

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

(21) **PI0611521-7 A2**

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 14/09/2010
(RPI 2071)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/4375

(54) Título: **INIBIDORES DE 4,6-DIAMINO-[1,7]NAFTIRIDINA-3-CARBONITRILA DE QUÍNASE TPL2 E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2005 US 60/682,044

(73) Titular(es): WYETH

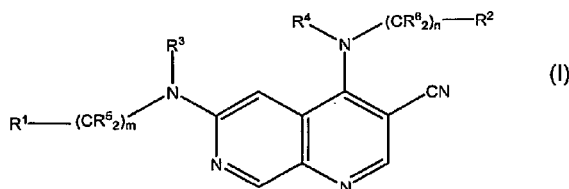
(72) Inventor(es): ARIAMALA GOPALSAMY, DENNIS WILLIAM POWELL, JENNIFER R. THOMASON, JOHN WILLIAM CUOZZO, KRISTIN MARIE JANZ, LIH-LING LIN, LORI KRIM GAVRIN, NEAL JEFFREY GREEN, NEELU KAILA, STEVE Y. TAM, YONGHAN HU

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006018996 de 17/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/124944 de 23/11/2006

(57) Resumo: INIBIDORES DE 4,6-DIAMINO-[1,7]NAFTIRIDINA-3-CARBONITRILA DE QUÍNASE TPL2 E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I); e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m e n são definidos conforme descrito aqui. A invenção também proporciona métodos de fabricação os compostos de fórmula (I) e métodos de tratamento de doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, em um mamífero compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ao mamífero.





PI0611521-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE 4,6-DIAMINO-[1,7]NAFTIRIDINA-3-CARBONITRILA DE QUÍNASE T-PL2 E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A invenção refere-se a 4,6-diamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrilas substituídos que são capazes de inibição da quinase Tpl-2 e a métodos para o preparo dos 4,6-diamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrilas substituídos. Os 4,6-diamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrilas da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide.

10 ANTECEDENTES

Quínases de proteína são uma classe de enzimas que catalisam a transferência de um grupo fosfato do ATP para um resíduo de tirosina, serina, treonina ou histidina localizado sobre um substrato de proteína, muitas das quais exercem um papel no crescimento celular normal. Quínases de

15 tirosina de proteína (PTKs) exercem um papel chave em vias de transdução de sinal que regulam a divisão e diferenciação celular. Determinadas quínases do receptor de fator do crescimento foram identificadas como marcadores para um pobre prognóstico em muitos cânceres humanos se elas são superexpressas. Veja Hickey e colaboradores. *J. Cancer*, 1994, 74:1693.

20 Similar às PTKs, quínases de serina/treonina também estão envolvidas na regulação de crescimento celular. A quinase de MEK Tpl-2 (também conhecida como Cot e MAP3K8) é uma quinase de serina/treonina que foi mostrado ser um protooncogene quando ela é clivada em seu C-término. Veja Beinke e colaboradores, *Mol. Cell Biol.*, 2003, 23:4739-4752.

25 Tpl-2 é conhecida por estar a montante na via MEK-ERK e é essencial para produção de fator- α de necrose de tumor LPS-induzida (TNF- α), conforme demonstrado pelos camundongos *knockout* para Tpl2 (Tsichlis e colaboradores. *EMBO J.*, 1996, 15, 817). Tpl-2 também é requerida para sinalização de TNF- α (isto é, a resposta celular à ligação do receptor de

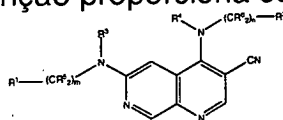
30 TNF- α). TNF- α é uma citocina pró-inflamatória que esta envolvida em inflamação em uma série de estados doentes, mais notavelmente na doença autoimune artrite reumatóide (RA). Um produto terapêutico de proteína, EN-

BREL/etanercept (sTNRR α), está atualmente disponível para pacientes com RA. Contudo, uma pequena molécula oralmente disponível que inibe síntese e/ou sinalização de TNF- α é desejável. Tpl2 não é inibida pela estaurosporina e é a única quinase humana que contém uma prolina ao invés de uma glicina conservada no loop de ligação de ATP rico em glicina. Essas características únicas da Tpl2 podem aumentar o potencial pela descoberta de um inibidor seletivo da enzima.

Até o momento, não foram descritas [1,7]naftiridinas que se ligam a e inibem quínases de proteína de serina/treonina e inibem a síntese de TNF- α e/ou sinalização que são úteis no tratamento de doenças inflamatórias. A presente invenção proporciona 4,6-diamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrilas que são inibidores da quinase de serina/treonina Tpl-2 e podem ser usados para tratar doenças inflamatórias, tal como RA. A invenção também proporciona métodos de fabricação dos 4,6-diamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrilas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de fórmula (I):

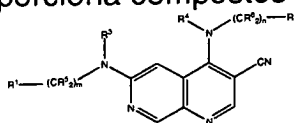


(I)

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, m e n são definidos conforme descrito aqui. A invenção também proporciona métodos de fabricação dos compostos de fórmula (I) e métodos de tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) a um mamífero que precisa do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A invenção proporciona compostos de fórmula (I):



(I)

em que:

R^1 é selecionado do grupo consistindo de C_{3-10} cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1-4 porções selecionadas do grupo consistindo de:

- 5 a) halogênio, b) CN, c) NO_2 , d) N_3 , e) OR^7 , f) NR^8R^9 , g) oxo, h) tioxo, i) $S(O)_pR^7$, j) $SO_2NR^8R^9$, k) $C(O)R^7$, l) $C(O)OR^7$, m) $C(O)NR^8R^9$, n) $Si(C_{1-6} \text{ alquila})_3$, o) C_{1-6} alquila, p) C_{2-6} alquenila, q) C_{2-6} alquinila, r) C_{1-6} alcóxi, s) C_{1-6} alquiltio, t) C_{1-6} haloalquila, u) C_{3-10} cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

- 10 em que qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{10} ;

alternativamente, R^1 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por 1-4 grupos R^{12} , C_{1-6} haloalquila, OR^7 , NR^8R^9 , $S(O)_pR^7$, $SO_2NR^8R^9$, $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^8R^9$ e

- 15 N_3 ;

R^2 é selecionado do grupo consistindo de C_{3-10} cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1-4 porções selecionadas do grupo consistindo de:

- 20 a) halogênio, b) CN, c) NO_2 , d) N_3 , e) OR^7 , f) NR^8R^9 , g) oxo, h) tioxo, i) $S(O)_pR^7$, j) $SO_2NR^8R^9$, k) $C(O)R^7$, l) $C(O)OR^7$, m) $C(O)NR^8R^9$, n) $Si(C_{1-6} \text{ alquila})_3$, o) C_{1-6} alquila, p) C_{2-6} alquenila, q) C_{2-6} alquinila, r) C_{1-6} alcóxi, s) C_{1-6} alquiltio, t) C_{1-6} haloalquila, u) C_{3-10} cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

- 25 em que qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{10} ;

alternativamente, R^2 é selecionado do grupo consistindo de halogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por 1-4 grupos R^{10} , C_{1-6} haloalquila, NR^8R^9 , OR^7 , $C(O)OR^7$, $C(O)NR^8R^9$, $S(O)_pR^7$ e N_3 ;

- 30 R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

a) H, b) $C(O)R^7$, c) $C(O)OR^7$, d) $C(O)NR^8R^9$, e) C_{1-6} alquila, f) C_{2-6} alquenila, g) C_{2-6} alquinila, h) C_{1-6} haloalquila, i) C_{3-10} cicloalquila, j) arila, k)

cicloheteroalquila de 3-10 elementos e l) heteroarila,

em que qualquer um de e) – l) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{10} ;

R^5 e R^6 , em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

a) H, b) halogênio, c) OR^7 , d) NR^8R^9 , e) C_{1-6} alquila, f) C_{2-6} alquenila, g) C_{2-6} alquinila, h) C_{1-6} haloalquila e i) arila;

alternativamente, quaisquer dois grupos R^5 e R^6 e o carbono ao qual eles estão ligados, podem formar um grupo carbonila;

R^7 , em cada ocorrência, é selecionado do grupo consistindo de:

a) H, b) $C(O)R^{11}$, c) $C(O)OR^{11}$, d) $C(O)NR^{11}R^{12}$, e) C_{1-6} alquila, f) C_{2-6} alquenila, g) C_{2-6} alquinila, h) C_{1-6} haloalquila, i) C_{3-10} cicloalquila, j) arila, k) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e l) heteroarila;

em que qualquer um de e) – l) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{13} ;

R^8 e R^9 , em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

a) H, b) OR^{11} , c) SO_2R^{11} , d) $C(O)R^{11}$, e) $C(O)OR^{11}$, f) $C(O)NR^{11}R^{12}$, g) C_{1-6} alquila, h) C_{2-6} alquenila, i) C_{2-6} alquinila, j) C_{1-6} haloalquila, k) C_{3-10} cicloalquila, l) arila, m) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e n) heteroarila;

em que qualquer um de g) – n) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{13} ;

R^{10} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

a) halogênio, b) CN, c) NO_2 , d) N_3 , e) OR^7 , f) NR^8R^9 , g) oxo, h) tioxo, i) $S(O)_pR^7$, j) $SO_2NR^8R^9$, k) $C(O)R^7$, l) $C(O)OR^7$, m) $C(O)NR^8R^9$, n) $Si(C_{1-6} \text{ alquila})_3$, o) C_{1-6} alquila, p) C_{2-6} alquenila, q) C_{2-6} alquinila, r) C_{1-6} alcóxi, s) C_{1-6} alquiltio, t) C_{1-6} haloalquila, u) C_{3-10} cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

em que qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{13} ;

R^{11} e R^{12} , em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

- a) H, b) C_{1-6} alquila, c) C_{2-6} alquenila, d) C_{2-6} alquinila, e) C_{1-6} haloalquila, f) C_{3-10} cicloalquila, g) arila, h) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e i) heteroarila,

em que qualquer um de b) – j) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{13} ;

R^{13} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

- a) halogênio, b) CN, c) NO_2 , d) N_3 , e) OH, f) $O-C_{1-6}$ alquila, g) NH_2 , h) $NH(C_{1-6} \text{ alquila})$, i) $N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, j) $NH(\text{arila})$, k) $NH(\text{cicloalquila})$, l) $NH(\text{heteroarila})$, m) $NH(\text{cicloheteroalquila})$, n) oxo, o) tioxo, p) SH, q) $S(O)_p-C_{1-6} \text{ alquila}$, r) $C(O)-C_{1-6} \text{ alquila}$, s) $C(O)OH$, t) $C(O)O-C_{1-6} \text{ alquila}$, u) $C(O)NH_2$, v) $C(O)NHC_{1-6} \text{ alquila}$, w) $C(O)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, x) $C_{1-6} \text{ alquila}$, y) $C_{2-6} \text{ alquenila}$, z) $C_{2-6} \text{ alquinila}$, aa) $C_{1-6} \text{ alcóxi}$, bb) $C_{1-6} \text{ alquiltio}$, cc) $C_{1-6} \text{ haloalquila}$, dd) $C_{3-10} \text{ cicloalquila}$, ee) arila, ff) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e gg) heteroarila,

em que qualquer C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos ou heteroarila, sozinha ou como parte de outra porção, é opcionalmente substituída por uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo de halogênio, CN, NO_2 , OH, $O-C_{1-6}$ alquila, NH_2 , $NH(C_{1-6} \text{ alquila})$, $N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $NH(\text{arila})$, $NH(\text{cicloalquila})$, $NH(\text{heteroarila})$, $NH(\text{cicloheteroalquila})$, oxo, tioxo, SH, $S(O)_p-C_{1-6} \text{ alquila}$, $C(O)-C_{1-6} \text{ alquila}$, $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6} \text{ alquila}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-6} \text{ alquila}$, $C(O)N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $C_{1-6} \text{ alquila}$, $C_{2-6} \text{ alquenila}$, $C_{2-6} \text{ alquinila}$, $C_{1-6} \text{ alcóxi}$, $C_{1-6} \text{ alquiltio}$, $C_{1-6} \text{ haloalquila}$, $C_{3-10} \text{ cicloalquila}$, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila;

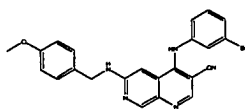
m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

n é 0 ou 1; e

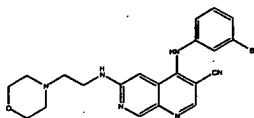
p é 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

contanto que o composto de fórmula (I) não compreenda:



4-(3-Bromo-fenilamino)-6-(4-metóxi-benzilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila, ou



- 5 4-(3-Bromo-fenilamino)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila.

Em determinadas modalidades, R^1 é uma heteroarila de 5 ou 6 elementos, tal como imidazola ou piridina (por exemplo, piridin-3-ila). Em outras modalidades, R^1 é uma cicloheteroalquila de 5 ou 6 elementos, tal como piperidina ou morfolina. Alternativamente, R^1 pode ser fenila opcionalmente substituída, por exemplo, por OR^7 (por exemplo, OCH_3) ou $S(O)_pR^7$ (por exemplo, SO_2CH_3).

10

Em algumas modalidades, m é 1 ou 2.

R^2 pode ser fenila opcionalmente substituída por 1-2 halogênios, por exemplo, 3-cloro-4-florofenila. Alternativamente, a fenila pode ser substituída por benzila, S-fenila ou O-fenila. Em outras modalidades, R^2 é cicloalquila, tal como ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptila.

15

Em algumas modalidades, n é 0.

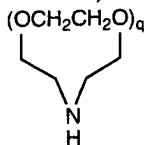
R^3 pode ser, por exemplo, H ou C_{1-6} alquila.

Exemplos de R^4 incluem H e C_{1-6} alquila.

20

Em algumas modalidades, quando m é 2, 3 ou 4 e R^1 é morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazola, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola, tiazola, tiazolidina, tetrazola, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano ou:

25



em que q é 1-4,

então, R^2 não é piridina, pirimidina, fenila, arila bicíclica ou heteroarila bicíclica substituída por 1-3 grupos selecionados do grupo consistindo

de:

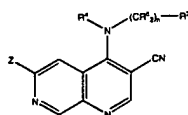
- a) halogênio, b) CN, c) NO₂, d) OR⁷, e) NR⁸R⁹, f) SO₂NR⁸R⁹,
 g) C(O)R⁷, h) C(O)OR⁷, i) C₁₋₆ alquila, j) C₂₋₆ alquenila, k) C₂₋₆ alquinila, l) C₁₋₆
 alcóxi, m) C₁₋₆ alquiltio, n) C₁ haloalquila, o) -NR¹⁴(CH₂)_r-X, p) -(CH₂)_rNR¹⁴-X,
 5 q) -O(CH₂)_r-X, r) -(CH₂)_rO-X, s) -S(CH₂)_r-X, t) -(CH₂)_rS-X e u) -(CH₂)_r-X, em
 que:

R¹⁴ é H, C₁₋₆ alquila ou C(O)-C₁₋₆ alquila;

X é fenila ou um anel de heteroarila de 5-6 elementos; e

r é 0-3.

- 10 A invenção também inclui intermediários dos compostos descritos aqui tendo a fórmula (II):



(II)

- em que Z é halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por 1-4 grupos
 15 R¹⁰, C₁₋₆ haloalquila, OR⁷, NR⁸R⁹, S(O)_pR⁷, SO₂NR⁸R⁹, C(O)R⁷, C(O)OR⁷,
 C(O)NR⁸R⁹ ou N₃ e R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n e p são definidos conforme
 descrito acima.

- Também proporcionados de acordo com a presente invenção
 são sais e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, dos compostos di-
 20 vulgados aqui.

- Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento
 de condições doentes mediadas pela Tpl-2, tal como artrite reumatóide
 (RA), RA juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante e osteoartrite e
 para o alívio de sintomas dos mesmos. Conseqüentemente, a presente in-
 25 venção ainda proporciona métodos de tratamento dessas doenças e distúr-
 bios usando os compostos descritos aqui. Em algumas modalidades, os mé-
 todos incluem identificação de um mamífero tendo uma doença ou distúrbio
 mediado pela Tpl-2 e fornecimento, ao mamífero, de uma quantidade eficaz
 de um composto conforme descrito aqui.

