



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

(21) BR 112019026452-3 A2



(22) Data do Depósito: 11/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/07/2020

(54) Título: COMPOSTOS QUÍMICOS COMO INIBIDORES DE H-PGDS

(51) Int. Cl.: C07D 471/04; A61P 21/00; A61P 25/28; A61P 11/06; A61K 31/4375; (...).

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2017 US 62/518,779; 21/06/2017 US 62/522,869.

(71) Depositante(es): GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

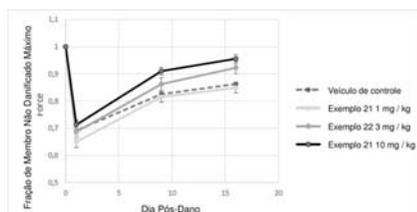
(72) Inventor(es): DAVE NORMAN DEATON; BARRY GEORGE SHEARER; MARK ANDREW YOUNGMAN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018054206 de 11/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/229629 de 20/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 12/12/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) em que R1, R2, R4, R4, X, Y e A são como aqui definidos. Os compostos da presente invenção são inibidores de prostaglandina D sintase hematopoiética (H-PGDS) e podem ser úteis no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Por conseguinte, a invenção é ainda direcionada a composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção. A invenção é ainda direcionada a métodos de inibição da atividade de H-PGDS e ao tratamento de distúrbios associados a ela, utilizando um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção.



“COMPOSTOS QUÍMICOS COMO INIBIDORES DE H-PGDS”

CAMPO DA TÉCNICA

[001]A presente invenção refere-se a novos compostos, ao uso dos compostos como inibidores da prostaglandina D sintase hematopoiética (H-PGDS), a composições farmacêuticas compreendendo os compostos e ao uso dos compostos em terapia, especialmente no tratamento de condições para as quais um inibidor de H-PGDS é indicado, tal como doenças neurodegenerativas e doenças musculoesqueléticas, incluindo a Distrofia Muscular de Duchenne, em que se considera que PGD_2 desempenhe uma função patológica, para o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de condições nas quais um inibidor de H-PGDS é indicado, e um método para o tratamento ou profilaxia de distúrbios nos quais a inibição de H-PGDS é indicada, em humanos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002]A Prostaglandina D₂ (PGD_2) é um produto do metabolismo do ácido araquidônico, e é o principal mediador de prostanoide sintetizado pelos mastócitos em resposta à estimulação por múltiplos mecanismos e vias de ativação celular, incluindo a ligação cruzada mediada por alérgenos de receptores IgE de alta afinidade (Lewis e outros (1982) Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. J. Immunol., 129, 1627 a 1631). Outras células, tal como células dendríticas, células Th₂ e células epiteliais, também produzem PGD_2 , mas em níveis mais baixos do que os mastócitos. PGD_2 medeia seus efeitos via ativação dos receptores DP₁ específicos acoplados à proteína G (Boie e outros (1995) Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. J. Biol. Chem., 270, 18910 a 18916) e DP₂ (CRTH₂) (Abe e outros (1999), Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH₂ gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family. Gene, 227, 71 a 77) e também atua através do receptor para tromboxano A₂ (TXA₂), o receptor TP, em células alvo.

[003]A prostaglandina D sintase (PGDS) é a enzima responsável pela conversão isomerase catalítica do endoperóxido de prostaglandina PGH_2 em PGD_2 . PGD_2 é gerado pela ação ou das enzimas H-PGDS (tipo hematopoiético ou tipo H) ou L-PGDS (tipo lipocalina ou tipo L) (Urade e outros, (2000) Prostaglandin D synthase structure and function. *Vitamins and hormones*, 58, 89 a 120). A atividade de H-PGDS depende da glutatona e desempenha um papel importante na geração de PGD_2 por células imunes e inflamatórias, incluindo mastócitos, células apresentadoras de antígenos (por exemplo, células dendríticas), macrófagos, e células $\text{T}_\text{H}2$, que são células-chave na patologia de doença alérgica. Por outro lado, o tipo L é independente da glutatona e está localizado principalmente no sistema nervoso central, órgãos genitais, e coração. Essas duas isoformas de PGDS parecem ter propriedades catalíticas distintas, estrutura terciária, e distribuição celular e tecidual.

[004]Usando o inibidor de pequenas moléculas HQL-79, demonstrou-se que H-PGDS desempenha uma função moduladora em doenças tal como a distrofia muscular de Duchenne (Nakagawa e outros (2013). Um metabólito de prostaglandina D_2 é elevado na urina de pacientes com distrofia muscular de Duchenne e aumenta a partir dos 8 anos de idade, *Clinica Chimica Acta* 423, 10 a 14) e (Mohri e outros (2009), Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis, *Am. J. Pathol.* 174, 1735 a 1744) e (Okinaga e outros (2002), Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinated necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis, *Acta Neuropathologica* 104, 377-84), lesão por contusão medular (Redensek e outros (2011) Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord contusion injury, *Glia* 59, 603 a 614), neuroinflamação (Mohri e outros (2006)) Prostaglandin D_2 -mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher. *J. Neurosci.* 4383 a 4393), e doença neurodegenerativa (Ikuko e outros (2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP_1 receptor are selectively upregulated

in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Neuropath. Exp. Neur.* 66, 469 a 480). H-PGDS também foi implicado por desempenhar uma função em doenças metabólicas, tal como diabetes e obesidade, uma vez que o PGD_2 é convertido em 15-deoxi- $\Delta^{12,14}\text{PGJ}_2$, um ligante potente para o $\text{PPAR}\gamma$ que é capaz de conduzir a adipogênese (Tanaka e outros (2011) Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J_2 . *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 301, C1360 a C1367). PGD_2 foi implicado por desempenhar uma função no rubor cutâneo induzido por niacina (Papaliadis e outros (2008) Niacin-induced “flush” involves release of prostaglandin D_2 from mast cells and serotonin from platelets: Evidence from human cells in vitro and an animal model. *JPET* 327: 665 a 672).

[005]Weber e outros (2010), Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D_2 synthase. *EUR. J. Med. Chem.* 45, 447 a 454, Carron e outros (2010), Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (H-PGDS). *ACS Med. Chem. Lett.* 1, 59 a 63; Christ e outros (2010), Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D_2 Synthases, *J. Med. Chem.*, 53, 5536 a 5548; e Hohwy e outros (2008), Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-Based Drug Design. *J. Med. Chem.*, 51, 2178 a 2186 também são de interesse.

[006]Com base nessas evidências, os inibidores químicos de H-PGDS, que inibem a formação de PGD_2 , inibem simultaneamente as ações biológicas de PGD_2 e de seus metabólitos em múltiplos receptores e oferecem o potencial de benefício terapêutico no tratamento de uma variedade de doenças nas quais o PGD_2 é considerado como desempenhando uma função patológica.

[007]Os Pedidos de Patentes Internacionais WO2005/094805, WO2007/007778, WO2007/041634, 2008/121670, WO2008/122787,

farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma condição para a qual um inibidor de H-PGDS é indicado.

[015]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de distrofia muscular de Duchenne, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[016]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de miotonia congênita, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[017]A presente invenção também se refere a um método de tratamento de lesão muscular, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[018]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de lesão no tendão, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[019]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de lacerações musculares, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[020]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de distensões musculares crônicas, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[021]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de distrofia miotônica tipo I, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula

(I).

[022]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de distrofia miotônica tipo II, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula

(I).

