ ($M + H^+$).

Etapa 2: 5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina

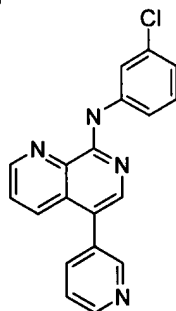
Éster terc-butilico de ácido (5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (4,1 g, 9,7 mmols) foi dissolvido em 10 ml de acetato de etila e HCl a 8M em etanol (48,5 ml, 380 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada e extraída cuidadosamente com solução de NaHCO₃ sat. e duas vezes acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O composto desejado foi obtido como um sólido amarelo (2,06 g, 96 %), MS: m/e = 223,2 (M + H⁺).

Etapa 3: (6-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina

5-Piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina (0,1 g, 0,45 mmol) e 2-bromo-6-metilpiridina (0,14 g, 0,8 mmol) foram dissolvidas em 4 ml de dioxano seco. 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (52 mg, 0,09 mmol), carbonato de cério (0,23 g, 0,72 mmol) e complexo de tri(dibenzilidenoacetona)dipaládio clorofórmio (47 mg, 0,045 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 20 h em 130°C. A mistura de reação foi depois evaporada e purificada por cromatografia cintilante em sílica-gel (heptano/acetato de etila 1:1 -> 0:100 gradiente). O produto desejado foi obtido como um sólido amarelo-claro (66 mg, 47 %), MS: m/e = 314,0 (M + H⁺).

Exemplo 7

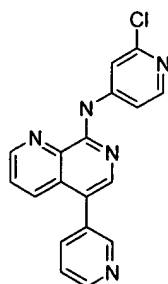
(3-Cloro-fenil)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: m/e = 333,1 (M + H⁺), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 1-cloro-3-iodobenzeno.

Exemplo 8

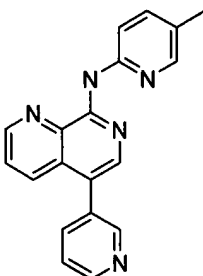
(2-Cloro-piridin-4-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 334,2$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-cloro-4-iodopiridina.

Exemplo 9

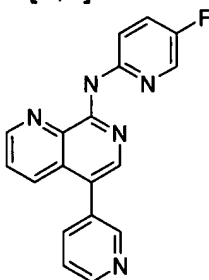
- 5 (5-Metil-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 314,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-bromo-5-metilpiridina.

Exemplo 10

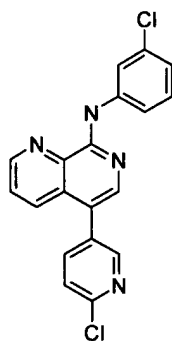
- 10 (5-Flúor-piridin-2-il)-(5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-il)-amina



O composto do título, MS: $m/e = 318,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 3 a partir de 5-piridin-3-il-[1,7]naftiridin-8-ilamina e 2-bromo-5-flúor-piridina (Exemplo C).

Exemplo 11

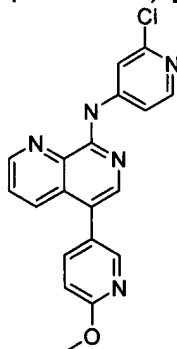
- 15 (3-Cloro-fenil)-[5-(6-cloro-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



O composto do título, MS: $m/e = 367,0$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (Exemplo B), ácido 4-cloro-3-piridinaborônico e 1-cloro-3-iodobenzeno.

5 Exemplo 12

(2-Chloro-piridin-4-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina

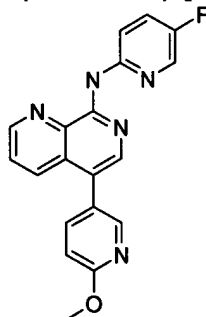


O composto do título, MS: $m/e = 364,1$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a partir de éster terc-butilico de ácido (5-bromo-[1,7]naftiridin-8-il)-dicarbâmico (Exemplo B), ácido 2-metóxi-5-piridinaborônico e 4-iodo-2-cloropiridina.

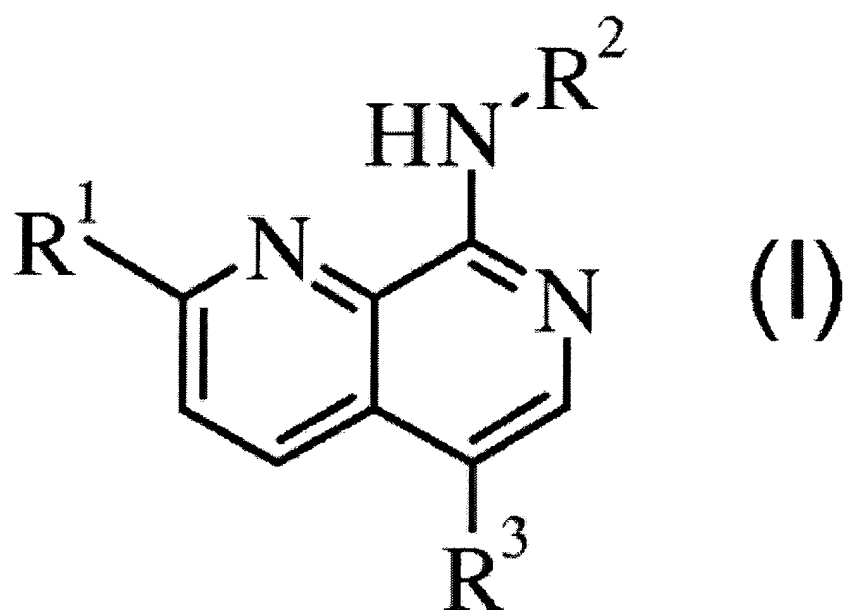
10

Exemplo 13

(5-Flúor-piridin-2-il)-[5-(6-metóxi-piridin-3-il)-[1,7]naftiridin-8-il]-amina



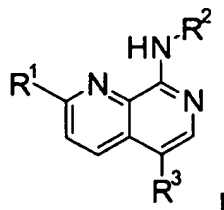
O composto do título, MS: $m/e = 348,3$ ($M + H^+$), foi preparado de acordo com o método geral do exemplo 6 etapa 1, etapa 2 e etapa 3 a



RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS, MEDICAMENTOS E USO DOS MESMOS".

5 A presente invenção refere-se aos derivados heterocíclicos da fórmula geral (I)



em que R¹, R² e R³ são como definidos na descrição e reivindicações, em que os compostos são antagonistas do receptor de glutamato metabotrópico.