- 30 Em outras modalidades, os métodos são proporcionados para
 alívio de um sintoma de uma doença ou distúrbio mediado pela Tpl-2. Em

algumas modalidades, os métodos incluem identificação de um mamífero tendo um sintoma de uma doença ou distúrbio mediado pela Tpl-2 e fornecimento, ao mamífero, de uma quantidade de um composto conforme descrito aqui eficaz para aliviar (isto é, diminuir a gravidade de) o sintoma.

5 Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) tendo uma porção ácida podem ser formados a partir de bases orgânicas e inorgânicas. Sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio; ou sais com amônia ou uma amina orgânica, 10 tal como morfina, tiomorfina, piperidina, pirrolidina, a mono-, di- ou tri-alkilamina inferior, por exemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina ou uma mono-, di- ou trihidróxi alkilamina inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Sais internos podem, além disso, ser formados. Similarmente, quando um composto da presente inven- 15 ção contém uma porção básica, sais podem ser formados a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos. Por exemplo, sais podem ser formados a partir de ácido acético, propiônico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, hidrobromico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metano-sulfônico, naftaleno-sulfônico, benzeno-sulfônico, 20 tolueno-sulfônico ou cânfor-sulfônico ou outros ácidos farmacologicamente aceitáveis conhecidos.

A presente invenção também inclui pró-fármacos dos compostos descritos aqui. Conforme usado aqui, "pró-fármaco" refere-se a uma porção 25 que libera um composto da invenção quando administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos podem ser preparados através de modificação de grupos funcionais presentes nos compostos de uma forma tal que as modificações são clivadas, quer através de manipulação de rotina ou *in vivo*, aos compostos precursores. Exemplos de pró-fármacos incluem compostos da invenção conforme descrito aqui que contêm uma ou mais porções molecu- 30 lares presas a um grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila do composto e que, quando administrado a um indivíduo mamífero, cliva *in vivo* para formar o grupo hidroxila, amino, sulfidril ou carboxila livre, respectivamente.

Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de álcool e amina nos compostos da invenção. Preparo e uso de pró-fármacos são discutidos em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series e em *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos os quais são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

A presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de tais veículos são bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica e são preparados de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis tais como, por exemplo, aqueles descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edição, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade. Veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles que são compatíveis com os outros ingredientes em uma formulação e biologicamente aceitáveis. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente ou parenteralmente, puros ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias as quais podem também atuar como agentes de flavorização, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, enchedores, glidantes, auxiliares de compressão, aglutinantes ou agentes de desintegração de tablete ou materiais de encapsulação. Eles são formulados da maneira convencional, por exemplo, de uma maneira similar àquela usada para agentes anti-inflamatórios conhecidos. Formulações orais contendo os compostos ativos da presente invenção podem compreender qualquer forma oral convencionalmente usada, incluindo tabletes, cápsulas, formas bucais, trociscos, comprimidos e líquidos orais, suspensões ou soluções. Em pós, o veículo é um

sólido finamente dividido, o qual é uma mistura com o ingrediente finamente dividido. Em tabletes, o ingrediente ativo é misturado com um veículo tendo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactados no formato e tamanho desejados. Os pós e tabletes podem
5 conter até 99% do ingrediente ativo.

Cápsulas podem conter misturas do(s) composto(s) ativo(s) com enchedores e/ou diluentes inertes, tais como os amidos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celulosas em pó, tais como celulosas cristalinas e
10 microcristalinas, farinhas, gelatinas, gomas, etc.

Formulações em tablete úteis podem ser feitas através de métodos convencionais de compressão, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes de modificação de superfície (incluindo tensoativos), agentes de
15 suspensão ou estabilização incluindo, mas não limitado a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carbóximetil celulose de sódio, carbóximetil celulose de cálcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos
20 complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras com baixo ponto de fusão e resinas de troca de íons farmaceuticamente aceitáveis. Agentes de modificação de superfície preferidos incluem agentes de modificação de superfície não-iônicos e aniônicos. Exemplos representativos
25 de agentes de modificação de superfície incluem, mas não estão limitados a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetoes-tearílico, cera de emulsificação cetomacrogol, sorbitan ésteres, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecil sulfato de sódio, alumínio silicato de magnésio e trietanolamina. Formulações orais aqui podem utilizar formulações de
30 liberação com o tempo ou retardada padrões para alterar a absorção do(s) composto(s) ativo(s). A formulação oral pode também consistir de administração do ingrediente ativo em água ou suco de fruta, contendo solubilizan-

tes ou emulsificantes apropriados conforme necessário.

Veículos líquidos podem ser usados no preparo de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo da presente invenção pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmaceticamente aceitável, tal como água, um solvente orgânico ou uma mistura de ambos ou óleos ou gorduras farmaceticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, tais como solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, adoçantes, agentes de flavorização, agentes de suspensão, agentes de espessamento, colorantes, reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmo-reguladores. Exemplos de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos conforme descrito acima, por exemplo, derivados de celulose, tal como uma solução de carbóximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim). Para administração parenteral, o veículo pode ser também um éster oleoso, tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados em composições na forma de líquido estéril para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmaceticamente aceitável.

Composições farmacêuticas líquidas, as quais são soluções ou suspensões estéreis, podem ser utilizadas através de, por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis também podem ser administradas intravenosamente. Composições para administração oral podem estar na forma líquida ou sólida.

De preferência, a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo, como tabletes, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Em tal forma, a composição é sub-dividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós, frascos, ampolas, seringas pré-enchidas ou

sachês contendo líquido embalados. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou tablete em si ou pode ser o número apropriado de qualquer uma de tais composições na forma de embalagem. Tal forma de dosagem unitária pode conter de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg e pode ser fornecida em uma única dose ou em duas ou mais doses divididas. Tais doses podem ser administradas de qualquer maneira útil para dirigir os compostos ativos aqui à corrente sangüínea do recipiente, incluindo oralmente, via implantes, parenteralmente (incluindo intravenosa, intraperitoneal e subcutânea), retalmente, vaginalmente e transdermicamente. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em loções, cremes, espumas, emplastos, suspensões, soluções e supositórios (retal e vaginal).

Quando administrado para o tratamento ou inibição de um estado doentio ou distúrbio em particular, deve ser compreendido que a dosagem eficaz pode variar, dependendo do composto utilizado em particular, o modo de administração, a condição e gravidade da mesma, da condição que está sendo tratada, bem como os vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado. Em aplicação terapêutica, compostos da presente invenção são fornecidos a um paciente que já está sofrendo de uma doença em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos aliviar parcialmente os sintomas da doença e suas complicações. Uma quantidade adequada para obter isso é definida como uma "quantidade terapeuticamente eficaz". A dosagem a ser usada no tratamento de um caso específico deve ser subjetivamente determinada pelo médico. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente.

Em alguns casos, pode ser desejável administrar os compostos diretamente às vias aéreas na forma de um aerossol. Para administração através de inalação intranasal ou intrabronquial, os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados

parenteral ou intraperitonealmente. Soluções ou suspensões desses compostos ativos como uma base livre ou sal farmaceuticamente aceitável podem ser preparadas em água adequadamente misturada com um tensoativo, tal como hidroxil-propilcelulose. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas dos mesmos em óleos. Sob condições comuns de armazenamento e uso, esses preparados contêm um conservante para inibir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para o preparo temporâneo de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma deverá ser estéril e deverá ser fluida até o ponto em que haja facilidade de fluidez em uma seringa. Ela deverá ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deverá ser preservada contra ação contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquidos), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados transdermicamente, isto é, administrados através da superfície do corpo e os revestimentos internos de passagens corporais, incluindo tecidos epiteliais e mucosais. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em loções, cremes, espumas, emplastros, suspensões, soluções e supositórios (retal e vaginal). Formulações tópicas que distribuem os compostos da invenção através da epiderme podem ser úteis para tratamento localizado de inflamação e artrite.

Administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ativo e um veículo que é inerte para o composto ativo, é não-tóxico para a pele e permite distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sangüínea via a pele. O veículo pode tomar qualquer número de formas, tais como cremes e pomadas, pastas, géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas podem ser

emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas de do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compreendidas de pós absorventes dispersas em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem também ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o ingrediente ativo na corrente sangüínea, tal como uma membrana semi-permeável cobrindo um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados retal ou vaginalmente na forma de um supositório convencional. Formulações de supositório podem ser feitas de materiais convencionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório e glicerina. Bases para supositório solúveis em água, tais como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usadas.

Formulações lipídicas ou nanocápsulas podem ser usadas para introduzir os compostos da presente invenção em células hospedeiras *in vitro* ou *in vivo*. Formulações lipídicas e nanocápsulas podem ser preparadas através de métodos conhecidos na técnica.

De forma a aumentar a eficácia dos compostos da presente invenção, pode ser desejável combinar essas composições com outros agentes eficazes no tratamento da doença alvo. Para doenças inflamatórias, outros agentes eficazes em seu tratamento e, particularmente, no tratamento de artrite reumatóide, podem ser administrados com os compostos da presente invenção. Para câncer, agentes anti-câncer adicionais podem ser administrados. Os outros agentes podem ser administrados ao mesmo tempo ou em momentos diferentes dos compostos da presente invenção.

Conforme usado aqui, "halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Conforme usado aqui, "oxo" refere-se a um oxigênio duplamente ligado (isto é, =O).

Conforme usado aqui, o termo "alquila" refere-se a um grupo

hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada. Grupos alquila podem conter de 1 a cerca de 20, 1 a cerca de 10, 1 a cerca de 8, 1 a cerca de 6, 1 a cerca de 4 ou 1 a cerca de 3 átomos de carbono. Grupos alquila contêm, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquila exemplificativos incluem metila (Me), etila (Et), propila (por exemplo, n-propila e isopropila), butila (por exemplo, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila), pentila (por exemplo, n-pentila, isopentila, neopentila) e semelhantes. Grupos alquila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "alquenila" refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada, conforme definido acima, tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono. Grupos alquenila contêm, de preferência, 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila e semelhantes. Grupos alquenila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "alquinila" refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada, conforme definido acima, tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono. Grupos alquinila contêm, de preferência, 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, propinila, butinila, pentinila e semelhantes. Grupos alquinila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "alcóxi" refere-se a um grupo -O-alquila, em que alquila é conforme definido acima. Grupos alcóxi contêm, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi (por exemplo, n-propóxi e isopropóxi), t-butóxi e semelhantes. Grupos alcóxi podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "alquiltio" refere-se a um grupo -S-alquila, em que alquila é conforme definido acima. Grupos alquiltio contêm, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquiltio podem ser substituídos por

até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

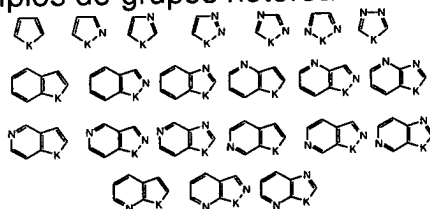
Conforme usado aqui, "haloalquila" refere-se a um grupo alquila, conforme definido acima, tendo um ou mais substituintes halogênio. Grupos haloalquila contêm, de preferência, 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos haloalquila incluem CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 e semelhantes. Grupos perhaloalquila, isto é, grupos alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio (por exemplo, CF_3 e C_2F_5), estão incluídos dentro da definição de "haloalquila."

Conforme usado aqui, "cicloalquila" refere-se a grupos carbocíclicos não aromáticos, incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados. Grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (por exemplo, ciclohexila) ou policíclicos (por exemplo, sistemas de anel fundido, ligado em ponte ou espiro), em que os átomos de carbono estão localizados dentro ou fora do sistema de anel. Grupos cicloalquila contêm, de preferência, 3 a 10 átomos de carbono. Qualquer posição adequada no anel da porção cicloalquila pode ser covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclohexilmetila, ciclohexiletila, cicloheptila, ciclopentenila, ciclohexenila, ciclohexadienila, cicloheptatrienila, norbornila, norpinila, norcarnila, adamantila, espiro[4.5]deanila, homólogos, isômeros e semelhantes. Também incluídas na definição de cicloalquila estão porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel de cicloalquila, por exemplo, benzo derivados de ciclopentano (indanila), ciclohexano (tetrahidronaftila) e semelhantes. Grupos cicloalquila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "arila" refere-se a C_{6-20} hidrocarbonetos monocíclicos ou policíclicos aromáticos tais como, por exemplo, fenila, 1-naftila, 2-naftila, antracenila, fenantrenila e semelhantes. Grupos arila contêm, de preferência, 6 a 14 átomos de carbono. Qualquer posição adequada no anel da porção arila pode ser covalentemente ligada à estrutura química

definida. Grupos arila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "heteroarila" refere-se a sistemas de anel monocíclicos ou policíclicos aromáticos tendo de 5 a 20 átomos no anel e contendo 1-3 heteroátomos no anel selecionados de oxigênio (O), nitrogênio (N) e enxofre (S). Em geral, anéis heteroarila não contêm ligações O-O, S-S ou S-O. Grupos heteroarila incluem anéis heteroarila monocíclicos fundidos a um anel de fenila. O grupo heteroarila pode ser preso à estrutura química definida em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável. Exemplos de grupos heteroarila incluem, por exemplo:



em que K é definido como O, S, N ou NR^8 . Um ou mais N ou S em um anel heteroarila podem ser oxidados (por exemplo, N-óxido de piridina). Exemplos de anéis heteroarila incluem pirrola, furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, triazola, pirazola, imidazola, isotiazola, tiazola, isoxazola, oxazola, indola, isoindola, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, benzotriazola, indazola, benzimidazola, benzotiazola, benzisoxazola, 2-metilquinolina-4-ila, 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ila, 1-H-benzimidazol-5-ila, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila, benzoxazola, benzimidazolila, benzofuranoíla, benzotiofuranoíla, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzo[c]isoxazolila, benzo[d]isoxazolila, benzo[c]isotiazolila, benzo[d]isotiazolila, cinolinila, 1H-indazolila, 2H-indazolila, indolizinila, indolila, isobenzofuranoíla, isoindolila, isoquinolinila, naftiridinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, oxazolopiridinila, tiazolopiridinila, imidazopiridinila, furopiridinila, tienopiridinila, piridopirimidina, piridopirazina, piridopiridazina, quinazolinila, quinolinila, quinoxalinila, tienotiazolila, tienoxazolila e tienoimidazolila. Grupos heteroarila podem ser substituídos por até quatro grupos R^{12} independentemente selecionados, conforme descrito aqui.

Conforme usado aqui, "cicloheteroalquila" refere-se a um grupo cicloalquila não-aromático que contém pelo menos um heteroátomo no anel

selecionado de O, N e S e opcionalmente contém uma ou mais ligações duplas ou triplas. Grupos cicloheteroalquila contém, de preferência, 3 a 10 átomos no anel, 1-3 dos quais são heteroátomos selecionados de O, S e N. Um ou mais N ou S em um anel de cicloheteroalquila podem ser oxidados (por exemplo, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina). Exemplos de grupos cicloheteroalquila incluem morfolina, tiomorfolina, pirano, imidazolidina, imidazolina, oxazolidina, pirazolidina, pirazolina, pirrolidina, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina piperazina e semelhantes. Grupos cicloheteroalquila podem ser opcionalmente substituídos por até quatro grupos R^{14} independentemente selecionados, conforme descrito aqui. Átomos de nitrogênio de grupos cicloheteroalquila podem trazer um substituinte, por exemplo, um grupo R^5 , conforme descrito aqui. Também incluídas na definição de cicloheteroalquila estão porções que têm um ou mais anéis aromáticos fundidos (isto é, tendo uma ligação em comum com) ao anel de cicloheteroalquila, por exemplo, benzimidazolinila, cromanila, cromenila, indolinetetrahydroquinolinila e semelhantes. Grupos cicloheteroalquila podem conter também um ou mais grupos oxo, tais como ftalimida, piperidona, oxazolidinona, pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona e piridin-2(1*H*)-ona e semelhantes.