[023]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de asma, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[024]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[025]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de artrite reumatoide, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[026]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de doença inflamatória intestinal, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[027]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de osteoartrite, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[028]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de psoríase, que compreende a administração a um indivíduo em necessidade da mesma de uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[029]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de dermatite atópica, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[030]A presente invenção também se refere a um método de tratamento de um distúrbio degenerativo muscular, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[031]Esta invenção também se refere a um método de tratamento de distrofia muscular, que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz de um composto inibidor de H-PGDS de Fórmula (I).

[032]Também estão incluídos na presente invenção métodos de coadministração dos compostos inibidores de H-PGDS atualmente inventados com outros ingredientes ativos.

[033]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de distrofia muscular de Duchenne.

[034]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de miotonia congênita.

[035]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de lesão muscular.

[036]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de lesão no tendão.

[037]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de lacerações musculares.

[038]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de distensões musculares crônicas.

[039]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de distrofia miotônica tipo I.

[040]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de distrofia miotônica tipo II.

[041]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de asma.

[042]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica.

[043]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de artrite reumatoide.

[044]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de doença inflamatória intestinal.

[045]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de osteoartrite.

[046]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de psoríase.

[047]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de dermatite atópica.

[048]A invenção também se refere a um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um distúrbio

ou X é N e Y é C, X é CH e Y é N ou X é N e Y é N;

[055]R¹ está ausente ou é selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, -OR⁵, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída, e heterocicloalquila;

[056]R² é selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, -OR⁵, -SR⁶, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída por 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), amino, -NHR⁷, -NR⁷R⁸, azetidina e azetidina (substituída com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN) e heterocicloalquila;

[057]A é selecionado a partir de:

C4-7 cicloalquila,

uma heterocicloalquila de 4, 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de O e N,

e

uma heteroarila de 5 a 12 membros contendo um ou dois heteroátomos, em que ao menos um heteroátomo é nitrogênio e o segundo heteroátomo, se presente, é selecionado a partir de N e S;

R³ e R⁴ são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

-OS(O)₂NH₂,

-S(O)₂CH₃,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

Br,

I,

tetrazolila,

metil-tetrazolila,

etil-tetrazolila,

cicloalquila,

cicloalquila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, -OH, -OCH₃ e -CH₃,

morfolinila,

azetidinila,

azetidinila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, -OH, -CF₃ e -CH₃,

piridinila,

piridinil substituída com -C≡N,

oxazolila,

oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

oxazolila substituída com -C≡N,

-N(H)oxazolila,

-N(H)oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

-N(H)oxazolila substituída com -C≡N,

-N(H)S(O)₂CH₃,

oxo,

C1-8 alquila,

C1-8 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H) C1-4 alquila onde alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N (C1-4 alquila)₂, e -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas

são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituído com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ e -S(O)₂N(H)C1-4 alquila,

óxido de dimetilamina,

N(C1-6 alquila)₂, onde cada alquila é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e -S(O)₂CH₃,

N(H)C1-6 alquila, e

N(H)C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, CF₃, CHF₂, CH₂F e -S(O)₂CH₃;

R⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN);

R⁶ é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN);

R⁷ é selecionado a partir de arila, heteroarila, C3-6 cicloalquila,

heterocicloalquila, -OC1-6 alquila, -OC1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e -OH), - C1-6 alquila, e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo, -OH, -OC1-6 alquila, -COOH, -NH₂, -NHcicloalquila e -CN); e

R⁸ é selecionado a partir de arila, heteroarila, C3-6 cicloalquila, heterocicloalquila, -OC1-6 alquila, -OC1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e -OH), - C1-6 alquila, e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo, -OH, -OC1-6 alquila, -COOH, -NH₂, -NHcicloalquila e -CN);

desde que R¹ esteja ausente quando Y for N, e

desde que R², R⁴ e R⁴ não sejam todos hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Adequadamente nos compostos da Fórmula (I), X é N e Y é C. Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), X é CH e Y é N. Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), X é N e Y é N.

Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R¹ está ausente quando Y é N ou é selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, -OR⁵, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída e heterocicloalquila;

onde:

R⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN).

[058] Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R² é selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, -OR⁵, -SR⁶, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), amino, -NHR⁷, -NR⁷R⁸, azetidínila e azetidínila (substituída com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN) e heterocicloalquila;

Onde:

[059] R⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituído com 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN),

[060] R⁶ é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, -NO₂, -NH₂ e -CN),

[061] R⁷ é selecionado a partir de arila, heteroarila, C3-6 cicloalquila, heterocicloalquila, -OC1-6 alquila, -OC1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e -OH), -C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituído com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo, -OH, -OC1-6 alquila, -COOH, -NH₂, -NHcicloalquil e -CN) e

[062] R⁸ é selecionado a partir de arila, heteroarila, C3-6 cicloalquila,

heterocicloalquila, -OC1-6 alquila, -OC1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e -OH), -C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo, -OH, -OC1-6 alquila, -COOH, -NH₂, -NHcicloalquila e -CN).

[063]Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), A é selecionado a partir de:

C4-7 cicloalquila,

uma heterocicloalquila de 4, 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de O e N,

e

uma heteroarila de 5 a 12 membros contendo um ou dois heteroátomos, onde ao menos um heteroátomo é nitrogênio e o segundo heteroátomo, se presente, é selecionado a partir de N e S.

[064]Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R³ e R⁴ são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

-OS(O)₂NH₂,

-S(O)₂CH₃,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

Br,

I,

tetrazolila,

metil-tetrazolila,

etil-tetrazolila,

cicloalquila,

cicloalquila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de: fluoro, -OH, -OCH₃ e -CH₃,

morfolinila,

azetidinila,

azetidinila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, -OH, -CF₃ e -CH₃,

piridinila,

piridinila substituída com -C≡N,

oxazolila,

oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

oxazolila substituída com -C≡N,

-N(H)oxazolila,

-N(H)oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

-N(H)oxazolila substituído por -C≡N,

-N(H)S(O)₂CH₃,

oxo,

C1-8 alquila,

C1-8 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, e -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor,

C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila em que a alquila é substituído com 1 a 5

flúor, $-N(C1-4 \text{ alquila})_2$, $-N(C1-4 \text{ alquila})_2$ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$ e $-S(O)_2N(H)C1-4 \text{ alquila}$,

óxido de dimetilamina,

$N(C1-6 \text{ alquila})_2$, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: $-OH$, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e $-S(O)_2CH_3$,

$N(H)C1-6 \text{ alquila}$, e

$N(H)C1-6 \text{ alquila}$ substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: $-OH$, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e $-S(O)_2CH_3$.

[065]Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R^1 está ausente quando Y é N ou é selecionado a partir de hidrogênio e cloro.

[066]Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R^2 é selecionado a partir de hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, ciclopropila, ciclobutila, $-NHR^7$, azetidínila e azetidínila substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de: fluoro e $-CH_3$;

Onde:

R^5 é selecionado a partir de hidrogênio, C1-2 alquila e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por: flúor,

R^6 é selecionado a partir de hidrogênio e C1-2 alquila,

R^7 é selecionado a partir de C1-2 alquila, e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por flúor.

[067]Adequadamente nos compostos da Fórmula (I), A é selecionado a partir de: ciclohexila, ciclobutila, pirrolidinila, piperidinila, spiro [3.3] heptanila e azetidínila.

[068]Adequadamente nos compostos de Fórmula (I), R^4 e R^4 são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

$-OH$,

B é selecionado a partir de:

C4-7 cicloalquila, e

uma heterocicloalquila de 4, 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de O e N;

R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

C3-6 cicloalquila,

C3-6 cicloalquila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, -OH, -OCH₃ e -CH₃,

azetidinila,

azetidinila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, -OH, -CF₃ e -CH₃,

oxo,

C1-6 alquila,

C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, e -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor,

C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituído com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila em que a alquila é substituída com 1 a 5

flúor, $-\text{N}(\text{C1-4 alquila})_2$, $-\text{N}(\text{C1-4 alquila})_2$ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C1-4 alquila}$,

$\text{N}(\text{C1-6 alquila})_2$, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: $-\text{OH}$, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,

$\text{N}(\text{H})\text{C1-6 alquila}$,

$\text{N}(\text{H})\text{C1-6 alquila}$ substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: $-\text{OH}$, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

R^{15} é selecionado a partir de: hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor, C1-5 alquila e C1-5 alquila substituída por 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-3 alquilóxi, $-\text{OH}$, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{CN}$;

R^{16} é selecionado a partir de: hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor, C1-5 alquila e C1-5 alquila substituída por 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-3 alquilóxi, $-\text{OH}$, oxo, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{CN}$;

R^{17} é selecionado a partir de: C3-6 cicloalquila, $-\text{OC1-6 alquila}$, $-\text{OC1-6 alquila}$ (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo e $-\text{OH}$), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e $-\text{OH}$);

e

R^{18} é selecionado a partir de: C3-6 cicloalquila, $-\text{OC1-6 alquila}$, $-\text{OC1-6 alquila}$ (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, oxo e $-\text{OH}$),

C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, oxo e $-\text{OH}$);

desde que R^{11} esteja ausente quando Y^1 for N,

desde que R¹², R¹³ e R¹⁴ não sejam todos hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[070]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), X¹ é N e Y¹ é C. Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), X¹ é CH e Y¹ é N. Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), X¹ é N e Y¹ é N.

[071]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹¹ está ausente quando Y¹ é N ou é selecionado a partir de: hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, C1-5 alquila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e -OR¹⁵, em que R¹⁵ é selecionado a partir de: -CH₃, -CF₃, -CF₂H, -CH₂CF₃, -CH₂CH₃, C3-5 alquila, C1-5 alquila substituída de 1 a 6 vezes por flúor e ciclopropila. Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹¹ é selecionado a partir de: ausente quando Y¹ é N, hidrogênio e cloro.

[072]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹² é selecionado a partir de: hidrogênio, ciclopropila, ciclobutila, C1-5 alquila, -OR¹⁵, -SR¹⁶, amino, -NHR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, azetidínila e azetidínila substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-4 alquila e C1-4 alquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor,

onde:

R¹⁵ é selecionado a partir de: -CH₃, -CF₃, -CF₂H, -CH₂CF₃, -CH₂CH₃, C3-5 alquila, C1-5 alquila substituída de 1 a 6 vezes por flúor e ciclopropila,

R¹⁶ é selecionado a partir de: -CH₃, -CF₃, -CF₂H, -CH₂CF₃, -CH₂CH₃, C3-5 alquila, C1-5 alquila substituída de 1 a 6 vezes por flúor e ciclopropila,

R¹⁷ é selecionado a partir de: -CH₃, -CF₃, -CF₂H, -CH₂CF₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ e ciclopropila e

R¹⁸ é selecionado a partir de: -CH₃, -CF₃, -CF₂H, -CH₂CF₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ e ciclopropila.

[073]Adequadamente nos compostos de fórmula (II), R¹² é selecionado a partir de: hidrogênio, azetidínila, azetidínila substituída com flúor, azetidínila (substituída

com $-\text{CH}_3$), ciclopropila, $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ e $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

[074]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), B é selecionado a partir de:

C4-7 cicloalquila, e

uma heterocicloalquila de 4, 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de O e N.

[075]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

$-\text{OH}$,

$-\text{C}\equiv\text{N}$,

F,

Cl,

C3-6 cicloalquila,

cicloalquila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de: fluoro, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ e $-\text{CH}_3$,

azetidinila,

azetidinila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ e $-\text{CH}_3$,

oxo,

C1-6 alquila,

C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: $-\text{OH}$, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C1-4}$ alquila, $-\text{N}(\text{H})\text{C1-4}$ alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, $-\text{N}(\text{C1-4 alquila})_2$, e $-\text{N}(\text{C1-4 alquila})_2$ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor,

C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituído com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila em que a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ e -S(O)₂N(H)C1-4 alquila, N(C1-6 alquila)₂, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e -S(O)₂CH₃, N(H)C1-6 alquila, N(H)C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e -S(O)₂CH₃.

[076]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹³ e R¹⁴ são selecionados independentemente a partir de: hidrogênio, -OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₃, oxo, -C(O)C(CH₃)₂OH, -CHF₂, azetidínica, azetidínica substituída com flúor, azetidínica substituída 2 vezes com flúor, -NHCH(CF₃)CH₂OH, -CF₃ e -NHCH(CHF₂)CH₃.

[077]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹¹ está ausente quando Y¹ é N ou é selecionado a partir de hidrogênio e cloro.

[078]Adequadamente nos compostos de Fórmula (II), R¹² é selecionado a partir de hidrogênio, -OR¹⁵, -SR¹⁶, ciclopropila, ciclobutílica, -NHR¹⁷, azetidínica e azetidínica substituída com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de: fluoro e -CH₃;

Onde:

R¹⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, C1-2 alquila e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por: flúor,

R¹⁶ é selecionado a partir de hidrogênio e C1-2 alquila,

R¹⁷ é selecionado a partir de C1-2 alquila, e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por flúor.

[079]Adequadamente, nos compostos de Fórmula (II), B é selecionado a partir

em que:

R⁵² é selecionado a partir de: hidrogênio, azetidínica, azetidínica substituída com flúor, azetidínica substituída com -CH₃, ciclopropila, -NHCH₂CF₃, -NHCH₂CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CF₃ e -OCH₂CH₃;

F é selecionado a partir de: ciclohexila, ciclobutila, pirrolidinila, piperidinila, spiro [3.3] heptanila, e azetidínica; e

R⁵³ e R⁵⁴ são selecionados independentemente a partir de: hidrogênio, -OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₃, oxo, -C(O)C (CH₃)₂OH, -CHF₂, azetidínica, azetidínica substituída por flúor, azetidínica substituída 2 vezes por flúor, -NHCH(CF₃)CH₂OH, -CF₃ e -NHCH(CHF₂)CH₃;

desde que R⁵², R⁵³ e R⁵⁴ não sejam todos hidrogênio;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Incluídos nos compostos de Fórmula (I) e nos métodos da invenção estão:

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-(3-Fluoroazetidínica-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidínica-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidínica-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-(3-Fluoroazetidínica-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-(2-metilazetidínica-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((R)-2-metilazetidínica-1-il)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida ;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-(2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((R)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Ciclopropilamino)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-((2,2-Difluoroetil)amino)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-(Azetidín-1-il)-N-(2-oxopirrolidín-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-(Azetidín-1-il)-N-(2-oxopirrolidín-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-((S)-2-Metilazetidín-1-il)-N-((S)-2-oxopirrolidín-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-((1s,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperidín-4-il)-7-(2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-6-cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-3-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-((3S,4R)-4-Metil-2-oxopirrolidín-3-il)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-Ciclopropil-N-(2-oxopirrolidín-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(difluorometil)-4-hidroxiciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)spiro[3.3]heptan-2-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(difluorometil)-4-hidroxiciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-il)amino)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-((1,1-difluoroopropan-2-il)amino)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-idroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,3r)-3-idroxi-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(cis-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-il)amino)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-il)amino)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-Ciclopropil-N-(2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-idroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,3r)-3-idroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(2-idroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-idroxi-4-metilciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(6-(2-idroxiopropan-2-il)spiro[3.3]heptan-2-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-idroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-metoksi-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-metoxi-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(difluorometil)-4-hidroxiciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Etoxi-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-N-((S)-2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-6-Cloro-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)spiro[3.3]heptan-2-il)-7-(2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-metoxi-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1s,3R)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1r,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-