Em vários locais na presente especificação, substituintes de compostos da invenção são divulgados em grupos ou faixas. É especificamente pretendido que a invenção inclua cada e toda subcombinação individual dos elementos de tais grupos e faixas. Por exemplo, o termo " C_{1-6} alquila" se destina especificamente a divulgar individualmente C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_1-C_6 , C_1-C_5 , C_1-C_4 , C_1-C_3 , C_1-C_2 , C_2-C_6 , C_2-C_5 , C_2-C_4 , C_2-C_3 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6 , C_4-C_5 e C_5-C_6 alquila.

Os compostos da presente invenção podem conter um átomo assimétrico (também referido como um centro quiral) e alguns dos compostos podem conter um ou mais átomos ou centros assimétricos os quais podem, assim, dar origem a isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. A presente invenção inclui tais isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros (isômeros geométricos); bem como os estereoisômeros R e S enantiomericamente puros, racêmicos e decompostos, bem como outras

misturadas dos estereoisômeros R e S e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Isômeros ópticos podem ser obtidos na forma pura através de procedimentos padrões conhecidos para aqueles habilitados na técnica e incluem, mas não estão limitados a, formação de sal diastereomérico, de-
5 composição cinética e síntese assimétrica. A presente invenção também ~~abrange isômeros cis e trans~~ de compostos contendo porções alquenila. Também é compreendido que a presente invenção abrange todos os possíveis regioisômeros e misturas dos mesmos, os quais podem ser obtidos na forma pura através de procedimentos padrões de separação conhecidos pa-
10 ra aqueles habilitados na técnica e incluem, mas não estão limitados a, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina e cromatografia de líquido de elevado desempenho.

Os novos compostos da presente invenção podem ser preparados em uma variedade de formas conhecidas por aqueles habilitados na
15 técnica de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos conforme aqui depois descrito abaixo, junto com métodos sintéticos conhecidos na técnica de química orgânica sintética ou variações na mesma, conforme apreciado por aqueles habilitados na técnica.

20 Os compostos de presente invenção podem ser, convenientemente, preparados de acordo com os procedimentos esboçados nos esquemas abaixo, de materiais de iniciação comercialmente disponíveis, compostos conhecidos na literatura ou intermediários prontamente preparados, empregando métodos e procedimentos sintéticos padrões conhecidos to a-
25 queles habilitados na técnica. Métodos e procedimentos sintéticos padrões para o preparo de moléculas orgânicas e transformações e manipulações de grupos funcionais podem ser prontamente obtidos da literatura científica padrão ou de livros texto padrões no campo. Será apreciado que, onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são forne-
30 cidas, outras condições de processo também podem ser usadas, a menos que de outro modo estabelecido. Condições ótimas de reação podem variar

com os reagentes ou solventes usados em particular, mas tais condições podem ser determinadas por aqueles habilitados na técnica através de procedimentos de otimização de rotina. Aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica reconhecerão que a natureza e ordem das etapas sintéticas apresentadas podem ser variadas para fins de otimização da formação dos compostos da invenção.

Os processos descritos aqui podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido na técnica. Por exemplo, formação de produto pode ser monitorada através de meios espectroscópicos, tais como espectroscopia por ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^1H ou ^{13}C), espectroscopia por infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV-visível) ou espectrometria de massa ou através de cromatografia, tal como cromatografia de líquido de elevado desempenho (HPLC) ou cromatografia em camada fina.

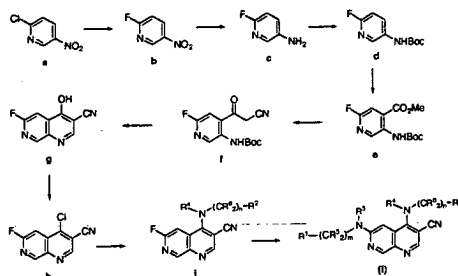
Preparo de compostos pode envolver a proteção e desproteção de vários grupos químicos. A necessidade de proteção e desproteção e a seleção de grupos de proteção apropriados podem ser prontamente determinadas por aqueles habilitados na técnica. A química de grupos de proteção pode ser encontrada, por exemplo, em Greene e colaboradores, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., Wiley & Sons, 1991, o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

As reações dos processos descritos aqui podem ser realizadas em solventes adequados os quais podem ser prontamente selecionados por aqueles habilitados na técnica de síntese orgânica. Solventes adequados podem ser substancialmente não reativos com os reagentes, intermediários e/ou produtos nas temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem oscilar da temperatura de congelamento do solvente à temperatura de ebulição do solvente. Uma determinada reação pode ser realizada em um solvente ou uma mistura de mais de um solvente. Dependendo da etapa de reação particular, solventes adequados para uma etapa de reação em particular podem ser selecionados.

Compostos da invenção podem ser sintetizados, por exemplo,

de acordo com o Esquema I abaixo.

Esquema I



- Conforme mostrado no Esquema I, 6-Cloro-3-nitropiridina a é
- 5 convertida em 6-flúor-3-nitropiridina b com um reagente, tal como fluoreto de potássio ou fluoreto de sódio, em um solvente, tal como DMSO. O grupo nitro em b é reduzido a um grupo amino com um agente de redução (por exemplo, cloreto de estanho, Níquel de Raney ou paládio sobre carbono) na presença de gás hidrogênio para produzir 6-Cloro-3-aminopiridina c, a qual é
 - 10 protegida na forma de um carbamato usando um reagente de acilação (por exemplo, anidrido de terc-butóxi carbonila) em um solvente alcoólico, tal como terc-butanol para proporcionar uma amina protegida, tal como a amina Boc-protegida d. Desprotonação com uma base, tal como n-BuLi ou diisopropilamida de lítio, seguido pela adição de gás dióxido de carbono proporciona um ácido carboxílico, o qual é esterificado com um reagente de esterificação (por exemplo, diazometano ou trimetil-silildiazometano) e um álcool (por exemplo, metanol ou etanol) a fim de proporcionar um éster, tal como o
 - 15 metil éster e. O éster de e é, então, convertido em um β-cetonitrilo com a adição do ânion de acetonitrilo (gerado através de tratamento do acetonitrilo com uma base, tal como n-butilítio ou diisopropilamida de lítio) em um solvente, tal como éter, para proporcionar f. Condensação de f usando, por exemplo, dimetilformamida-dimetilacetal em um solvente, tal como dimetilformamida, proporciona o anel de naftiridina g. Cloração de g usando, por exemplo, cloreto de oxalila, oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionila (puro ou
 - 20 em um solvente) proporciona a naftiridina h. A amina na posição C-4 é adicionada através de aquecimento h e uma amina tendo a fórmula $HR^4N(CR^6_2)_nR^2$ em um solvente, tal como etanol, DMF, THF ou 1,2-dimetóxi-etano. Finalmente, a 3-ciano-4-amino-6-flúor-[1,7]naftirina i resultan-

te é convertida em um composto de fórmula (I) através de aquecimento com uma amina tendo a fórmula $\text{HR}^3\text{N}(\text{CR}^5_2)_m\text{R}^1$, em um solvente, tal como DM-SO, DMF, DMA, THF, etanol ou piridina.

Exemplos

5 O seguinte descreve o preparo de compostos representativos da presente invenção em maiores detalhes. Os exemplos a seguir são oferecidos para fins ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção de qualquer maneira. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros que podem ser alterados ou modificados a fim de
10 proporcionar essencialmente os mesmos resultados.

Dados espectrais de massa são reportados como valores a proporção de massa-para-carga, m/z , e, para dados espectrais de massa de alta resolução, as massas calculadas e experimentalmente encontradas, $[\text{M}+\text{H}]^+$, para as fórmulas neutras, M é reportado. Os dados de ressonância
15 nuclear magnética são reportados como δ em partes por milhão (ppm) abaixo do padrão (tetrametil-silano), junto com os parâmetros de solvente, resistência de campo e nuclear. As constantes de acoplamento homonuclear por centrifugação-centrifugação são reportadas como valores J em hertz; e as multiplicidades são reportadas como valores: s, simples; d, duplo; t, triplo; q,
20 quarteto; quinteto; ou br, ampliado.

Exemplo 1: 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Em um frasco para microondas, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (1,25 g, 6,02 mmoles, preparado conforme descrito em Wissner
25 e colaboradores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 2004, 1411-1416) e 3-cloro-4-fluoroanilina (0,96 g, 6,6 mmoles) foram captados em DME. O frasco foi vedado hermeticamente e aquecido em um reator de microondas a 140 °C durante 10 minutos. Isso foi repetido com um segundo lote de reagentes. Os conteúdos dos dois frascos foram transferidos juntos para um funil separatório e divididos entre EtOAc e Na_2CO_3 a 5% e a camada aquosa extraída
30 mais duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO_4 anídrico, filtrados e evaporados para

proporcionar 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa (3,78 g, rendimento de 99%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,32 - 7,49 (m, 1 H) 7,53 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J = 6,3, 2,3$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,78 g, 2,5 mmoles) foi captado em 3-(aminometil)piridina (5,0 mL, 5,3 g, 49 mmoles) em um frasco para microondas. O frasco vedado foi aquecido em um reator de microondas a 190 °C durante 5 minutos (análise por TLC mostrou consumo completo do material de iniciação). Isso foi repetido 4 vezes, com 1,13 g, 0,78 g, 0,78 g e 0,31 g de 6-fluoronaftiridina. Os conteúdos dos 5 frascos foram transferidos para um funil separatório e divididos entre 300 mL de EtOAc cada e salmoura e a camada aquosa extraída mais duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3 x), secos sobre MgSO_4 anídrico, filtrados e evaporados. Para purificar o produto bruto, ele foi primeiro recristalizado a partir de 250 mL de MeCN/EtOH a 1:1. Os cristais amarelos foram lavados com MeOH e secos sob vácuo e, então, ainda purificados através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7-8% em CH_2Cl_2). O filtrado da recristalização foi evaporado e o resíduo purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH_2Cl_2) e recristalização a partir de 100 mL de MeCN/EtOH a 1:1. Os dois lotes de produto purificado foram combinados, pulverizados com a extremidade plana de uma haste de vidro e secos em um forno a vácuo durante 6 dias, proporcionando produto puro como um pó amarelo brilhante (1,17 g, rendimento de 24%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4,58 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,26 - 7,39 (m, 2 H) 7,46 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 7,54 (t, $J = 6,3$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J = 6,6, 2,8$ Hz, 1 H) 7,75 (dt, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,44 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1 H) 8,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClFN}_6$ (MH+) 405,1026. Encontrado 405,1030. Anal. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClFN}_6$: C, 62,30; H, 3,49; N, 20,76. Encontrado: C, 62,04; H, 3,52; N, 20,48.

Exemplo 2: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(3-fenóxifenilamino)-1,7-naftiridina-3-

carbonitrila

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL adaptado com um condensador, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) e 3-fenóxianilina (0,245 g, 1,32 mmoles) foram captados em 20 mL de 2-etóxi-etanol e aquecidos em refluxo durante 1 hora, até que análise por TLC (EtOAc a 20% em hexanos) mostrasse desaparecimento completo da 4-cloronaftiridina. Após esfriar para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi dividida entre 40 mL de cada de EtOAc e Na₂CO₃ a 5%. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas lavadas três vezes com salmoura, secas sobre MgSO₄ anídrico, filtradas e evaporadas para proporcionar 6-flúor-4-(3-fenóxifenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um óleo marrom de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 6,94 - 7,18 (m, 6 H) 7,33 - 7,51 (m, 3 H) 8,15 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,14 g, 0,40 mmoles, admitindo um rendimento de 100% da etapa 1) foi captado em um frasco para microondas em 3,4 mL de THF, com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,1 mL, 1,0 g, 8,0 mmoles). O frasco vedado foi aquecido em um reator de microondas a 150 °C durante 80 minutos, até que análise por TLC mostrasse desaparecimento completo do material de iniciação. Os conteúdos do frasco foram, então, divididos entre 20 mL de cada de EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com EtOAc e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura, secos sobre MgSO₄ anídrico, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (50 mg, rendimento de 27% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2,44 (br s, 4 H) 2,57 (t, J = 6,3 Hz, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 3,49 - 3,64 (m, 4 H) 6,64 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J = 3,8, 1,5 Hz, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 3 H) 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 3 H) 8,28 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₂₇N₆O₂ (MH⁺) 467,2190. Encontrado 467,2188.

Exemplo 3: 4-(3-clorofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 3-cloroanilina (0,17 g, 1,3 mmoles) para proporcionar 4-(3-clorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um óleo dourado-marrom o qual cristalizou lentamente quando de descanso e era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,119 g, 0,400 mmoles, admitindo um rendimento de 100% da etapa 1) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,1 mL, 1,0 g, 8,0 mmoles) e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH_2Cl_2) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (46 mg, rendimento de 28% de 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2,45 (br s, 4 H) 2,57 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,38 (q, J = 6,4 Hz, 2 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 6,68 (t, J = 5,4 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,25 (ddd, J = 14,9, 8,0, 1,4 Hz, 2 H) 7,34 (t, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}$ (MH $^+$) 409,1538. Encontrado 409,1537.

Exemplo 4: 4-(4-fluorofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 4-fluoroanilina (0,133 g, 1,32 mmoles) para proporcionar 4-(4-fluorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um óleo dourado-marrom o qual cristalizou lentamente quando de descanso e era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,113 g, 0,400 mmoles, admitindo um rendimento de 100% da etapa 1) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina

(1,1 mL, 1,0 g, 8,0 mmoles) e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (41 mg, rendimento de 26% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) □ 2,45 (br s, 4 H) 2,58 (br s, 2 H) 3,38 (q, *J* = 6,4 Hz, 2 H) 3,52 - 3,64 (m, 4 H) 6,60 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₂₂FN₆O (MH⁺) 393,1834. Encontrado 393,1833.

Exemplo 5: 4-(4-bromofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 4-bromoanilina (0,227 g, 1,32 mmoles) para proporcionar 4-(4-bromofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um pó dourado-marrom, o qual era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ♣ 7,28 - 7,40 (m, 2 H) 7,64 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,137 g, 0,400 mmoles, admitindo um rendimento de 100% da etapa 1) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,1 mL, 1,0 g, 8,0 mmoles) e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (61 mg, rendimento de 34% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ♣ 2,44 (br s, 4 H) 2,56 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H) 3,37 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 4 H) 6,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₂₂BrN₆O (MH⁺) 453,1033. Encontrado 453,1035.

Exemplo 6: 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,750 g, 3,61 mmoles) foi reagido com 4-benzilanilina (0,728 g, 3,97 mmoles) em 60 mL de DME. Quando análise por TLC (EtOAc a 20% em hexanos) mostrou que a 4-cloronaftiridina tinha sido

completamente consumida, a reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente e processada. DME foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre 100 mL de cada de Na_2CO_3 a 5% e EtOAc. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secas sobre MgSO_4 anídrico, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi, então, dissolvido em um mínimo de EtOAc e hexanos foram adicionados lentamente, com agitação vigorosa, até que o produto precipitasse. O precipitado foi coletado através de filtração por sucção, lavando três vezes com hexanos e seco sob vácuo para proporcionar produto puro como um pó amarelo-mostarda (0,896 g, rendimento de 70%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,00 (s, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,29 (s, 4 H) 8,17 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 10,03 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_4$ (MH^+) 355,1354. Encontrado 355,1361. Anal. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{FN}_4$: C, 74,56; H, 4,27; N, 15,81. Encontrado: C, 74,32; H, 4,29; N, 15,57.

Exemplo 7: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,675 g, 1,90 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (5,0 mL, 5,0 g, 38 mmoles). Esse processo foi repetido com três alíquotas adicionais de 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,62 g, 0,62 g, 0,30 g). Os conteúdos de todos os quatro tubos foram processados juntos e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5-6% em CH_2Cl_2) para proporcionar produto puro como cristais amarelos claros (1,17 g, rendimento de 40%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,43 (br s, 4 H) 2,56 (t, J = 6,7 Hz, 2 H) 3,31 - 3,39 (m, 2 H) 3,50 - 3,66 (m, 4 H) 3,99 (s, 2 H) 6,58 (t, J = 4,9 Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,13 - 7,35 (m, 9 H) 8,22 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}$ (MH^+) 465,2398. Encontrado 465,2396.

Exemplo 8: 4-(4-clorofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 4-cloroanilina (0,168 g, 1,32 mmoles) para proporcionar 4-(4-clorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um sólido amarelo cristalino, o qual era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,179 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,6 mL, 1,6 g, 12 mmoles), o THF removido sob pressão reduzida e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (105 mg, rendimento de 43% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2,43 (br s, 4 H) 2,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H) 3,37 (q, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 3,49 - 3,64 (m, 4 H) 6,65 (t, *J* = 5,8 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H) 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₂₂ClN₆O (MH⁺) 409,1538. Encontrado 409,1542.

Exemplo 9: 4-(4-fluorofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 6-flúor-4-(4-fluorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,113 g, 0,400 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (0,82 mL, 0,87 g, 8,0 mmoles). O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 8% em CH₂Cl₂), então, pelo grupo Chemical Technologies (HPLC preparativa), então, liofilizado, para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (9,7 mg, rendimento de 6,6%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,57 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,25 (t, *J* = 8,7 Hz, 2 H) 7,30 - 7,43 (m, 3 H) 7,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₁₆FN₆ (MH⁺) 371,1415. Encontrado 371,1423.

Exemplo 10: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(4-(fenilamino)fenilamino)-1,7-naftiri-

dina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com *N*¹-fenilbenzeno-1,4-diamina (0,243 g, 1,32 mmoles) para proporcionar 6-flúor-4-(4-(fenilamino)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um sólido-marrom-escuro, o qual era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ 6,86 (tt, *J* = 7,3, 1,0 Hz, 1 H) 7,07 - 7,17 (m, 4 H) 7,21 - 7,32 (m, 4 H) 8,21 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,213 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,56 g, 12 mmoles) e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar um sólido dourado amarelo fofo (37 mg, rendimento de 13% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ 2,45 (br s, 4 H) 2,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H) 3,37 (q, *J* = 6,7 Hz, 2 H) 3,55 - 3,64 (m, 4 H) 6,53 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 6,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 5 H) 7,17 - 7,31 (m, 4 H) 8,17 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₂₈N₇O (MH⁺) 466,23500. Encontrado 466,23501.

Exemplo 11: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(4-(feniltio)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 4-(feniltio)anilina (0,266 g, 1,32 mmoles) em 20 mL 2-etóxi-etanol. Processamento da mistura de reação proporcionou 6-flúor-4-(4-(feniltio)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila como um óleo vermelho escuro o qual cristalizou quando de descanso e era de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ 7,27 - 7,32 (m, 3 H) 7,33 - 7,43 (m, 4 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,224 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,56 g, 12,0 mmoles) e o produto bruto purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em

CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar produto puro como um pó amarelo brilhante (0,114 g, rendimento de 39% sobre duas etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2,44 (br s, 4 H) 2,56 (br s, 2 H) 3,37 (q, *J* = 6,0 Hz, 2 H) 3,48 - 3,67 (m, 4 H) 6,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 3 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,39 - 7,50 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₁₇N₆OS (MH⁺) 483,1962. Encontrado 483,1957.

Exemplo 12: 4-(3-clorofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(3-clorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,119 g, 0,400 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (0,82 mL, 0,87 g, 8,0 mmoles) em 3,4 mL de THF. O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 8% em CH₂Cl₂), então, uma segunda vez através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (9,5 mg, rendimento de 6,1%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 18,6, 8,0 Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,39 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,43 (dd, *J* = 4,9, 1,4 Hz, 1 H) 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,69 (br s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₁₆ClN₆ (MH⁺) 387,1120. Encontrado 387,1122.

Exemplo 13: 4-(3,4-difluorofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,250 g, 1,20 mmoles) foi reagido com 3,4-difluoroanilina (0,13 mL, 0,17 g, 1,3 mmoles) em 5 mL de 2-etóxi-*n*-propanol. Processamento da reação proporcionou 6-flúor-4-(3,4-difluorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,18 - 7,36 (m, 1 H) 7,43 - 7,65 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, o produto acima (0,180 g, 0,600 mmoles, admitindo um rendimento de 100%) foi

reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,56 g, 12,0 mmoles). O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (58 mg, rendimento de 24% de 2 etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 2,45 (br s, 4 H) 2,57 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 3,51 - 3,64 (m, 4 H) 6,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H) 7,43 - 7,58 (m, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,68 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₂₁F₂N₆O (MH⁺) 411,1740. Encontrado 411,1737.

Exemplo 14: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,213 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (1,22 mL, 1,30 g, 12,0 mmoles) em 3,4 mL de THF. O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH₂Cl₂), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (23 mg, rendimento de 8,7%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 3,99 (s, 2 H) 4,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 10 H) 7,48 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,43 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₂₃N₆ (MH⁺) 443,1979. Encontrado 443,1982.

Exemplo 15: 4-(3-fenóxifenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 6-flúor-4-(3-fenóxifenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,14 g, 0,40 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (0,82 mL, 0,87 g, 8,0 mmoles). Produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (17 mg, rendimento de 9,6%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 6,86 (s, 2 H) 7,00 - 7,16 (m, 5 H) 7,23 - 7,44 (m, 4 H) 7,44 - 7,58 (m, 1 H)

7,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,70 (br s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{21}N_6O$ (MH+) 445,1772. Encontrado 445,1774.

Exemplo 16: 4-(4-clorofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

5 carbonitrila
 – Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-clorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,179 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (1,22 mL, 1,30 g, 12,0 mmoles) em THF. O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH_2Cl_2), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (26 mg, rendimento de 11%): 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4,57 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,33 (dd, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 7,52 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,43 (d, $J = 4,3$ Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,67 (br s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{16}ClN_6$ (MH+) 387,1120. Encontrado 387,1125.

Exemplo 17: 4-(4-bromofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

20 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-bromofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,161 g, 0,470 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (0,96 mL, 1,0 g, 9,4 mmoles). O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 8% em CH_2Cl_2), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (34 mg, rendimento de 17%): 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 7,33 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1 H) 7,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,74 (dt, $J = 7,8, 1,9$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,43 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1 H) 8,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{16}BrN_6$ (MH+) 431,0615. Encontrado 431,0620.

Exemplo 18: 4-(4-(fenilamino)fenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

dina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 6-flúor-4-(4-(fenilamino)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,213 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (1,22 mL, 1,30 g, 12,0 mmoles). O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5-7% em CH₂Cl₂, seguido por EtOAc a 100%), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado para proporcionar um pó dourado marrom (23 mg, rendimento de 8,4%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 2 H) 6,84 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 8,2, 3,9 Hz, 4 H) 7,15 - 7,22 (m, 3 H) 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1 H) 7,45 (t, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,44 (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₂₂N₇ (MH⁺) 444,1931. Encontrado 444,1936.

15 Exemplo 19: 4-(4-(feniltio)fenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 6-flúor-4-(4-(feniltio)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,224 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (1,22 mL, 1,30 g, 12,0 mmoles) em 3,4 mL de THF. O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH₂Cl₂), então, através de HPLC preparativa e finalmente liofilizado. Produto puro foi obtido como um pó amarelo brilhante (37 mg, rendimento de 13%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,57 (d, J = 6,3 Hz, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 8 H) 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,53 (t, J = 6,4 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,44 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,72 (br s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₂₁N₆S (MH⁺) 461,1543. Encontrado 461,1548.

25 Exemplo 20: 4-(3,4-difluorofenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

30 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 6-flúor-4-(3,4-difluorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,180 g, 0,600 mmoles) foi reagido com 3-(aminometil)piridina (0,92 mL, 0,97 g, 9,0 mmoles) em

3,4 mL de THF. O produto bruto foi purificado primeiro através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH₂Cl₂), então, HPLC preparativa, então, liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 2 H) 7,13 (s, 2 H) 7,33 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1 H) 7,37 - 7,55 (m, 3 H) 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,76 (br s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₁H₁₅F₂N₆ (MH⁺) 389,1321. Encontrado 389,1328.

Exemplo 21: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(3-(dimetilamino)propilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,150 g, 0,423 mmoles) foi reagido com 3-(dimetilamino)propilamina (1,1 mL, 0,86 g, 8,5 mmoles) em 3,5 mL de THF. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH₂Cl₂ + Et₃Na 2%) e liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (96 mg, rendimento de 52%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,74 (quin., 2 H) 2,15 (s, 6 H) 2,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H) 3,23 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 6,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,15 - 7,32 (m, 9 H) 8,21 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₂₉N₆ (MH⁺) 420,1779. Encontrado 420,1775.

Exemplo 22: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,150 g, 0,423 mmoles) foi reagido com 3-(4-metilpiperazin-1-il)-propan-1-amina (1,33 g, 8,46 mmoles) em 3,5 mL de THF. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH₂Cl₂ + Et₃N a 2%) e liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (0,107 g, rendimento de 52%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,66 - 1,81 (m, 2 H) 2,26 (br s, 3 H) 2,43 (br s, 8 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,32 (br s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 6,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,15 - 7,33 (m, 9 H)

8,21 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{30}H_{34}N_7$ (MH⁺) 492,2870. Encontrado 492,2861.

Exemplo 23: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

5 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 2, 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,150 g, 0,423 mmoles) foi reagido com N,N-dimetiletilenodiamina (0,93 mL, 0,75 g, 8,5 mmoles) em 3,5 mL de THF. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 3% em CH_2Cl_2 + Et_3N a 2%) e liofilizado para proporcionar produto puro como um sólido amarelo brilhante fofo (85 mg, rendimento de 47%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2,21 (s, 6 H) 3,26 - 3,41 (m, 4 H) 3,99 (s, 2 H) 6,53 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,14 - 7,33 (m, 9 H) 8,22 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{26}H_{27}N_6$ (MH⁺) 423,2292. Encontrado 423,2288.

15 Exemplo 24: 4-(3-fluorofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 13, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,300 g, 1,45 mmoles) foi reagido com 3-fluoroanilina (0,15 mL, 0,18 g, 1,6 mmoles). O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (10% EtOAc em CH_2Cl_2) para proporcionar 6-flúor-4-(3-fluorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila puro (0,185 g, rendimento de 45%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,16 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1 H) 7,22 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,9 Hz, 1 H) 7,27 (dt, J = 10,2, 2,2 Hz, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

25 O produto da primeira etapa (92,5 mg, 0,328 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (0,853 g, 6,55 mmoles) em 4,3 mL de THF. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7% em CH_2Cl_2) e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2,43 (br s, 4 H) 2,56 (t, J = 6,19 Hz, 2 H) 3,37 (q, J = 6,2 Hz, 2 H) 3,53 - 3,63 (m, 4 H) 6,67 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,87

(s, 1 H) 9,67 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{22}FN_6O$ (MH⁺) 393,1834. Encontrado 393,1825.

Exemplo 25: 4-(4-benzilfenilamino)-6-(2-(piperazin-1-il)etilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila, sal de hidrocloreto

5 Um frasco para microondas foi carregado com 4-(4-benzilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,100 g, 0,282 mmoles), 1-N-BOC-4-(2-aminoetil)piperazina e 2 mL de THF, vedado hermeticamente e aquecido em um reator de microondas a 180 °C durante 35 minutos, até que análise por TLC (MeOH a 5% em CH_2Cl_2) mostrasse desaparecimento da 6-fluoronaftiridina. Esse processo foi repetido com 3 alíquotas adicionais da fluoronaftiridina (0,120 g, 0,100 g, 0,100 g) e os conteúdos de todos os 4 frascos foram, então, combinados, divididos entre 50 mL de cada de EtOAc e salmoura e processados conforme descrito acima para a síntese de WAY-191220. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH_2Cl_2) e liofilizado para proporcionar 4-(4-benzilfenilamino)-6-(2-(1-N-BOC-piperazin-4-il)etilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila puro (0,151 g, rendimento de 23%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1,39 (s, 9 H) 2,34 - 2,44 (m, 4 H) 2,57 (t, J = 6,6 Hz, 2 H) 3,21 - 3,42 (m, 6 H) 3,99 (s, 2 H) 6,59 (t, J = 5,3 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,14 - 7,34 (m, 9 H) 8,22 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

20 Um frasco de fundo redondo de 50 mL contendo o produto da etapa anterior (0,151 g, 0,268 mmoles) sob uma atmosfera inerte foi esfriado para 0 °C em um banho de gelo e 9 mL de HCl a 4M em dioxano foram, então, adicionados através de uma seringa. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 2 h; até que análise por TLC (MeOH a 5% em CH_2Cl_2) mostrasse desaparecimento completo do material de iniciação. O solvente foi, então, removido sob pressão reduzida e o resíduo submetido à azeotropia com 9 mL de dioxano e 27 mL de tolueno e seco em um forno a vácuo durante a noite. O resíduo foi, então, captado em 50 mL de MeOH e filtrado para remover quaisquer impurezas solúveis, evaporado, triturado com MeCN/EtOH em ebulição e seco novamente em um forno a vácuo durante 3 dias. Isso proporcionou produto puro como um pó amarelo brilhante (39 mg, rendimen-

to de 29%): ^1H RMN (500 MHz, Piridina- D_5) δ 2,62 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H) 2,77 - 2,97 (m, 4 H) 3,19 - 3,49 (m, 6 H) 3,94 (s, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 8 H) 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H) 8,64 (s, 1 H) 9,39 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_7$ (MH+) 464,2557. Encontrado 464,2564.

5 Exemplo 26: 4-(3-cianofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 13, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,300 g, 1,45 mmoles) foi reagido com 3-aminobenzonitrilo (0,188 g, 1,59 mmoles). O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (EtOAc a 15-30% em CH_2Cl_2) para proporcionar 4-(3-cianofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila puro (0,122 g, rendimento de 29%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 7,57 - 7,80 (m, 3 H) 7,88 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,11 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

15 O produto da primeira etapa (61,2 mg, 0,211 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (0,550 g, 4,23 mmoles) em 4,5 mL de THF. Após 1 hora, análise por LC-MS mostrou que alguma 6-fluoronaftiridina restou, de modo que amina adicional (0,60 g, 4,61 mmoles) foi adicionada e a reação aquecida durante mais uma hora. Após processamento, o produto bruto foi purificado através de recristalização a partir de EtOAc/EtOH para proporcionar primas laranja-amarelos minúsculos (19,6 mg, rendimento de 23%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 2,43 (br s, 4 H) 2,55 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H) 3,37 (q, $J = 6,2$ Hz, 2 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 6,72 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,60 (d, $J = 4,6$ Hz, 2 H) 7,66 (t, $J = 4,7$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,75 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}$ (MH+) 400,1881. Encontrado 400,1879.

25 Exemplo 27: 4-(4-benzoilfenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,150 g, 0,723 mmoles) foi reagido com 4-aminobenzofenona (0,157 g, 0,795 mmoles) em 2 mL de DME. Processamento proporcionou 4-(4-benzoilfenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbo-

nitrila de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,42 - 7,84 (m, 9 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,15 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

O produto da etapa anterior (0,206 g, 0,560 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,47 mL, 1,46 g, 11,2 mmoles). O produto bruto foi purificado duas vezes através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 7-8% em CH_2Cl_2 , então, MeOH a 5% em CH_2Cl_2) e liofilizado, para proporcionar um sólido amarelo fofo (52 mg, rendimento de 19% de 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2,41 (br s, 4 H) 2,53 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H) 3,37 (q, $J = 6,4$ Hz, 2 H) 3,48 - 3,62 (m, 4 H) 6,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,31 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 7,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ (MH $^+$) 479,2109. Encontrado 479,2202.