1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1s,3R)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-

1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((3S,4R)-4-metil-2-oxopirrolidina-3-il)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(cis-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-

il)amino)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-

il)amino)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidino-

6-carboxamida;

(S)-6-Cloro-7-ciclopropil-N-(2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclobutil-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-(trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

N-((S)-4,4-Dimetil-2-oxopirrolidina-3-il)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

2-(Azetidin-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)pirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida;

N-((trans)-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-2-metoxipirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida; e

2-Ciclopropil-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)pirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[085]O versado na técnica apreciará que sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de acordo com a Fórmula (I) podem ser preparados. De fato, em certas modalidades da invenção, sais incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a Fórmula (I) podem ser preferenciais ao respectivo composto livre ou não salgado. Por conseguinte, a invenção é ainda direcionada a sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos de acordo com a Fórmula (I). A invenção é ainda direcionada a compostos livres ou não salgados de Fórmula (I).

[086]Os sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, dos compostos da invenção são prontamente preparados pelos versados na técnica.

[087]Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem, mas não estão limitados a, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato (besilato), benzoato, bissulfato, bitartarato, butirato, edetato de cálcio, canforado, canforsulfonato (cansilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), cinamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-di-hidroxiibenzoato, dissucinato, dodecilsulfato (estolato), edetato (etilenodiaminotetra-acetato), estolato (lauril sulfato) 1,2-dissulfonato (edisilato), etanossulfonato (esilato), formato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-di-hidroxiibenzoato), glucoheptonato (gluceptado), gluconato,

glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hesilressorcinato, hipurato, hidrabamina (N, N'-di (desidroabietil) -etilenodiamina), bromidrato, cloridrato, iodrato, hidroxinaftoato, isobutirato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanossulfonato (mesilato), metilsulfato, mucato, naftaleno-1,5-dissulfonato (napadisilato), naftaleno-2-sulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, p-aminobenzenossulfonato, p-aminosalicilato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persulfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalacturonato, propionato, p-toluenossulfonato (tosilato), piroglutamato, piruvato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfamato, sulfato, tanato, tartarato, teoclato (8-cloro-teofilinato), tiocianato, trietiodeto, undecanoato, undecilenato e valerato.

[088]Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis representativos incluem, mas não estão limitados a, alumínio, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (N-benzilfenetilamina), benzatina (N, N'-dibenziletlenodiamina), bis-(2-hidroxietil)amina, bismuto, cálcio, cloroprocaína, colina, clemizol (1-p clorobenzil-2-pirrolidina-1'-ilmetilbenzimidazol), ciclohexilamina, dibenziletlenodiamina, dietilamina, dietiltriamina, dimetiltriamina, dimetilamina, dimetiletanolamina, dopamina, etanolamina, etilenodiamina, L-histidina, ferro, isoquinolina, lepidina, lítio, lisina, magnésio, meglumina (N-metilglucamina), piperazina, piperidina, potássio, procaína, quinina, quinolina, sódio, estrôncio, t-butilamina, e zinco.

[089]Os compostos de acordo com a Fórmula (I) podem conter um ou mais centros assimétricos (também chamados de centro quiral) e podem, portanto, existir como enantiômeros individuais, diastereômeros ou outras formas estereoisoméricas, ou como suas misturas. Os centros quirais, tal como átomos de carbono quirais, podem estar presentes em um substituinte tal como um grupo alquila. Quando a estereoquímica de um centro quiral presente em um composto de Fórmula (I) ou em

qualquer estrutura química ilustrada neste documento não for especificada, a estrutura é destinada a abranger todos os estereoisômeros individuais e todas as suas misturas. Assim, os compostos de acordo com a Fórmula (I) contendo um ou mais centros quirais podem ser utilizados como misturas racêmicas, misturas enantiomericamente enriquecidas, ou como estereoisômeros individuais enantiomericamente puros.

[090]Os compostos de acordo com a Fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem conter compostos marcados isotopicamente, que são idênticos aos citados na Fórmula (I) e seguintes, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo tendo uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Exemplos de tais isótopos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, iodo e cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I .

[091]Os compostos marcados isotopicamente, por exemplo, aqueles nos quais são incorporados isótopos radioativos, tal como ^3H ou ^{14}C , são úteis em ensaios de distribuição de fármacos e / ou substratos nos tecidos. Os isótopos de trítio, isto é, ^3H e carbono-14, isto é, ^{14}C , são particularmente preferenciais por sua facilidade de preparação e detectabilidade. Os isótopos ^{11}C e ^{18}F são particularmente úteis em PET (tomografia de emissão de pósitrons), e os isótopos ^{125}I são particularmente úteis em SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton único), ambos úteis na imagiologia cerebral. Além disso, a substituição por isótopos mais pesados, tal como deutério, isto é, ^2H , pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes da maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumento da meia-vida in vivo ou exigências de dosagem reduzida e, portanto, pode ser preferencial em algumas circunstâncias. Os compostos marcados isotopicamente podem geralmente ser preparados substituindo-se um reagente marcado isotopicamente prontamente disponível por um reagente não marcado isotopicamente.

[092]Os compostos de acordo com a Fórmula (I) também podem conter ligações duplas ou outros centros de assimetria geométrica. Quando a estereoquímica de um centro de assimetria geométrica presente na Fórmula (I), ou em qualquer estrutura química ilustrada aqui, não for especificada, a estrutura deve abranger o isômero geométrico trans (E), o isômero geométrico cis (Z), e todas as suas misturas. Da mesma forma, todas as formas tautoméricas também estão incluídas na Fórmula (I), se esses tautômeros existem em equilíbrio ou predominantemente em uma forma.

[093]Os compostos da invenção podem existir na forma sólida ou líquida. Na forma sólida, o composto da invenção pode existir em um contínuo de estados sólidos que variam de totalmente amorfo a totalmente cristalino. O termo 'amorfo' refere-se a um estado em que o material não tem ordem de longo alcance no nível molecular e, dependendo da temperatura, pode exibir as propriedades físicas de um sólido ou de um líquido. Normalmente, esses materiais não fornecem padrões distintos de difração de raios X e, embora exibam as propriedades de um sólido, são formalmente descritos como líquidos. Após o aquecimento, ocorre uma alteração das propriedades sólidas para líquidas, caracterizada por uma mudança de estado, normalmente de segunda ordem ('transição vítrea'). O termo 'cristalino' refere-se a uma fase sólida na qual o material tem uma estrutura interna ordenada regular no nível molecular e fornece um padrão de difração de raios X distinto com picos definidos. Tais materiais, quando aquecidos o suficiente, também exibem as propriedades de um líquido, mas a mudança de sólido para líquido é caracterizada por uma mudança de fase, normalmente de primeira ordem ('ponto de fusão').

[094]Os compostos da invenção podem ter a capacidade de cristalizar em mais de uma forma, uma característica, que é conhecida como polimorfismo ("polimorfos"). O polimorfismo geralmente pode ocorrer como resposta a mudanças de temperatura ou pressão ou ambas e também pode resultar de variações no processo de cristalização. Os polimorfos podem ser distinguidos por várias

características físicas conhecidas na técnica, tais como padrões de difração de raios x, solubilidade e ponto de fusão.

[095]Os compostos de fórmula (I) podem existir em formas solvatada e não solvatada. Como usado aqui, o termo “solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto de Fórmula (I) ou um sal) e um solvente. Tais solventes, para os fins da invenção, podem não interferir com a atividade biológica do soluto. O versado na técnica apreciará que solvatos farmacologicamente aceitáveis podem ser formados para compostos cristalinos em que moléculas de solvente são incorporadas na estrutura cristalina durante a cristalização. As moléculas de solvente incorporadas podem ser moléculas de água ou não aquosas tal como moléculas de etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, e etil acetato. A estrutura cristalina incorporada às moléculas de água é normalmente chamada de “hidratos”. Os hidratos incluem hidratos estequiométricos, bem como composições contendo quantidades variáveis de água.

[096]Nota-se também que os compostos de Fórmula (I) podem formar tautômeros. Os ‘tautômeros’ referem-se a compostos que são formas intercambiáveis de uma estrutura de composto particular, e que variam no deslocamento de átomos de hidrogênio e elétrons. Assim, duas estruturas podem estar em equilíbrio através do movimento de elétrons π e um átomo (geralmente H). Por exemplo, enóis e cetonas são tautômeros porque são rapidamente interconvertidos por tratamento ou com ácido ou com base. Entende-se que todos os tautômeros e misturas de tautômeros dos compostos da presente invenção estão incluídos no escopo dos compostos da presente invenção.

[097]Embora os aspectos para cada variável tenham sido geralmente listados acima separadamente para cada variável, esta invenção inclui aqueles compostos nos quais vários ou cada aspecto na Fórmula (I) é selecionado a partir de cada um dos aspectos listados acima. Portanto, esta invenção é destinada a incluir todas as

combinações de aspectos para cada variável.

Definições

[098]Será apreciado que as seguintes definições se aplicam a cada uma das fórmulas mencionadas acima e a todas as ocorrências desses termos, a menos que o contexto determine de outra forma.

[099]“Alquila” refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto com o número especificado de “átomos de carbono”. Por exemplo, C1-C6 alquila refere-se a um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquila podem ser saturados, insaturados, simples ou ramificados. Os grupos alquila ramificados representativos têm um, dois ou três ramos. Alquila inclui, mas não está limitada a: metila, etila, etileno, etinila, propila (n-propila e isopropila), buteno, butila (n-butila, isobutila e t-butila), pentila e hexila.

[0100]“Alcóxi” refere-se a um grupo -O-alquila em que “alquila” é como aqui definido. Por exemplo, C1-C4 alcóxi refere-se a um grupo alcóxi tendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os grupos alcóxi ramificados representativos têm um, dois ou três ramos. Exemplos de tais grupos incluem metóxi, etóxi, propóxi, t-butóxi e butóxi.

[0101]“Arla” refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto aromático. Os grupos arila são sistemas de anéis monocíclicos, bicíclicos e tricíclicos tendo um total de cinco a quatorze átomos membros no anel, em que ao menos um sistema de anéis é aromático e em que cada anel no sistema contém 3 a 7 átomos membros, tal como, sem limitação: fenila, naftalenila e bifenila. Adequadamente, a arila é fenila.

[0102]“Cicloalquila”, a menos que definido de outra forma, refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto não aromático saturado ou insaturado tendo de três a sete átomos de carbono. Os grupos cicloalquila são sistemas de anel monocíclico ou bicíclico. Por exemplo, C3-C7 cicloalquila refere-se a um grupo cicloalquila com 3 a 7 átomos membros. Exemplos de cicloalquila como aqui utilizados incluem: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclobutenila, ciclopentenila,

ciclohexenila, cicloheptila e spiro heptanila. Adequadamente, “cicloalquila” inclui: ciclopropila, ciclobutila, ciclohexila e spiro heptanila.

[0103]“Halogênio” refere-se aos radicais halogênio flúor, cloro, bromo e iodo.

[0104]“Heteroarila” refere-se a um anel aromático monocíclico de 4 a 8 membros contendo de 1 a 7 átomos de carbono e contendo de 1 a 4 heteroátomos, desde que quando o número de átomos de carbono for 3, o anel aromático contém ao menos dois heteroátomos. Os grupos heteroarila contendo mais de um heteroátomo podem conter diferentes heteroátomos. A heteroarila inclui: pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, furanila, furazanila, tienila, triazolila, piridinila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, e tetrazinila.

[0105]“Bicicloheteroarila” refere-se a dois anéis fundidos, ao menos um dos quais é aromático, contendo de 1 a 6 heteroátomos como átomos membros. Os grupos ciclocicloeteroarila contendo mais de um heteroátomo podem conter diferentes heteroátomos. Os anéis ciclocicloeteroarila têm de 6 a 11 átomos membros. A bicicloheteroarila inclui: 1H-pirrolo [3,2-c] piridina, 1H-pirazolo [4,3-c] piridina, 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina, 1H-pirrolo [2,3-d] pirimidina, 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina, tieno [3,2-c] piridina, tieno [2,3-d] pirimidina, furo [2,3-c] piridina, furo [2,3-d] pirimidina, indolila, indolizinila, indazolila, purinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, pteridinila, cinolinila, azabenzinilazolila, tetrahydrobenzimidazolila, benzoxadiazolila, imidazotiazolila, benzimidazolila, benzopiranila, benzoxazolila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzotienila, imidazo [4.5-c] piridina, imidazo [4.5-b] piridina, furopiridinila e naftiridinila.

[0106]“Heterociclo” e “Heterocicloalquila” refere-se a um sistema de anel monocíclico não aromático saturado ou insaturado contendo de 4 a 7 átomos membros, dos quais 1 a 6 são átomos de carbono e 1 a 4 são heteroátomos. Os grupos heterocicloalquila contendo mais de um heteroátomo podem conter diferentes heteroátomos. O heterociclo e a heterocicloalquila incluem: pirrolidinila,

tetrahidrofurânila, dihidrofurânila, piranila, tetrahidropiranila, dihidropiranila, tetrahidrotienila, pirazolidinila, oxazolidinila, oxetanila, tiazolidinila, piperidinila, homopiperidinila, piperazinila, morfolinila, tiamorfolinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-oxatolanila, 1,3-oxatiana, 1,3-ditiana e azetidina. Adequadamente, "Heterociclo" e "Heterocicloalquila" incluem: pirrolidinila, piperidinila e azetidina.

[0107]"Heteroátomo" refere-se a um átomo de nitrogênio, enxofre ou oxigênio.

[0108]O termo "substituído", conforme usado aqui, a menos que definido de outra forma, significa que a porção química em questão tem de um a seis substituintes, adequadamente de um a três substituintes, selecionados a partir do grupo que consiste de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-6 alcóxi, -CN, oxo, -OH, -COOH, -NO₂ e -NH₂.