15 Exemplo 28: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(4-(fenil-sulfonil)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,150 g, 0,723 mmoles) foi reagido com 4-(fenil-sulfonil)anilina (0,185 g, 0,795 mmoles) em 3 mL de DME. Processamento proporcionou 6-flúor-4-(4-(fenil-sulfonil)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7,50 - 7,75 (m, 5 H) 7,90 - 8,01 (m, 4 H) 8,06 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

O produto da etapa anterior (0,244 g, 0,603 mmoles) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1,6 mL, 1,6 g, 12 mmoles). O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash sobre gel de sílica (MeOH a 5% em CH_2Cl_2) e liofilizado, para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (44 mg, rendimento de 14% de 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 2,38 (s, 4 H) 2,44 - 2,56 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 4 H) 6,77 (s, 1 H) 6,81 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 4 H) 8,48 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,88 (br s, 1 H).

Exemplo 29: 4-(3-metilfenilamino)-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Em um frasco para microondas, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,963 mmoles) e *m*-toluidina (0,11 mL, 0,11 g, 1,1 mmoles) foram captados em 5 mL de DME. O frasco foi vedado hermeticamente e aquecido em um reator de microondas a 140 °C durante 10 minutos. 3-(aminometil)piridina (2,0 mL, 2,1 g, 19 mmoles) foi, então, adicionada e a reação foi aquecida a 200 °C durante 30 minutos. Para processar a reação, os conteúdos do frasco foram divididos entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc adicional e os extratos orgânicos combinados lavados com água e evaporados. O produto bruto foi purificado duas vezes através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (7,5 mg, rendimento de 2,1%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ 2,31 (s, 3 H) 4,55 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H) 7,06 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,61 (br s, 1 H).

Exemplo 30: 4-(3-ciano-6-(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzoato de metila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 29, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,963 mmoles) foi reagido com 4-aminobenzoato de metila (0,16 g, 1,1 mmoles), então, com 3-(aminometil)piridina. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (9,7 mg, rendimento de 2,5%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ 3,86 (nenhum, 1 H) 4,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H) 7,31 (dd, *J* = 7,6, 5,1 Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H) 8,35 - 8,46 (m, 2 H) 8,56 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H).

Exemplo 31: 4-(4-metóxfenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 29, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,963 mmoles) foi reagido com *p*-anisidina (0,13 g, 1,1 mmoles), então, com 3-(aminometil)piridina. O

produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante (6,0 mg, rendimento de 1,6%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 3,79 (s, 3 H) 4,56 (d, J = 6,1 Hz, 2 H) 6,98 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,34 (dd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1 H) 7,43 (t, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,44 (d, J = 4,0 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Exemplo 32: 6-(piridin-3-ilmetilamino)-4-(3-(trifluorometóxi)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 29, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,963 mmoles) foi reagido com 3-(trifluorometóxi)anilina (0,14 mL, 0,19 g, 1,1 mmoles), então, com 3-(aminometil)piridina. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (1,5 mg, rendimento de 0,36%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4,56 (d, J = 6,8 Hz, 2 H) 7,03 - 7,29 (m, 4 H) 7,33 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1 H) 7,48 (br s, 2 H) 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,31 (br s, 1 H) 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,87 (br s, 1 H) 9,73 (br s, 1 H).

Exemplo 33: 6-(piridin-3-ilmetilamino)-4-(4-(trifluorometóxi)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 29, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,963 mmoles) foi reagido com 4-(trifluorometóxi)anilina (0,14 mL, 0,19 g, 1,1 mmoles), então, com 3-(aminometil)piridina. O produto bruto foi purificado duas vezes através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo brilhante fofo (16 mg, rendimento de 3,8%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 4,57 (d, J = 6,6 Hz, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 7,33 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H) 7,38 (s, 4 H) 7,52 (t, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,43 (d, J = 3,8 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

Exemplo 34: 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Uma solução de 2-morfolin-4-il-etilamina (0,44mL, 2,73mmoles) e 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,50g,

1,58mmoles) em piridina 5,3mL foi aquecida para 80 °C durante 7 dias. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (MeOH a 7% em CHCl₃) para proporcionar um sólido amarelo (0,18 g, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,5 (m, 4 H) 2,6 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H) 3,2 (m, 2 H) 3,7 (m, 4 H) 5,5 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 6,2 (s, 1 H) 6,9 (s, 1 H) 7,1 (m, 1 H) 7,2 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,1 (d, *J* = 0,5 Hz, 1 H).

Exemplo 35: 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Uma solução de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-metóxi-benzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,623 g, 1,45mmoles) e ácido trifluoroacético (14,5 mL) em cloreto de metileno foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com tolueno e os solventes foram evaporados. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (MeOH a 3% em CHCl₃) para proporcionar um sólido amarelo (0,287 g, 64 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,1 (s, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H) 7,6 (dd, *J* = 6,2, 2,4 Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 10,0 (s, 1 H)

Exemplo 36: 4-[(3-isopropilfenil)amino]-6-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Uma solução de 4-cloro-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,75 g, 3,62 mmoles) e 3-isopropilanilina (0,82 mL, 5,79 mmoles) em etanol (11 mL) foi aquecida para 80 °C durante 10 horas. A reação foi esfriada para 0 °C, água foi adicionada e a mistura foi agitada durante 15 minutos. O produto foi filtrado, lavado com água e seco no forno a vácuo para proporcionar 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila puro (0,88 g, 80 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,2 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H) 2,9 (dq, *J* = 6,9 Hz, 1 H) 7,2 (m, 3 H) 7,4 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 10,1 (s, 1 H).

A 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,050 g, 0,16 mmol) foi adicionada uma solução a 1M do alcóxido recentemente preparado de N-(2-hidróxietil)morfolina em THF (1,88 mL, 1,88 mmol).

A reação foi aquecida até refluxo durante 2 horas. O solvente foi evaporado e água foi adicionada. Dietil éter e cloreto de metileno foram adicionados e cristais se formaram. O produto foi coletados através de filtração para proporcionar um sólido amarelo (0,044 g, 66 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆)

5 ♣ ppm 1,2 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H) 2,5 (m, 2 H) 2,7 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 2,9 (m, 1 H) 3,3 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 4,5 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,3 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H) 9,9 (s, 1 H).

Exemplo 37: 4-[(3-isopropilfenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

10 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-morfolin-4-il-etilamina em piridina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 1% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,15 g, 54 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

15 D₆) ♣ ppm 1,2 (d, *J* = 7,1 Hz, 6 H) 2,4 (m, 4 H) 2,6 (m, 2 H) 2,9 (dq, *J* = 6,9 Hz, 1 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 6,6 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H) 7,1 (m, 4 H) 7,3 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 38: 4-[(3-isopropilfenil)amino]-6-[(4-metóxi benzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

20 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com (4-metóxi fenil)metanamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 1% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,209 g, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ♣

25 ppm 1,2 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H) 2,8 (nenhum, 1 H) 2,9 (dq, *J* = 6,9 Hz, 1 H) 3,7 (s, 3 H) 4,4 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H) 6,9 (m, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,1 (dd, *J* = 4,3, 2,5 Hz, 2 H) 7,3 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 39: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

30 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 36, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com uma solução a 1M do alcóxido recentemente preparado de N-(2-

hidróxietil)morfolina em THF. O produto foi coletado através de filtração para proporcionar um sólido amarelo (0,015 g, 8 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,5 (m, 2 H) 2,7 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H) 3,6 (m, 6 H) 4,3 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H) 6,7 (ddd, $J = 8,7, 4,4, 2,5$ Hz, 1 H) 6,8 (dd, $J = 6,8, 2,5$ Hz, 1 H) 7,1 (dd, $J = 9,5, 8,7$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H) 8,4 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H).

Exemplo 40: 4-[(3-cloro-4-fluorobenzil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

4-[(3-cloro-4-fluorobenzil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi preparado de acordo com o procedimento para 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila no Exemplo 36. O produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco no forno a vácuo para proporcionar produto puro (0,356 g, 45 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 5,0 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 7,4 (m, 2 H) 7,6 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Hz, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 8,9 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H) 9,0 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-[(3-cloro-4-fluorobenzil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-morfolin-4-il-etilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 1% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,14 g, 48 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,4 (m, 4 H) 2,6 (m, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 5,0 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H) 6,5 (m, 1 H) 7,0 (s, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,5 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,5 (m, 1 H) 8,8 (s, 1 H).

Exemplo 41: 6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-4-[(4-fenóxi)fenil]amino-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

6-flúor-4-(4-fenóxi-fenilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi preparado de acordo com o procedimento para 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila no Exemplo 36. O produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco no forno a vácuo para proporcionar produto puro (0,324 g, 94 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7,1 (m, 2 H) 7,1 (m, 3 H) 7,4 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 10,1 (m, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-(4-fenóxi-fenilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-

morfolin-4-il-etilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 2% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,12 g, 44 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\downarrow$ ppm 2,5 (m, 4 H) 2,6 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 6,6 (t, $J =$
 5 5,6 Hz, 1 H) 7,0 (m, 2 H) 7,1 (m, 4 H) 7,4 (m, 3 H) 8,2 (s, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 42: 6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

6-flúor-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi preparado de acordo com o procedimento para 6-flúor-4-{(3-isopropilfenil)amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila no Exemplo 36. O produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco no forno a vácuo para proporcionar produto puro (0,2136 g, 66 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\downarrow$ ppm 7,5 (m, 2 H) 7,8 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,1 (s, 1 H) 10,3
 15 (m, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-{[4-(trifluorometil)fenil]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-morfolin-4-il-etilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 2% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,14 g, 55 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\downarrow$ ppm 2,4 (m, 4 H) 3,4 (m, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 6,8 (m, 1 H) 6,9 (s, 1 H) 7,4 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H) 7,7 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 8,9 (s, 1 H) 9,8 (s, 1 H).

Exemplo 43: 4-[(4-isopropilfenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

6-flúor-4-{(4-isopropilfenil)amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi preparado de acordo com o procedimento para 6-flúor-4-{(3-isopropilfenil)amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila no Exemplo 36. O produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco no forno a vácuo para proporcionar produto puro (0,159 g, 63 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\downarrow$ ppm 1,2 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H) 3,0 (m, 1 H) 7,3 (m, 4 H) 8,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H) 10,0 (m, $J = 2,1, 2,1$ Hz, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-[(4-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-morfolin-4-il-etilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 2% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,11 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,2 (d, J = 6,8 Hz, 6 H) 2,4 (m, 4 H) 2,6 (m, 2 H) 2,9 (qt, 1 H) 3,3 (m, 1 H) 3,4 (m, 1 H) 3,6 (m, 4 H) 6,6 (m, 1 H) 7,0 (s, 1 H) 7,2 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,3 (m, 2 H) 8,2 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,5 (s, 1 H).

Exemplo 44: 4-(1*H*-indol-5-ilamino)-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

6-flúor-4-(1*H*-indol-5-ilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi preparado de acordo com o procedimento para 6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila no Exemplo 36. O produto foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco no forno a vácuo para proporcionar produto puro (0,229 g, 78 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 6,5 (m, 1 H) 7,1 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,4 (t, 1 H) 7,5 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,6 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,5 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H) 10,1 (s, 1 H) 11,3 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 6-flúor-4-(1*H*-indol-5-ilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 2-morfolin-4-il-etilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 2 a 10 % em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,103 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,4 (m, 4 H) 2,6 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,4 (m, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 6,5 (m, 2 H) 7,1 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,2 (s, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,4 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 7,5 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H) 11,2 (s, 1 H).

Exemplo 45: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 10% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,102 g, 71 %). ¹H RMN (400

MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,2 (s, 3 H) 2,4 (m, 8 H) 3,3 (m, 4 H) 6,9 (m, 2 H) 7,4 (s, 1 H) 7,5 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 7,6 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H).

Exemplo 47: 6-(benzilamino)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-

5 carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com benzilamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 1% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,051 g, 54 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,5 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H) 7,0 (s, 1 H) 7,2 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H) 7,3 (m, 5 H) 7,5 (m, 2 H) 7,6 (dd, $J = 6,6, 2,5$ Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,9 (s, 1 H) 9,6 (s, 1 H).

Exemplo 48: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

15 Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com N^1, N^1 -dimetilpropano-1,3-diamina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 15% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,040 g, 44 %). ^1H RMN (400 MHz, cloro-
20 fórmio-D) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,3 (s, 6 H) 2,4 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H) 3,2 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H) 3,5 (s, 1 H) 6,3 (s, 1 H) 7,1 (m, 2 H) 7,2 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H) 7,3 (dd, $J = 6,3, 2,8$ Hz, 1 H) 8,4 (s, 1 H) 9,0 (s, 1 H).

Exemplo 49: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

25 Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 3-morfolinopropan-1-amina. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 5% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,065 g, 65 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D6)
30 δ ppm 1,8 (m, 2 H) 2,4 (d, $J = 13,1$ Hz, 6 H) 3,3 (dd, $J = 12,9, 6,8$ Hz, 2 H) 3,6 (m, 4 H) 6,9 (m, 2 H) 7,3 (m, 1 H) 7,5 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H) 7,6 (dd, $J = 6,8, 2,5$ Hz, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H) 9,7 (s, 1 H).

Exemplo 50: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(3-hidróxipropil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 34, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila foi reagido com 3-aminopropan-1-ol. O produto bruto foi purificado através de cromatografia flash em coluna (metanol a 1% em cloreto de metileno) para proporcionar um sólido amarelo (0,048 g, 55 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,8 (m, 2 H) 3,3 (d, J = 6,3 Hz, 4 H) 3,5 (m, 2 H) 6,9 (m, 1 H) 7,0 (s, 1 H) 7,4 (m, 1 H) 7,5 (t, J = 9,2 Hz, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,3 (s, 1 H) 8,8 (s, 1 H).

Exemplo 51: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(1*R*)-1-fenilpropil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Em um frasco para microondas, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (1,3 g, 6,3 mmoles) e 3-cloro-4-fluoroanilina (1,0 g, 6,9 mmoles) foram captados em DME. O frasco foi vedado hermeticamente e aquecido em um reator de microondas a 140 °C durante 15 minutos. Isso foi repetido com mais dois lotes de reagentes. Os conteúdos dos três frascos foram transferidos juntos para um funil separatório e divididos entre EtOAc e Na₂CO₃ a 10% e a camada aquosa extraída mais duas vezes com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre Na₂SO₄ anídrico, filtrados e evaporados para proporcionar 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila de pureza suficiente para ser usado diretamente na próxima etapa (4,6 g, rendimento de 75,3%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,32 - 7,49 (m, 1 H) 7,53 (t, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

O produto da primeira etapa (0,15 g, 0,47 mmoles) foi captado em (R)-(+)-1-fenilpropilamina (2,0 mL, 1,86 g, 13,8 mmoles) em um frasco para microondas. O frasco vedado foi aquecido em um reator de microondas a 180 °C durante 95 min, a reação foi monitorada através de LC/MS. A reação foi cessada e tolueno foi adicionada extrair material de iniciação amina em excesso. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo fofo (94 mg, rendimento de

46,3%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) $\downarrow$ ppm 0,99 (t, $J = 7,33$ Hz, 3 H) 1,81 - 1,98 (m, 2 H) 4,59 (t, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,15 - 7,37 (m, 7 H) 7,40 (dd, $J = 2,40$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,81 (d, $J = 0,76$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5$ 432,13858. Encontrado (MH+) 432,1389.

5 Exemplo 52: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*S*]-1-fenilpropil]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 51, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,15 g, 0,47 mmoles) foi reagido com (s)-(-) -1-fenilpropilamina (2,0 mL, 1,86 g, 13,8 mmoles) em um frasco vedado aquecido em um reator de microondas a 185 °C durante 90 min. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo fofo (82 mg, rendimento de 40,4%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) $\downarrow$ ppm 0,99 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H) 1,78 - 2,01 (m, 2 H) 4,58 (t, $J = 7,20$ Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,14 - 7,37 (m, 7 H) 7,40 (dd, $J = 2,53$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5$ 432,13858; encontrado (MH+) 432,1391.