Abreviações

[0109]Como aqui utilizados, os símbolos e convenções utilizados nesses processos, esquemas e exemplos são consistentes com os utilizados na literatura científica contemporânea, por exemplo, o *Journal of the American Chemical Society* ou o *Journal of Biological Chemistry*. As abreviações padrão de uma ou três letras são geralmente usadas para designar resíduos de aminoácidos, que são assumidos como estando na configuração L, a menos que indicado de outra forma. A menos que indicado ao contrário, todos os materiais de partida foram obtidos a partir de fornecedores comerciais e utilizados sem purificação adicional. Especificamente, as seguintes abreviações podem ser usadas nos exemplos e em toda a especificação:

Ac (acetila);

Ac₂O (anidrido acético);

ACN (acetoneitrilo);

AIBN (azobis (isobutironitrilo));

BINAP (2,2'-bis (difenilfosfina) -1,1'-binaftila);

- BMS (complexo borano - dimetil sulfeto);
- Bn (benzila);
- Boc (ter-Butoxicarbonila);
- Boc₂O (di-ter-butyl dicarbonato);
- BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris- (dimetilamino) -fosfônio);
- CAN (nitrato de amônio cérico);
- Cbz (benziloxicarbonila);
- CSI (clorossulfonil isocianato);
- CsF (fluoreto de césio);
- DABCO (1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octano);
- DAST Trifluoreto de (dietilamino) enxofre);
- DBU (1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno);
- DCC (Diciclohexil Carbodiimida);
- DCE (1,2-dicloroetano);
- DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);
- ATP (trifosfato de adenosina);
- Bis-pinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);
- BSA (albumina sérica bovina);
- C18 (refere-se a grupos alquila de 18 carbonos em silício na fase estacionária por HPLC);
- CH₃CN (acetonitrilo);
- Cy (ciclohexila);
- DCM (diclorometano);
- DIEA (base de Hünig, N, N-diisopropiletilamina, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina);
- Dioxano (1,4-dioxano);

DMAP (4-dimetilaminopiridina);
DME (1,2-dimetoxietano);
DMEDA (N, N'-dimetiletilenodiamina);
DMF (N, N-dimetilformamida);
DMSO (dimetilsulfóxido);
DPPA (difetil fosforil azida);
EDC (N- (3-dimetilaminopropil) -N'etilcarbodiimida);
EDTA (ácido etilenodiaminotetracético);
EtOAc (etil acetato);
EtOH (etanol);
Et₂O (dietil éter);
HEPES (ácido 4- (2-hidroxietil) -1-piperazina etanossulfônico);
HATU 3-óxido hexafluorofosfato(V) de (O- (7-azabenzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-
tetrametilurônio, 1 - ((dimetilamino) (dimetiliminio) metil)-1H- [1,2,3] triazolo [4,5-b]
piridina);
HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
HOBt (1-hidroxibenzotriazol);
HOAc (ácido acético);
HPLC (cromatografia líquida de alta pressão);
HMDS (hexametildisilazida);
IPA (isopropil álcool);
Indolina (2,3-dihidro-1H-indol);
KHMDS (hexametildisilazida de potássio);
LAH (hidreto de alumínio e lítio);
LDA (diisopropilamida de lítio);
LHMDS (hexametildisilazida de lítio)
MeOH (metanol);

MTBE (metil ter-butil éter);
 mCPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico);
 NaHMDS (hexametildisilazida de sódio);
 NBS (N-bromossucinimida);
 PE (éter de petróleo);
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Tris (dibenzilidenacetona) dipaládio (0));
 Complexo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ Complexo [[1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno]]
 dicloropaládio (II) • diclorometano);
 PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio);
 PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidino-fosfônio);
 RP-HPLC (cromatografia líquida de alta pressão de fase reversa);
 RT (temperatura ambiente);
 Sat. (saturado)
 SFC (cromatografia de fluido supercrítico);
 SGC (cromatografia em sílica gel);
 SM (material de partida);
 TLC (cromatografia em camada delgada);
 TEA (triethylamina);
 TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil, radical livre);
 TFA (ácido trifluoroacético); e
 THF (tetrahidrofurano).

[0110] Todas as referências ao éter são ao dietil éter e salmoura refere-se a uma solução aquosa saturada de NaCl.

Preparação do Composto

[0111] Os compostos de acordo com a Fórmula (I) são preparados usando métodos sintéticos orgânicos convencionais. Uma via sintética adequada é representada abaixo nos esquemas de reação gerais a seguir. Todos os materiais de

partida estão disponíveis comercialmente ou são prontamente preparados a partir de materiais de partida disponíveis no mercado por aqueles versados na técnica.

[0112]O versado na técnica compreenderá que, se um substituinte aqui descrito não for compatível com os métodos sintéticos aqui descritos, o substituinte pode ser protegido com um grupo de proteção adequado que seja estável às condições da reação. O grupo de proteção pode ser removido em um ponto adequado na sequência da reação para fornecer um intermediário ou composto desejado. Os grupos de proteção adequados e os métodos para proteger e desproteger diferentes substituintes utilizando esses grupos de proteção adequados são bem conhecidos dos versados na técnica; exemplos disso podem ser encontrados em T. Greene e P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (4^a ed.), John Wiley & Sons, NY (2006). Em alguns casos, um substituinte pode ser selecionado especificamente para ser reativo sob as condições de reação utilizadas. Sob estas circunstâncias, as condições de reação convertem o substituinte selecionado em outro substituinte que é útil ou como um composto intermediário ou é um substituinte desejado em um composto alvo.

[0113]Conforme usado nos Esquemas, os grupos “r” representam os grupos posicionais correspondentes em qualquer uma das Fórmulas I a VI.

[0114]Em um método de preparação, as 1,6-naftiridinas podem ser sintetizadas a partir de piridinas, como mostrado no Esquema 1. Primeiro, o deslocamento ipso do grupo 4-cloro da dicloropiridina (disponível comercialmente) com para-metoxibenzilamina, seguido de clivagem catalisada por ácido do grupo de proteção produz 4-aminopiridina éster. A redução subsequente do éster no álcool primário, seguida pela oxidação do dióxido de manganês, fornece o aminoaldeído. Então, a condensação catalisada por ácido de Lewis desta porção com acetal e ciclização / aromatização fornece a 3-bromo-1,6-naftiridina. Após carbonilação catalisada por paládio, o cloro-1,6-naftiridina éster resultante pode ser convertido através de acoplamentos cruzados de Suzuki ou deslocamentos de cloreto em vários

Métodos de Uso

[0121]Os inventores mostraram que os inibidores da Prostaglandina D Sintase Hematopoiética (H-PGDS) reduzem os danos musculares e preservam a função muscular quando administrados antes da lesão muscular em um ensaio in vivo para a função muscular. Além disso, os inventores mostraram que quando um inibidor de H-PGDS é administrado após dano muscular no mesmo ensaio, a recuperação da função muscular é aprimorada. Estes resultados suportam uma função para o uso de inibidores de H-PGDS no tratamento de distúrbios degenerativos musculares e lesão muscular.

[0122]Em um aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um distúrbio degenerativo muscular compreendendo administrar a um humano um inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0123]Em modalidades particulares, o distúrbio degenerativo muscular é distrofia muscular, distrofia miotônica, polimiosite, dermatomiosite ou miosite por corpos de inclusão.

[0124]Por exemplo, os compostos de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo podem ser usados para tratar um distúrbio de distrofia muscular selecionado a partir de Duchenne MD, Becker MD, MD congênito (Fukuyama), Emery Dreifuss MD, MD de cintura - membros, e MD fácio-escápulo-umeral.

[0125]Os compostos de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos também podem ser utilizados para tratar a distrofia miotônica tipo I (DM1 ou de Steinert), distrofia miotônica tipo II (DM2 ou miopatia miotônica proximal), ou miotonia congênita.

[0126]Em algumas modalidades, a lesão muscular é uma lesão muscular relacionada à cirurgia, uma lesão muscular traumática, uma lesão muscular esquelética relacionada ao trabalho, ou uma lesão muscular relacionada ao

supertreinamento.

[0127]Exemplos não limitantes de lesões musculares relacionadas à cirurgia incluem dano muscular devido à substituição do joelho, reparo do ligamento cruzado anterior (LCA), cirurgia plástica, cirurgia de substituição do quadril, cirurgia de substituição da articulação, cirurgia de reparo do tendão, reparo cirúrgico da doença e lesão do manguito rotador, e amputação.

[0128]Em uma modalidade, a lesão muscular é uma lesão muscular relacionada à cirurgia e o método de tratamento fornece a administração de ao menos uma dose de um inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo antes da cirurgia (por exemplo, no prazo de um dia antes da cirurgia), seguido de administração periódica de uma dose do inibidor de H-PGDS durante o período de recuperação.

[0129]Em outra modalidade, a lesão muscular é uma lesão muscular relacionada à cirurgia e o método de tratamento fornece a administração de ao menos uma dose alta de um inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo dentro de um dia a uma semana após a cirurgia.

[0130]Em ainda outra modalidade, a lesão muscular é uma lesão muscular relacionada à cirurgia e o método de tratamento fornece a administração de ao menos uma dose alta de um inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo dentro de um dia a um semana após a cirurgia, seguida pela administração periódica de uma dose do inibidor de H-PGDS durante o período de recuperação.

[0131]Exemplos não limitantes de lesões musculares traumáticas incluem lesões musculares no campo de batalha, lesões musculares relacionadas a acidentes automobilísticos, e lesões musculares relacionadas a esportes. Lesões traumáticas no músculo podem incluir lacerações, contusões de força contundente, ferimentos por estilhaços, trações ou rupturas musculares, queimaduras, distensões agudas,

distensões crônicas, lesões por estresse por peso ou força, lesões por esforço repetitivo, lesão muscular por avulsão, e síndrome de compartimento.

[0132]Em uma modalidade, a lesão muscular é uma lesão muscular traumática e o método de tratamento fornece a administração de ao menos uma dose de um inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, imediatamente após a lesão traumática (por exemplo, no prazo de um dia após a lesão), seguido de administração periódica de uma dose do inibidor de H-PGDS durante o período de recuperação.

[0133]Exemplos não limitantes de lesões musculares relacionadas ao trabalho incluem lesões causadas por movimentos altamente repetitivos, movimentos vigorosos, posturas desajeitadas, acoplamento mecânico prolongado e vigoroso entre o corpo e um objeto, e vibração.

[0134]As lesões musculares relacionadas ao supertreinamento incluem danos musculares não reparados ou sub-reparados, coincidentes com a falta de recuperação ou com a falta de um aumento da capacidade física de trabalho.

[0135]Em uma modalidade adicional, a lesão muscular é lesão muscular induzida por exercício ou esporte, incluindo dor muscular do dia seguinte induzida por exercício (DOMS).

[0136]Em algumas modalidades, a invenção abrange uma combinação terapêutica na qual o inibidor de H-PGDS de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado em um indivíduo em combinação com a implantação de um arcabouço biológico (por exemplo, um arcabouço compreendendo matriz extracelular) que promove a regeneração muscular. Tais arcabouços são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Turner e Badylack (2012) Cell Tissue Res. 347 (3): 759-74 e Patente US No. 6.576.265. Os arcabouços compreendendo o material da matriz extracelular não reticulada são preferenciais.

[0137]Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de

danos nos tendões, em que o método compreende administrar um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a um indivíduo em necessidade de tratamento. Em uma modalidade particular, a invenção inclui um método para melhorar a formação de uma interface estável osso-tendão. Em uma modalidade relacionada, a invenção fornece um método para aumentar o estresse por falha dos tendões, por exemplo, tendões reparados cirurgicamente. Em uma modalidade adicional, a invenção fornece um método para reduzir a fibrose no local de reparo para tendões reparados cirurgicamente. Em uma modalidade particular, a invenção fornece um método de tratamento de dano no tendão associado à lesão do manguito rotador ou dano no tendão associado ao reparo cirúrgico da lesão no manguito rotador.

[0138]Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um estado de doença selecionado a partir de: doenças alérgicas e outras condições inflamatórias, tal como asma, doença respiratória exacerbada por aspirina (AERD), tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo bronquite crônica e enfisema), broncoconstrição, rinite alérgica (sazonal ou perene), rinite vasomotora, rinoconjuntivite, conjuntivite alérgica, alergia alimentar, doenças pulmonares por hipersensibilidade, síndromes eosinofílicas, incluindo asma eosinofílica, pneumonite eosinofílica, esofagite eosinofílica, granuloma eosinofílico, distúrbios de hipersensibilidade do tipo retardado, aterosclerose, artrite reumatoide, pancreatite, gastrite, doença inflamatória do intestino, osteoartrite, psoríase, sarcoidose, fibrose pulmonar, síndrome do desconforto respiratório, bronquiolite, sinusite, fibrose cística, queratose actínica, displasia da pele, urticária crônica, eczema e todos os tipos de dermatite, incluindo dermatite atópica ou dermatite de contato em um indivíduo em necessidade de tratamento, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0139]Os métodos de tratamento da invenção compreendem administrar uma quantidade segura e eficaz de um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um mamífero, adequadamente um ser humano, em necessidade de tratamento.

[0140]Como usado aqui, “tratar” e seus derivados, em referência a uma condição significa: (1) melhorar a condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição, (2) interferir com (a) um ou mais pontos na cascata biológica que leva ou é responsável pela condição ou (b) uma ou mais das manifestações biológicas da condição, (3) para aliviar um ou mais dos sintomas ou efeitos associados à condição ou (4) retardar a progressão da condição ou uma ou mais das manifestações biológicas da condição.

[0141]O termo “tratamento” e seus derivados refere-se à terapia terapêutica. A terapia terapêutica é apropriada para aliviar os sintomas ou tratar os sinais precoces da doença ou sua progressão.

[0142]O versado na técnica apreciará que “prevenção” não é um termo absoluto. Na medicina, entende-se por “prevenção” a administração profilática de um fármaco para diminuir substancialmente a probabilidade ou severidade de uma condição ou manifestação biológica da mesma, ou para retardar o início de tal condição ou manifestação biológica da mesma.

[0143]Como aqui utilizado, “quantidade segura e eficaz” em referência a um composto de Fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, significa uma quantidade do composto suficiente para tratar a condição do paciente, mas baixa o suficiente para evitar efeitos colaterais graves (em uma relação risco / benefício razoável) dentro do escopo de um julgamento médico sólido. Uma quantidade segura e eficaz do composto variará com a via de administração particular escolhida; a condição que está sendo tratada; a gravidade da condição que está sendo tratada; a idade, tamanho, peso e condição física do paciente em tratamento; o histórico médico

do paciente a ser tratado; a duração do tratamento; a natureza da terapia concorrente; o efeito terapêutico desejado; e fatores similares, mas, no entanto, podem ser rotineiramente determinados pelo versado na técnica.

[0144]Como aqui utilizado, “paciente” e seus derivados referem-se a um ser humano ou outro mamífero, adequadamente um ser humano.

[0145]O indivíduo a ser tratado nos métodos da invenção é tipicamente um mamífero em necessidade de tal tratamento, preferencialmente um ser humano em necessidade de tal tratamento.

Composições

[0146]Os compostos farmacologicamente ativos dentro do escopo desta invenção são úteis como inibidores de H-PGDS em mamíferos, particularmente seres humanos, em necessidade de tratamento.

[0147]A presente invenção fornece, portanto, um método de tratamento de doenças neurodegenerativas, doenças musculoesqueléticas e outras condições que exigem inibição de H-PGDS, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os compostos de Fórmula (I) também fornecem um método de tratamento dos estados de doença indicados acima devido à sua capacidade demonstrada de agir como inibidores de H-PGDS. O fármaco pode ser administrado a um paciente em necessidade de tratamento por qualquer via de administração convencional, incluindo, mas não limitada à via intravenosa, intramuscular, oral, tópica, subcutânea, intradérmica, intraocular e parentérica. Adequadamente, um inibidor de H-PGDS pode ser entregue diretamente ao cérebro por via intratecal ou intraventricular, ou implantado em uma localização anatômica apropriada dentro de um dispositivo ou bomba que libera continuamente o fármaco inibidor de H-PGDS.