15 Exemplo 53: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*R*,2*S*]-2-hidróxi-1-metil-2-feniletill]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 51, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,10 g, 0,32 mmoles) foi reagido com (1*S*, 2*R*)-(+)-norefedrina (0,96 g, 6,32 mmoles) em 2 mL de THF. A mistura de reação foi aquecida em um frasco vedado em um reator de microondas a 140 °C durante 50 min, então, aquecida para 160 °C durante 30 min. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo fofo (26,4 mg, rendimento de 18,7%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\downarrow$ ppm 1,03 (d, $J = 6,32$ Hz, 3 H) 3,87 - 4,02 (m, 1 H) 4,67 (t, $J = 4,67$ Hz, 1 H) 5,46 (d, $J = 4,29$ Hz, 1 H) 6,43 (d, $J = 9,35$ Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,12 (t, $J = 7,33$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,46 (m, 6 H) 7,48 - 7,55 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_5\text{O}$ 448,13349. Encontrado (MH+), 448,1334.

30 Exemplo 54: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*S*,2*R*]-2-hidróxi-1-metil-2-feniletill]amino}-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 51, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,10 g, 0,32 mmoles) foi reagido com (1R, 2S)-(-) norefedrina (0,96 g, 6,32 mmoles) em 2 mL de THF. A mistura de reação foi aquecida em um frasco vedado em um reator de microondas a 140 °C durante 105 min. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo fofo (26,7 mg, rendimento de 18,9%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,09 (d, *J* = 6,32 Hz, 3 H) 3,94 - 4,06 (m, 1 H) 4,73 (t, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 5,52 (d, *J* = 4,29 Hz, 1 H) 6,49 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,18 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H) 7,22 - 7,51 (m, 6 H) 7,58 (d, *J* = 4,29 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₂₄H₁₉ClFN₅O 448,13349. Encontrado (MH⁺) 448,1334.

Exemplo 55: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2R)-2-hidróxiopropil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 51, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,10 g, 0,32 mmoles) foi reagido com (R)- 1-amino-2-propanol (0,47 g, 6,32 mmoles) em 2 mL de THF. A mistura de reação foi aquecida em um frasco vedado em um reator de microondas a 140 °C durante 40 min. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo (20,7 mg, rendimento de 17,6%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,08 (d, *J* = 6,32 Hz, 3 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 1 H) 4,73 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₁₈H₁₅ClFN₅O 372,10219. Encontrado (MH⁺) 372,1019.

Exemplo 56: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2S)-2-hidróxiopropil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 51, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (0,10 g, 0,32 mmoles) foi reagido com (S)- 1-amino-2-propanol (0,47 g, 6,32 mmoles) em 2 mL de THF. A mistura de reação foi aquecida em um frasco vedado em um

reator de microondas a 140 °C durante 40 min. O produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa e liofilizado para proporcionar um sólido amarelo (20,8 mg, rendimento de 17,7%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,32 Hz, 3 H) 2,96 - 3,03 (m, 2 H) 3,68 (s, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 6,46 (m, 1H) 6,80 (s, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H); HRMS (ESI+) calculado para C₁₈H₁₅ClFN₅O 372,10219. Encontrado (MH⁺) 372,1019.

Exemplo 57: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*S*]-1-feniletíl]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (168 mg, 0,5 mmoles, 1 eq) foi reagido com (1*S*)-1-feniletilamina (1,3 mL, 10 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 48 mg de produto (rendimento de 23%).

Exemplo 58: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*S*]-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (80 mg, 0,25 mmol, 1 eq) foi reagido com (1*S*)-2-morfolin-4-il-1-feniletilamina (400 mg, 2 mmoles, 8 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 7 mg de produto (rendimento de 6%): HRMS (ESI+) calculado para C₂₇H₂₄ClFN₆O 503,1757 (M+H). Encontrado 503,1755 (M+H).

Exemplo 59: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[1*R*]-1-feniletíl]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (73 mg, 0,23 mmoles, 1 eq) foi reagido com (1*R*)-1-feniletilamina (993 mg, 4,6 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 25 mg de produto (rendimento de 35%): HRMS (ESI+) calculado para C₂₃H₁₇ClFN₅ 418,1230 (M+H). Encontrado (M+H) 418,1231.

Exemplo 60: 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-il-1-feniletíl)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (53 mg, 0,17 mmoles, 1 eq) foi reagido com 2-morfolin-4-il-1-feniletilamina (700 mg, 3,4 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 60mg de produto (rendimento de 54%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{27}H_{24}ClFN_6O$ 503,1757 (M+H). Encontrado (M+H) 503,1743.

Exemplo 61: 6-[(2-amino-6-fluorobenzil)amino]-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (316 mg, 1 mmoles, 1 eq) foi reagido com 2-amino-6-fluorobenzilamina (2,5 g, 18 mmoles, 18 eq) em THF (2 mL). A mistura de reação foi diluída com uma mistura a 1:1 de acetonitrilo e água e o precipitado amarelo foi coletado através de filtração. O sólido foi triturado com hexanos/éter, para proporcionar 86 mg de produto como um sólido amarelo claro (rendimento de 20%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{15}ClF_2N_6$ 437,1088 (M+H). Encontrado (M+H) 437,1078.

Exemplo 62: 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-Cloro-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (1,25 g, 6 mmoles, 1 eq) foi reagido com 3,4-dicloroanilina (1,06 g, 6,6 mmoles, 1,1 eq) em DME (5mL). O produto bruto foi recristalizado a partir de éter/acetato de etila para obter 1,26 g de 4-(3,4-diclorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 63%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{15}H_7ClFN_4$ 333,0105 (M+H).

Encontrado (M+H) 333,0104.

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3,4-diclorofenilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com 2-morfolin-4-il-1-etilamina (3 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 60 mg de produto (rendimento de 13%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2FN_6O$ 443,1149 (M+H). Encontrado (M+H) 443,1141.

Exemplo 63: 4-[(3,4-diclorofenil)amino]-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiri-

dina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3,4-diclorofenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300mg, 1,1mmoles, 1eq) foi reagido com piridina-3-ilmetilamina (2,8 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 41 mg de produto (rendimento de 11%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{14}Cl_2N_6$ 421,0730 (M+H). Encontrado (M+H) 421,0723.

Exemplo 64: 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-Cloro-3,6-difluoro-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (1,25 g, 6 mmoles, 1 eq) foi reagido com 3-bromo-4-metilanilina (0,9 g, 6,6 mmoles, 1,1 eq) em DME (5 mL). O produto bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila para obter 1,3 g de 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 61%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{16}H_{10}BrFN_4$ 357,0145 (M+H). Encontrado (M+H) 357,0146.

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com 2-morfolin-4-il-1-etilamina (3 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 67 mg de produto (rendimento de 18%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{23}BrN_6O$ 467,1190 (M+H). Encontrado (M+H) 467,1186.

Exemplo 65: 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-[(1*R*)-1-feniletíl)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com (1*R*)-1-feniletíl)amina (3 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 77 mg de produto (rendimento de 20%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{24}H_{20}BrN_5$ 458,0970 (M+H). Encontrado (M+H) 458,0975.

Exemplo 66: 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-[(piridina-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-[(3-bromo-4-metilfenil)amino]-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com piridina-3-ilmetilamina (2,8 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 55 mg de produto (rendimento de 14%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{22}H_{17}BrN_6$ 445,0771 (M+H). Encontrado (M+H) 445,0761.

Exemplo 67: 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-Cloro-3,6-difluoro-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (1,25 g, 6 mmoles, 1 eq) foi reagido com 3,5-dicloroanilina (1,06 g, 6,6 mmoles, 1,1 eq) em DME (5 mL). O produto bruto foi recristalizado a partir de metanol/acetato de etila para obter 1,4 g de 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 70%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{15}H_7ClFN_4$ 333,0105 (M+H). Encontrado (M+H) 333,01046.

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3,5-diclorofenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com 2-morfolin-4-il-1-etilamina (3 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 56 mg de produto (rendimento de 14%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2FN_6O$ 443,1149 (M+H). Encontrado (M+H) 443,1139.

Exemplo 68: 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-[(1*R*)-1-feniletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com (1*R*)-1-feniletil)amina (3 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 87 mg de produto (rendimento de 22%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2N_5$ 434,0934 (M+H). Encontrado (M+H) 434,0927.

Exemplo 69: 4-[(3,5-diclorofenil)amino]-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3,5-

diclorofenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (300 mg, 1,1 mmoles, 1 eq) foi reagido com piridina-3-ilmetilamina (2,8 mL, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 31 mg de produto (rendimento de 8%): HRMS (ESI+) calculado para $C_{21}H_{14}Cl_2N_6$ 421,0730 (M+H). Encontrado (M+H) 421,0721.

Exemplo 70: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-((R)1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com (R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (1,36 mL, 9,49 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 58 mg de produto (rendimento de 28%): 1H RMN (400 MHz, $DM-SO-D_6$) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 1,91 - 2,07 (m, 2 H) 2,71 - 2,87 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 4 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,44 (t, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 6,06, 1,77 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H).

Exemplo 71: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-((S)1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles) foi reagido com (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (1,36 mL, 9,49 mmoles, 20 eq) para obter 67 mg de produto (rendimento de 31%): 1H RMN (400 MHz, $DMSO-D_6$) δ ppm 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 1,92 - 2,07 (m, 2 H) 2,71 - 2,84 (m, 2 H) 5,13 (s, 1 H) 7,08 - 7,19 (m, 4 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,45 (t, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 6,32, 2,27 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

Exemplo 72: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-((S)-indan-1-ilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com (S)-(+)-1-aminoindano (1,21 mL, 9,49 mmoles, 20 eq) para obter 59 mg de produto (rendimento de 29%): 1H RMN (400

MHz, DMSO-D6) $\downarrow$ ppm 1,89 - 2,00 (m, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 1 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H) 5,39 - 5,49 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,46 (t, $J = 8,84$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J = 6,32, 2,27$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

5 Exemplo 73: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-((R)-(-)-indan-1-ilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com (R)-(-)-1-aminoindano (1,21 mL, 9,49 mmoles, 20 eq) para obter 45 mg de produto (rendimento de 22%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) $\downarrow$ ppm 1,88 - 1,99 (m, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H) 5,40 - 5,48 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,46 (t, $J = 8,97$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J = 6,06, 2,27$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,89 (d, $J = 0,51$ Hz, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

15 Exemplo 74: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-(((S)-(-)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com (S)-(-)-2-aminometil-1-etilpirrolidina (0,608 mL, 4,75 mmoles, 10 eq) para obter 73 mg de produto (rendimento de 36%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) $\downarrow$ ppm 1,04 (t, $J = 7,07$ Hz, 3 H) 1,54 - 1,72 (m, 3 H) 1,84 - 1,93 (m, 1 H) 2,12 - 2,20 (m, 1 H) 2,26 (dd, $J = 11,87, 6,82$ Hz, 1 H) 2,65 - 2,72 (m, 1 H) 2,88 (dd, $J = 11,75, 7,20$ Hz, 1 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H) 6,59 (t, $J = 5,56$ Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,46 (t, $J = 9,09$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J = 6,32, 2,78$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H).

25 Exemplo 75: 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-(((R)-(+)-1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

30 Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com (R)-(+)-2-aminometil-1-etilpirrolidina (0,608

mL, 4,75 mmoles, 10 eq) para obter 86 mg de produto (rendimento de 42%):
 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,04 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H) 1,55 - 1,72
 (m, 3 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 2,17 (q, $J = 8,25$ Hz, 1 H) 2,23 - 2,32 (m, 1 H)
 2,65 - 2,74 (m, 1 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 1 H)
 5 6,60 (t, $J = 5,68$ Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,46 (t, $J = 8,97$ Hz, 1
 H) 7,57 (dd, $J = 6,57, 2,53$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H).

Exemplo 78: 4-(3-iodofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-
 10 6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,35 g, 1,69 mmoles) foi reagido com 3-
 iodo-anilina (0,225 mL, 1,87 mmoles, 1,1 eq) 2-etóxi-etanol (5 mL). Após
 cromatografia em coluna (acetato de etila a 10-20% em hexano), 575 mg de
 6-flúor-4-(3-iodofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila foram obtidos (ren-
 dimento de 44%): 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,25 (t, $J = 7,96$ Hz, 1
 15 H) 7,40 (ddd, $J = 8,08, 2,15, 0,88$ Hz, 1 H) 7,67 (dt, $J = 7,83, 1,26$ Hz, 1 H) 7,75
 (t, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Segundo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 6-flúor-
 4-(3-iodofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (1,46 g, 3,74 mmoles, 1 eq)
 foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (10 mL, 76,2 mmoles, 20 eq) em
 20 tetrahidrofurano (10 mL). Processamento e cromatografia flash em coluna
 eluindo com álcool metílico a 3-6% em diclorometano proporcionaram 4-(3-
 iodo-fenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila em um
 rendimento de 17%. 1H RMN (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2,43 (s, 4 H) 2,55
 (t, $J = 6,44$ Hz, 2 H) 3,36 (q, $J = 6,15$ Hz, 2 H) 3,53 - 3,61 (m, 4 H) 6,66 (t, $J =$
 25 5,43 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,19 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,57 (d,
 $J = 8,08$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Exemplo 79: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(3-(prop-1-inil)fenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Uma mistura de 4-(3-iodofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-
 30 1,7-naftiridina-3-carbonitrila (105,6 mg, 0,21 mmoles, 1 eq) e tetra-
 kis(trifenilfosfina)paládio(0) (25 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) foi captada em to-
 lueno (2,5 mL) em um tubo para microondas. Tributyl(prop-1-inil)estano

(193 μ L, 0,63 mmoles, 3 eq) foi adicionado à mistura. O tubo foi vedado e aquecido a 150°C durante 1 hr. Processamento, seguido por cromatografia (álcool metílico a 1-3% em diclorometano), proporcionaram 35,6 mg de produto (rendimento de 41%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,40 - 2,46 (m, 4 H) 2,55 (t, J = 6,69 Hz, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 3,55 - 3,60 (m, 4 H) 6,64 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H).

Exemplo 80: 4-(3-(furano-2-il)fenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

10 Uma mistura de 4-(3-iodofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (101,5 mg, 0,20 mmoles, 1 eq) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (25 mg, 0,02 mmoles, 0,1 eq) foi captada em tolueno (3 mL) em um tubo para microondas. Tributil(prop-1-inil)estano (192 μ L, 0,63 mmoles, 3 eq) foi adicionado à mistura. O tubo foi, então, vedado e aquecido 150°C durante 1 hr. Processamento, seguido por HPLC preparativa, proporcionaram 56,3 mg de produto (rendimento de 63%): ^1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- D_3) δ ppm 2,47 - 2,73 (m, J = 42,19 Hz, 6 H) 3,25 - 3,36 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 4 H) 5,58 (s, 1 H) 6,39 (dd, J = 3,54, 1,77 Hz, 1 H) 6,66 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H).

Exemplo 81: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(3-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,355 g, 1,71 mmoles, 1 eq) foi reagido com 3-nitroanilina (0,27 mL, 1,95 mmoles, 1,1 eq) em 2-etóxi-etanol (4,5 mL). Cromatografia em coluna (acetato de etila a 15-20% em hexano), proporcionaram 676 mg de 6-flúor-4-(3-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 43%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,74 (t, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H) 8,12 - 8,16 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,21 (t, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 6-flúor-4-(3-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,346 g, 1,12 mmoles, 1

eq) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (3 mL, 22,9 mmoles, 20 eq) em tetrahidrofurano (2 mL). Processamento e cromatografia flash em coluna eluindo com álcool metílico a 2-5% em diclorometano proporcionaram 90,6 mg de produto (rendimento de 19%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm

5 2,37 - 2,48 (m, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 3,54 - 3,61 (m, 4 H) 6,71 - 6,80 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 2 H) 8,00 - 8,05 (m, 1 H) 8,06 - 8,08 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H).

Exemplo 82: 4-(3-aminofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

10 Uma mistura de 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(3-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (120 mg, 0,29 mmoles, 1 eq) e SnCl₂·2H₂O (348 mg, 1,54 mmoles, 5,3 eq) em álcool etílico (12 mL) foi aquecida até refluxo durante 2,5 hr. Após esfriar para a temperatura ambiente, água (10 mL) foi adicionada, seguido por bicarbonato de sódio (500 mg). A mistura foi agitada

15 em temperatura ambiente durante 1 hr. Extração com acetato de etila, seguido por cromatografia em coluna (álcool metílico a 3-5% em diclorometano), proporcionaram 43 mg de produto (rendimento de 39%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 2,40 - 2,48 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 4 H) 5,18 - 5,27 (m, 2 H) 6,39 - 6,47 (m, 3 H) 6,57 (s,

20 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H).

Exemplo 83: 3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzoato de metila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,360 g, 1,73 mmoles, 1 eq) foi reagido

25 com 3-aminobenzoato de metila (0,288 mL, 1,91 mmoles, 1,1 eq) em 2-etóxi-etanol (5 mL). Cromatografia em coluna (acetato de etila a 10-20% em hexano) proporcionaram 516,5 mg de 3-(3-ciano-6-flúor-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzoato de metila (rendimento de 31%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 3,88 (s, 3 H) 7,62 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, *J* =

30 8,46, 1,89, 1,52 Hz, 1 H) 7,88 - 7,93 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 3-(3-

ciano-6-flúor-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzoato de metila (0,25 g, 0,78 mmoles, 1 eq) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1 mL, 7,62 mmoles, 9,8 eq) em tetrahydrofurano (4 mL). Processamento e cromatografia flash em

5 539 mg de produto (rendimento de 54%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,40 - 2,46 (m, 4 H) 2,55 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,54 - 3,60 (m, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 6,67 (t, J = 5,18 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,56 (dt, J = 4,36, 1,23 Hz, 2 H) 7,79 - 7,83 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H).

Exemplo 84: ácido 3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilami-

10 no)benzóico

A 3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzoato de metila em tetrahydrofurano (12 mL) foram adicionados álcool metílico (4,5 mL) e hidróxido de lítio (1N, 4,5 mL). Após 12 hr, os solventes foram evaporados e a mistura bruta foi purificada através de HPLC preparativa para proporcionar ácido 3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzóico em um rendimento quantitativo. ¹H RMN (400 MHz, Me-
15 OD) δ ppm 3,13 - 3,23 (m, 6 H) 3,72 (t, J = 6,06 Hz, 2 H) 3,84 - 3,90 (m, 4 H) 7,09 (s, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,90 - 7,96 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

20 Exemplo 85: N-(3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)fenil)metano-sulfonamida

4-(3-aminofenilamino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (111 mg, 0,29 mmoles, 1 eq) foi suspenso em cloreto de metileno (10 mL). Trietilamina (44 μ L, 0,32 mmoles, 1,1 eq) foi adicionada e a mistura
25 foi esfriada para 0 °C. Cloreto de metil-sulfonila (24 μ L, 0,31 mmoles, 1,1 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 12 hr. Mais 44 μ L de trietilamina (1,1 eq) e 48 μ L de cloreto de metil-sulfonila (2,2 eq) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 12 hr. Processamento e HPLC preparativa proporcionaram 45,5 mg de produto
30 (rendimento de 34%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,39 - 2,47 (m, 4 H) 2,56 (t, J = 6,82 Hz, 2 H) 2,99 - 3,03 (m, 3 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 6,63 (t, J = 6,06 Hz, 1 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,08

(d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,16 (m, 1 H) 7,36 (t, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 9,69 (s, 2 H).

Exemplo 86: 3-(3-ciano-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzamida

5 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,360 g, 1,73 mmoles, 1 eq) foi reagido com 3-aminobenzamida (0,260 mL, 1,91 mmoles, 1,1 eq) em 2-etóxi-
etanol (5 mL). Cromatografia em coluna (álcool metílico a 5% em diclorometano) proporcionaram 231 mg de 3-(3-ciano-6-flúor-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzamida
10 (rendimento de 43%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,81 - 7,92 (m, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 3-(3-ciano-6-flúor-1,7-naftiridin-4-ilamino)benzamida (0,23 g, 0,78 mmoles, 1 eq)
15 foi reagida com 4-(2-aminoetil)morfolina (2 mL, 15,2 mmoles, 20 eq) em tetrahidrofurano (3 mL). Processamento e cromatografia flash em coluna eluindo com álcool metílico a 2,5-5% em diclorometano proporcionaram 116,6 mg de produto (rendimento de 37%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2,38 - 2,48 (m, 4 H) 2,52 - 2,59 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,53 - 3,62 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 3 H) 7,73 - 7,81 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H).
20

Exemplo 87: 4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-6-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,281 g, 1,35 mmoles, 1 eq) foi reagido
25 com 4-aminobifenila (0,253 g, 1,50 mmoles, 1,1 eq) em 2-etóxi-
etanol (5 mL). Cromatografia em coluna (acetato de etila a 10-30% em hexano) proporcionaram 228,5 mg de 4-(1,1'-bifenil-4-ilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 50%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm
30 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 4 H) 7,73-7,80 (m, 4 H) 8,22 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H)

 Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(1,1'-

bifenil-4-ilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,23 g, 0,68 mmoles, 1 eq) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1 mL, 7,6 mmoles, 10 eq) em tetrahidrofurano (4 mL). Processamento e cromatografia flash em coluna eluindo com álcool metílico a 2-5% em diclorometano proporcionaram 99 mg de produto (rendimento de 33%): ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,24 - 3,54 (m, 6 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 4 H) 7,45 (s, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 2 H) 7,82 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 8,06 - 8,11 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Exemplo 88: 6-(2-morfolinoetilamino)-4-(4-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-cloro-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,36 g, 1,73 mmoles, 1 eq) foi reagido com 4-nitroanilina (0,263 g, 1,90 mmoles, 1,1 eq) em 2-etóxi-etanol (5 mL). Cromatografia em coluna (acetato de etila a 20-28% em hexano) proporcionaram 205 mg de 6-flúor-4-(4-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 38%).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 6-flúor-4-(4-nitrofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,205 g, 0,66 mmoles, 1 eq) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1 mL, 7,6 mmoles, 10 eq) em tetrahidrofurano (4 mL). Processamento e cromatografia flash em coluna eluindo com álcool metílico a 2-4% em diclorometano proporcionaram 51,4 mg de produto (rendimento de 18%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,35 - 2,42 (m, J = 3,79 Hz, 4 H) 2,46 - 2,50 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,52 - 3,57 (m, 4 H) 6,78 (s, 1 H) 6,89 (t, J = 5,56 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 2 H) 8,18 - 8,23 (m, J = 9,73, 3,03, 2,65 Hz, 2 H) 8,54 (s, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

Exemplo 89: 4-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)-6-(2-morfolinoetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Uma mistura de 4-(4-cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (318 mg, 1 mmoles, 1 eq) e NaH (60% em óleo mineral, 44 mg, 1,1 mmoles, 1,1 eq) foi dissolvida em DMF (5 mL). Após 10 min de agitação vigorosa em temperatura ambiente, Mel (75 μ L, 1,2 mmoles,

1,2 eq) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 12 hr. Extração com acetato de etila e HPLC preparativa proporcionaram 233,8 mg de 4-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 71%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 3,83 (s, 3 H) 6,80 - 6,85 (m, *J* = 8,59, 4,29, 2,53 Hz, 1 H) 7,03 (dd, *J* = 6,57, 2,53 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,86 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-((3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (0,200 g, 0,61 mmoles, 1 eq) foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (1 mL, 7,6 mmoles, 10 eq) em tetrahidrofurano (4 mL). Processamento e HPLC preparativa proporcionaram 96,8 mg de produto (rendimento de 36%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 2,37 - 2,44 (m, 4 H) 2,44 - 2,48 (m, 2 H) 3,41 (q, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,55 - 3,60 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 6,77 (ddd, *J* = 8,65, 4,36, 2,65 Hz, 1 H) 6,86 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J* = 6,82, 2,53 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

Exemplo 90: 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(ciclopropilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (196 mg, 0,62 mmoles, 1 eq) foi reagido com ciclopropilamina (0,215 mL, 3,08 mmoles, 5 eq) em tetrahidrofurano (4 mL). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 3 mg de produto (rendimento de 1 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 0,41 - 0,56 (m, 2 H) 0,68 - 0,84 (m, 2 H) 2,08 (s, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,47 (t, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H).

Exemplo 91: 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(*terc*-pentilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(4-Cloro-3-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (150 mg, 0,47 mmoles, 1 eq) foi reagido com *terc*-amilamina (3 mL). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 35,9 mg de produto (rendimento de 20 %): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) ↓ ppm 0,80 (t, *J* = 7,45 Hz, 3 H)

1,30 - 1,40 (m, 6 H) 1,82 (q, $J = 7,49$ Hz, 2 H) 6,30 - 6,42 (m, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,43 (t, $J = 9,09$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

Exemplo 92: 6-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-4-(ciclopentilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila

5 dina-3-carbonitrila

Uma mistura de 3-cloro-4-fluorobenzenamina (550 mg, 3,78 mmoles, 38 eq), 4-(ciclopentilamino)-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila (28 mg, 0,1 mmoles, 1 eq) e carbonato de césio (506 mg, 1,55 mmoles, 15,5 eq) em DMF (4 mL) foi aquecida para 200 °C em um tubo para microondas durante 1hr usando um reator de microondas. Purificação por HPLC preparativa proporcionou 15 mg de produto (rendimento de 36%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 1,70 - 1,91 (m, 4 H) 1,99 - 2,16 (m, 2 H) 4,58 - 4,76 (m, 1 H) 7,33 (t, $J = 9,09$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,80 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,97 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 9,64 (s, 1 H).

Exemplo 93: 6-(Benzil-metil-amino)-4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (190 mg, 0,6 mmoles, 1 eq) foi reagido com benzil metil amina (1,46 g, 12 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 150 mg de produto (rendimento de 60 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 4,98 (s, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 4 H) 7,27 - 7,41 (m, 3 H) 7,48 (t, $J = 8,97$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J = 6,69, 2,40$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H).

Exemplo 94: 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-ciclopentilamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (200 mg, 0,64 mmoles, 1 eq) foi reagido com ciclopentila amina (1,26 mL, 12,8 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 80 mg de produto (rendimento de 33 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,43 -

1,63 (m, 4 H) 1,65 - 1,78 (m, 2 H) 1,91 - 2,07 (m, $J = 9,35$ Hz, 2 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 6,81 - 6,98 (m, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

Exemplo 95: 4-Fenilamino-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-[1,7]naftiridina-3-carbo-

5 nitrila

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 4-Cloro-6-flúor-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (622 mg, 3,0 mmoles, 1 eq) foi reagido com anilina (0,3 ml, 3,3 mmoles, 1,1 eq) em DME (8 mL). O produto bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila para obter 634 mg de 6-flúor-4-fenilamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (rendimento de 80 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 7,23 - 7,34 (m, 3 H) 7,42 (t, $J = 7,71$ Hz, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 10,15 (br, s, 1 H).

Seguindo o procedimento descrito acima no Exemplo 1, 6-flúor-4-fenilamino-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila (373 mg, 1,42 mmoles, 1 eq) foi reagido com C-piridin-3-il-metilamina (2,9 ml, 28,4 mmoles, 20 eq). O produto bruto foi purificado via HPLC preparativa para obter 249 mg de produto (rendimento de 50 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 4,56 (d, $J = 6,32$ Hz, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 3 H) 7,33 (dd, $J = 7,58$, 4,80 Hz, 1 H) 7,41 (t, $J = 7,83$ Hz, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,75 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,39 - 8,48 (m, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H).

TESTAGEM BIOLÓGICA

Para determinar se inibidores de Tpl2 podem ser eficazes no tratamento de artrite reumatóide, bem como outros estados doentios inflamatórios, uma estrutura de quinase Tpl2/Cot humana N-terminal 6His-rotulada que codifica os resíduos 30-398 foi expressa em um sistema de baculovírus (BD Biosciences, San Jose, CA). Células Sf9 expressando a quinase foram submetidas à lise em NaFosfato a 50 mM, pH = 8; NaCl a 300 mM; imidazola a 5 mM; EGTA a 0,1 mM; beta-glicerofosfato a 25 mM; TX-100 a 1%, glicérol a 1%; beta-mercaptoetanol a 6 mM e inibidores de protease. O lisato foi centrifugado através de centrifugação e foi carregado sobre uma coluna de Ni-Sepharose. A coluna foi lavada com NaFosfato a 50 mM, pH = 8; NaCl

a 300 mM; imidazola a 15 mM; glicerol a 1%; e beta-mercaptoetanol a 6 mM. His-Tpl2 foi eluída com NaFosfato a 50 mM, pH = 8; NaCl a 300 mM; imidazola a 250 mM; glicerol a 1%; e beta-mercaptoetanol a 6 mM. A proteína eluída foi ainda purificada através de cromatografia por exclusão de tamanho.

- 5 Frações correspondendo à Tpl2 monomérica foram, então, usadas no ensaio.

Atividade de Tpl2/Cot foi diretamente ensaiada usando GST-MEK1 como um substrato. Fosforilação por GST-MEK1 sobre resíduos de serina 217 e 221 foi detectada através de ELISA. Tpl2 a 0,4 nM foi incubada
10 com GST-MEK1 a 35 nM em um tampão de reação de quinase contendo MOPS a 20 mM, pH = 7,2; ATP a 50 μ M; $MgCl_2$ a 20 mM; DTT a 1 mM; β -glicerofosfato a 25 mM; EGTA a 5 mM; e ortovanadato de sódio a 1 mM durante 1 h a 30°C. Os compostos da invenção solubilizados em DMSO a
15 100% foram pré-diluídos em tampão de ensaio, de modo que a concentração final de DMSO na reação fosse de 1%. A reação de quinase foi realizada em um volume de 100 μ l sobre lâminas com 96 cavidades. A reação de quinase foi, então, cessada com a adição de EDTA a 100 mM. A mistura de reação toda foi, então, transferida para a lâmina de detecção, uma lâmina
20 com 96 cavidades Immunosorb que tinha sido pré-revestida com anticorpo anti-GST (Amersham). Após uma incubação de 1 hora em temperatura ambiente, a lâmina de detecção foi lavada 4 vezes com TBST (TBS+Tween 20 a 0,05%) e então, incubada durante mais uma hora em temperatura ambiente com anticorpo anti-fosfo MEK1 (Cell Signaling) 1:1000 em MOPS a 10 mM; NaCl a 150 mM; Tween 20 a 0,05%; Gelatina a 0,1%; NaN_3 a 0,02%; e
25 BSA a 1%. A lâmina de detecção foi lavada novamente e incubada durante 30 min com IgG anti-coelho de cabra rotulada com DELFIA Europium (Eu) (Perkin-Elmer), 1:4000 no mesmo tampão usado para a incubação primária. Após uma lavagem final, Solução de detecção de Eu foi adicionada a cada cavidade e o sinal de Eu foi medido em um Wallac Victor² Multilabel Counter.
30 Cálculos de IC_{50} foram realizados usando o pacote de software XLfit (IDBS, Guildford, Reino Unido). Valores de IC_{50} para compostos representativos de acordo com a invenção são listados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Exemplo	IC ₅₀ (μM)
1	0,05
2	11,6
3	1,16
4	10,7
5	>40
7	0,008
8	>40
9	1,7
10	7,6
11	0,006
12	0,065
13	3,6
14	0,017
15	>40
16	>10
17	>10
18	>10
19	0,009
20	0,29
21	0,0096
22	0,079
23	0,036
24	1,12
25	0,038
26	10
27	4,6
28	>40
29	>40
30	>40
31	>40
32	>40
33	>40
34	1,5
35	5
36	>40
37	>40
38	>40

39	>40
40	>40
41	0,3
42	>40
43	>40
44	>40
45	20
47	0,1
48	5
49	3
50	40
51	0,41
52	>40
53	7
54	1,3
55	1,5
56	3,6
57	36
58	3,7
59	0,012
60	2,4
61	10,5
62	10
63	>40
64	>40
65	6,2
66	>40
67	4,2
68	0,94
69	4,1
70	1,5
71	3,9
72	1,5
73	0,43
74	0,18
75	7
78	7,1
79	>10
80	>10
81	0,27
82	>10

83	>10
84	>10
85	>10
86	>10
87	>40
88	7,0
89	>40
90	10
91	>40
92	8
93	>40
94	7,6
95	0,33

Compostos representativos adicionais da invenção feitos de acordo com os métodos descritos aqui e seus valores de IC₅₀ correspondentes são listados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

5

Exemplo	Composto	IC ₅₀ (μM)
96	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-metóxi-benzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,2
97	6-flúor-4-[(3-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
98	4-[(3-cloro-4-fluorobenzil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
99	6-flúor-4-(4-fenóxi-fenilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila	20
100	6-flúor-4-[[4-(trifluorometil)fenil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
101	6-flúor-4-[(4-isopropilfenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
102	6-flúor-4-(1H-indol-5-ilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
103	Ácido 6-amino-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carboxílico	>40
104	6-flúor-4-[(3-iodofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
105	6-flúor-4-[(3-nitrofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>10
106	4-[(4-benzilfenil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,3
107	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)(metil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>10
108	4-[(4-benzilfenil)amino]-6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>10
109	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(1-piridin-2-iletil)amino]quinolina-3-carbonitrila	0,064
110	4-(terc-butilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,63

111	4-(ciclopropilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	2,8
112	4-(ciclopentilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,32
113	4-(cicloheptilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,16
114	4-(ciclohexilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,47
115	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(1-feniletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
116	4-(piperidin-4-ilamino)-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
117	6-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)etilamino)-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	2,4
118	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(1-metil-1-feniletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	1,2
119	4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(piridin-4-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,031
120	4-(2-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-1,7-naftiridin-6-ilamino)etil)benzeno-sulfonamida	0,23
121	6-[(3-bromobenzil)amino]-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,43
122	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2-piperidin-1-iletil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	2,5
123	4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-6-(piridin-2-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,13
124	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2-metóxibenzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,37
125	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(metil-sulfonil)benzil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,023
126	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(2,6-diclorobenzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	24,6
127	4,6-bis[(2,6-diclorobenzil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
128	6-flúor-4-[[4-(trifluorometóxi)fenil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
129	4-(ciclopentilamino)-6-(((2S)-1-etilpirrolidin-2-il]metil)amino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	2,8
130	4-(terc-butilamino)-6-[[4-(metil-sulfonil)benzil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	4,6
131	4,6-bis[[(1R)-1-feniletil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,56
132	4,6-bis[[4-(metil-sulfonil)benzil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	16,9
133	4-(cicloheptilamino)-6-[[1(R)-1-feniletil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,92
134	6-[(3-cianobenzil)amino]-4-(cicloheptilamino)quinolina-3-carbonitrila	2,5
135	4-[(1,1-dimetilpropil)amino]-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,1

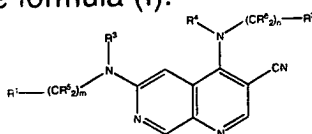
136	4-[cicloheptil(metil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,36
137	4-[cicloheptil(metil)amino]-6-[[1R)-1-feniletil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
138	4-[(1,1-dimetilprop-2-iril)amino]-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,7-3-carbonitrila	>40
139	6-amino-4-[(3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]quinolina-3-carbonitrila	0,27
140	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4(5)imidazolil]amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	0,079
141	4-[(1,1-dimetilpropil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
142	4-[(1-etinilciclohexil)amino]-6-flúor-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	28
143	6-(terc-butilamino)-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40
144	4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(cicloheptilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	5,2
145	4,6-bis(piridin-3-ilmetilamino)-1,7-naftiridina-3-carbonitrila	>40

Pretende-se que cada uma das patentes, pedidos e publicações impressas, incluindo livros, mencionados no presente documento de patente seja aqui incorporado por referência em sua totalidade.

- Conforme aqueles habilitados na técnica apreciarão, numerosas
- 5 alterações e modificações podem ser feitas nas modalidades preferidas da invenção sem se desviar do espírito da invenção. Pretende-se que todas de tais variações caiam dentro do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



(I)

5 em que:

R¹ é selecionado do grupo consistindo de C₃₋₁₀ cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1-4 porções selecionadas do grupo consistindo de:

- 10 a) halogênio, b) CN, c) NO₂, d) N₃, e) OR⁷, f) NR⁸R⁹, g) oxo, h) tioxo, i) S(O)_pR⁷, j) SO₂NR⁸R⁹, k) C(O)R⁷, l) C(O)OR⁷, m) C(O)NR⁸R⁹, n) Si(C₁₋₆ alquila)₃, o) C₁₋₆ alquila, p) C₂₋₆ alquenila, q) C₂₋₆ alquinila, r) C₁₋₆ alcóxi, s) C₁₋₆ alquiltio, t) C₁₋₆ haloalquila, u) C₃₋₁₀ cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

15 em que qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R¹⁰;

R² é selecionado do grupo consistindo de C₃₋₁₀ cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila, cada uma opcionalmente substituída por 1-4 porções selecionadas do grupo consistindo de:

- 20 a) halogênio, b) CN, c) NO₂, d) N₃, e) OR⁷, f) NR⁸R⁹, g) oxo, h) tioxo, i) S(O)_pR⁷, j) SO₂NR⁸R⁹, k) C(O)R⁷, l) C(O)OR⁷, m) C(O)NR⁸R⁹, n) Si(C₁₋₆ alquila)₃, o) C₁₋₆ alquila, p) C₂₋₆ alquenila, q) C₂₋₆ alquinila, r) C₁₋₆ alcóxi, s) C₁₋₆ alquiltio, t) C₁₋₆ haloalquila, u) C₃₋₁₀ cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

25 em que qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R¹⁰;

alternativamente, R² é selecionado do grupo consistindo de halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por 1-4 R¹⁰ groups, C₁₋₆ haloalquila, NR⁸R⁹, OR⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹, S(O)_pR⁷ e N₃;

30 R³ e R⁴ são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

- a) H, b) C(O)R⁷, c) C(O)OR⁷, d) C(O)NR⁸R⁹, e) C₁₋₆ alquila, f) C₂₋₆

alquenila, g) C₂₋₆ alquinila, h) C₁₋₆ haloalquila, i) C₃₋₁₀ cicloalquila, j) arila, k) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e l) heteroarila,

em que qualquer um de e) – l) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R¹⁰;

5 R⁵ e R⁶, em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

a) H, b) halogênio, c) OR⁷, d) NR⁸R⁹, e) C₁₋₆ alquila, f) C₂₋₆ alquenila, g) C₂₋₆ alquinila, h) C₁₋₆ haloalquila e i) arila;

alternativamente, quaisquer dois grupos R⁵ ou R⁶ groups e o carbono ao qual eles estão ligados, podem formar um grupo carbonila;

R⁷, em cada ocorrência, é selecionado do grupo consistindo de:

a) H, b) C(O)R¹¹, c) C(O)OR¹¹, d) C(O)NR¹¹R¹², e) C₁₋₆ alquila, f) C₂₋₆ alquenila, g) C₂₋₆ alquinila, h) C₁₋₆ haloalquila, i) C₃₋₁₀ cicloalquila, j) arila, k) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e l) heteroarila;

15 onde qualquer um de e) – l) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R¹³;

R⁸ e R⁹, em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

20 a) H, b) OR¹¹, c) SO₂R¹¹, d) C(O)R¹¹, e) C(O)OR¹¹, f) C(O)NR¹¹R¹², g) C₁₋₆ alquila, h) C₂₋₆ alquenila, i) C₂₋₆ alquinila, j) C₁₋₆ haloalquila, k) C₃₋₁₀ cicloalquila, l) arila, m) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e n) heteroarila;

onde qualquer um de g) – n) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R¹³;

25 R¹⁰, em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

30 a) halogênio, b) CN, c) NO₂, d) N₃, e) OR⁷, f) NR⁸R⁹, g) oxo, h) tioxo, i) S(O)_pR⁷, j) SO₂NR⁸R⁹, k) C(O)R⁷, l) C(O)OR⁷, m) C(O)NR⁸R⁹, n) Si(C₁₋₆ alquila)₃, o) C₁₋₆ alquila, p) C₂₋₆ alquenila, q) C₂₋₆ alquinila, r) C₁₋₆ alcóxi, s) C₁₋₆ alquiltio, t) C₁₋₆ haloalquila, u) C₃₋₁₀ cicloalquila, v) arila, w) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e x) heteroarila,

onde qualquer um de o) – x) é opcionalmente substituído por 1-4

grupos R^{13} ;

R^{11} e R^{12} , em cada ocorrência, são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

- 5 a) H, b) C_{1-6} alquila, c) C_{2-6} alquenila, d) C_{2-6} alquinila, e) C_{1-6} haloalquila, f) C_{3-10} cicloalquila, g) arila, h) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e i) heteroarila,

onde qualquer um de b) – i) é opcionalmente substituído por 1-4 grupos R^{13} ;

- 10 R^{13} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

- a) halogênio, b) CN, c) NO_2 , d) N_3 , e) OH, f) $O-C_{1-6}$ alquila, g) NH_2 , h) $NH(C_{1-6}$ alquila), i) $N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, j) $NH(arila)$, k) $NH(cicloalquila)$, l) $NH(heteroarila)$, m) $NH(cicloheteroalquila)$, n) oxo, o) tioxo, p) SH, q) $S(O)_p-C_{1-6}$ alquila, r) $C(O)-C_{1-6}$ alquila, s) $C(O)OH$, t) $C(O)O-C_{1-6}$ alquila, u) $C(O)NH_2$, v) $C(O)NHC_{1-6}$ alquila, w) $C(O)N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, x) C_{1-6} alquila, y) C_{2-6} alquenila, z) C_{2-6} alquinila, aa) C_{1-6} alcóxi, bb) C_{1-6} alquiltio, cc) C_{1-6} haloalquila, dd) C_{3-10} cicloalquila, ee) arila, ff) cicloheteroalquila de 3-10 elementos e gg) heteroarila,

- 20 onde qualquer C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{3-10} cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos ou heteroarila, sozinha ou como parte de outra porção, é opcionalmente substituída por uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo de halogênio, CN, NO_2 , OH, $O-C_{1-6}$ alquila, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquila), $N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, $NH(arila)$, $NH(cicloalquila)$, $NH(heteroarila)$, $NH(cicloheteroalquila)$, oxo, tioxo, SH, 25 $S(O)_p-C_{1-6}$ alquila, $C(O)-C_{1-6}$ alquila, $C(O)OH$, $C(O)O-C_{1-6}$ alquila, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_{1-6}$ alquila, $C(O)N(C_{1-6}$ alquila) $_2$, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} haloalquila, C_{3-10} cicloalquila, arila, cicloheteroalquila de 3-10 elementos e heteroarila;

m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

- 30 n é 0 ou 1; e

p é 0, 1 ou 2;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

contanto que o composto de fórmula (I) não compreenda 4-(3-bromo-fenilamino)-6-(4-metóxi-benzilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila ou 4-(3-bromo-fenilamino)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-[1,7]naftiridina-3-carbonitrila.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^1 é uma heteroarila de 5 ou 6 elementos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, onde R^1 é imidazola.

10 4. Composto de acordo com a reivindicação 2, onde R^1 é piridina.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, onde R^1 é piridin-3-ila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^1 é uma heterocicloalquila de 5 ou 6 elementos.

15 7. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde R^1 é piperazina.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, onde R^1 é morfolina.

20 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^1 é fenila opcionalmente substituída.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, onde R^1 é fenila substituída por uma ou mais porções selecionadas do grupo consistindo de OR^7 e $S(O)_pR^7$.

25 11. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde R^1 é fenila substituída por OCH_3 .

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, onde R^1 é fenila substituída por SO_2CH_3 .

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, onde m é 1.

30 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, onde m é 2.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 14, onde R^2 é fenila opcionalmente substituída.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, onde R^2 é fenila substituída por 1 ou 2 halogênios.

5 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R^2 é fenila substituída por Cl.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R^2 é fenila substituída por F.

19. Composto de acordo com a reivindicação 16, onde R^2 é fenila substituída por Cl e F.

10 20. Composto de acordo com a reivindicação 19, onde R^2 é 3-cloro-4-fluorofenila.

21. Composto de acordo com a reivindicação 15, onde R^2 é fenila substituída por benzila.

15 22. Composto de acordo com a reivindicação 15, onde R^2 é fenila substituída por S-fenila.

23. Composto de acordo com a reivindicação 15, onde R^2 é fenila substituída por O-fenila.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, onde R^2 é cicloalquila.

20 25. Composto de acordo com a reivindicação 24, onde R^2 é selecionado do grupo consistindo de ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, onde n é 0.

25 27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, onde R^5 é H.

28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, onde R^5 é C_{1-6} alquila.

30 29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, onde R^6 é H.

30. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, onde R^6 é C_{1-6} alquila.

31. Método de prevenção ou tratamento de condições doentias mediadas pela quinase Tpl-2 em um mamífero compreendendo administração, ao mamífero, de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

32. Método de alívio de um sintoma de uma doença mediada pela quinase Tpl-2 em um mamífero compreendendo administração, ao mamífero, de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

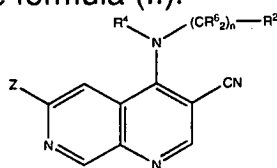
33. Método de prevenção ou tratamento de uma doença inflamatória em um mamífero compreendendo administração, ao mamífero, de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

34. Método de alívio de um sintoma de uma doença inflamatória em um mamífero compreendendo administração, ao mamífero, de uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

35. Método de acordo com a reivindicação 33 ou 34 onde a doença inflamatória é artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante ou osteoartrite.

36. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30 ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis.

37. Composto de fórmula (II):



(II)

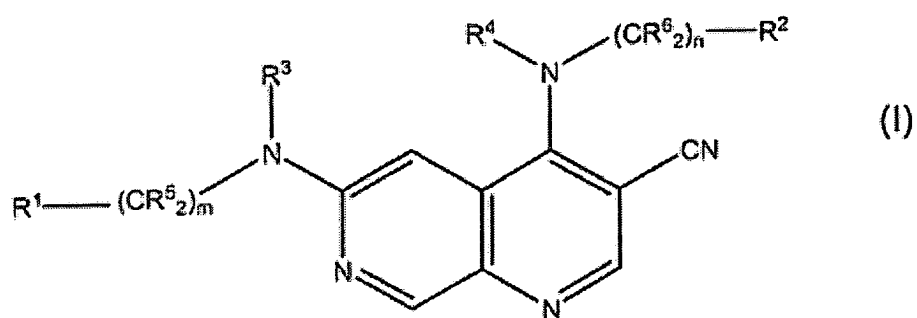
onde:

Z é selecionado do grupo consistindo de halogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por 1-4 grupos R¹⁰, C₁₋₆ haloalquila, OR⁷, NR⁸R⁹, S(O)_pR⁷, SO₂NR⁸R⁹, C(O)R⁷, C(O)OR⁷, C(O)NR⁸R⁹ e N₃;

5 e onde R², R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, n e p são conforme definido para qualquer uma das reivindicações 1 a 30;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

PI 06/11521-7

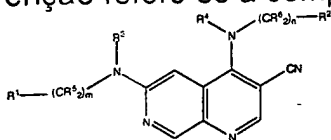


RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES DE 4,6-DIAMINO-[1,7]NAFTIRIDINA-3-CARBONITRILA DE QUÍNASE TPL2 E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DOS MESMOS".

5

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I):



(I)

10 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , m e n são definidos conforme descrito aqui. A invenção também proporciona métodos de fabricação os compostos de fórmula (I) e métodos de tratamento de doenças inflamatórias, tal como artrite reumatóide, em um mamífero compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ao mamífero.