[0148]Os compostos farmacologicamente ativos da presente invenção são incorporados em formas de dosagem convenientes, tal como cápsulas, comprimidos

ou preparações injetáveis. São utilizados carreadores farmacêuticos sólidos ou líquidos. Os carreadores sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio dihidratado, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Os carreadores líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, óleo de oliva, solução salina e água. Da mesma forma, o carreador ou diluente pode incluir qualquer material de liberação prolongada, tal como gliceril monoestearato ou gliceril distearato, isoladamente ou com uma cera. A quantidade de carreador sólido varia muito, mas, de preferência, será de cerca de 25 mg a cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando um carreador líquido é utilizado, a preparação estará na forma de xarope, elixir, emulsão, cápsula de gelatina mole, líquido injetável estéril tal como uma ampola, ou uma suspensão líquida aquosa ou não aquosa.

[0149]As composições farmacêuticas são feitas seguindo técnicas convencionais de um químico farmacêutico que envolve misturar, granular e comprimir, quando necessário, para formas de comprimido, ou misturar, encher e dissolver os ingredientes, conforme apropriado, para fornecer os produtos orais ou parentéricos desejados.

[0150]As doses dos compostos farmacêuticamente ativos atualmente inventados em uma unidade de dosagem farmacêutica, como descrito acima, serão uma quantidade eficaz e não tóxica, de preferência selecionada a partir da faixa de 0,001 a 500 mg / kg de composto ativo, preferencialmente 0,001 a 100 mg / kg. Quando tratando um paciente humano em necessidade de um inibidor de H-PGDS, a dose selecionada é administrada preferencialmente de 1 a 6 vezes ao dia, oral ou parentericamente. As formas preferenciais de administração parentérica incluem tópica, retal, transdérmica, por injeção e continuamente por infusão. As unidades de dosagem oral para administração humana contêm preferencialmente de 0,05 a 3500 mg de composto ativo. A administração oral, que utiliza doses mais baixas, é preferencial. A administração parentérica, em altas doses, no entanto, também pode

ser usada quando segura e conveniente para o paciente.

[0151]As dosagens ideais a serem administradas podem ser prontamente determinadas pelos versados na técnica e variarão com o inibidor de H-PGDS particular em uso, a força da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição da doença. Fatores adicionais, dependendo do paciente em particular que está sendo tratado, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens, incluindo idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração.

[0152]Quando administrado para evitar danos aos órgãos no transporte de órgãos para transplante, um composto de Fórmula (I) é adicionado à solução que aloja o órgão durante o transporte, adequadamente em uma solução tamponada.

[0153]O método desta invenção de induzir a atividade inibidora de H-PGDS em mamíferos, incluindo seres humanos, compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal atividade uma quantidade eficaz inibidora de H-PGDS de um composto farmacologicamente ativo da presente invenção.

[0154]A invenção também fornece o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para uso como inibidor de H-PGDS.

[0155]A invenção também fornece o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

[0156]A invenção também fornece o uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças musculoesqueléticas tal como distrofia muscular de Duchenne, lesão por contusão na medula espinhal, doenças neuroinflamatórias tal como esclerose múltipla, ou doenças neurodegenerativas tal como a doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ELA).

[0157]A invenção também fornece uma composição farmacêutica para uso

como um inibidor de H-PGDS que compreende um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

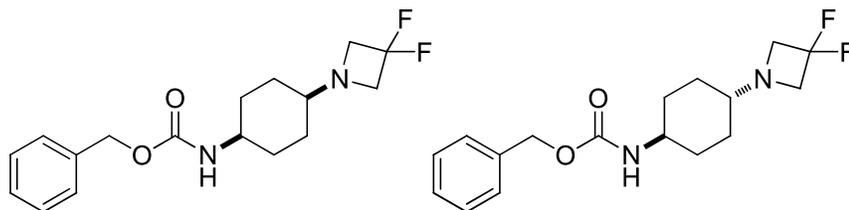
[0158]A invenção também fornece uma composição farmacêutica para uso no tratamento de câncer que compreende um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0159]Além disso, os compostos farmacêuticamente ativos da presente invenção podem ser coadministrados com outros ingredientes ativos, tais como outros compostos conhecidos para tratar câncer, ou compostos conhecidos por terem utilidade quando utilizados em combinação com um inibidor de H-PGDS.

[0160]O termo “coadministração”, conforme usado aqui, significa administração simultânea ou qualquer forma de administração sequencial separada de um composto inibidor de H-PGDS, como descrito aqui, e um agente ou agentes ativos adicionais, conhecidos por serem úteis no tratamento de condições nas quais um inibidor de H-PGDS é indicado. O termo agente ou agentes ativos adicionais, como aqui utilizado, inclui qualquer composto ou agente terapêutico conhecido ou que demonstre propriedades vantajosas quando administrado a um paciente em necessidade de inibição de H-PGDS. De preferência, se a administração não for simultânea, os compostos são administrados em estreita proximidade um do outro. Além disso, não importa se os compostos são administrados na mesma forma de dosagem, por exemplo, um composto pode ser administrado por injeção e outro composto pode ser administrado por via oral.

[0161]A invenção também se refere ao uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças neurodegenerativas, doenças musculoesqueléticas e doenças associadas à inibição de H-PGDS.

[0162]A invenção também fornece uma composição farmacêutica



[0414]Cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (0,593 g, 4,58 mmol) foi adicionado a benzil (4-oxociclohexil) carbamato (1,03 g, 4,17 mmol) em 1,2-dicloroetano (20,83 mL) em temperatura ambiente e agitado por 5 minutos, seguido por ácido acético (0,013 g, 0,208 mmol) e peneiras moleculares de 4Å (4,0 g) e a reação foi agitada por duas horas em temperatura ambiente. Em seguida, triacetóxi-boridrato de sódio (0,883 g, 4,17 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por dezesseis horas. A mistura reacional foi filtrada através de Celite®, bicarbonato de sódio saturado adicionado, extraída com diclorometano, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com etil acetato : hexanos (2:3) para fornecer benzil (benz-4- (3,3-difluoroazetidín-1-il) ciclohexil) carbamato (0,3787 g, 1,109 mmol, 26,6 % de rendimento) e benzil (trans-4- (3,3-difluoroazetidín-1-il) ciclo-hexil) carbamato (0,5901 g, 1,728 mmol, 41,5% de rendimento).

[0415]Benzil (cis-4- (3,3-difluoroazetidín-1-il) ciclo-hexil) carbamato

[0416]¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1,32 - 1,58 (m, 8 H), 2,24 - 2,30 (m, 1 H), 3,28 - 3,40 (m, 1 H), 3,46 (t, J = 12 Hz, 4 H), 4,98 (s, 2 H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 325.

[0417]Benzil (trans-4- (3,3-difluoroazetidín-1-il) ciclohexil) carbamato

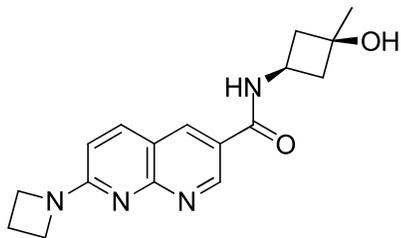
[0418]¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0,97 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1,14 (dq, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1,68 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 1,76 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 2,03 (t, J = 10 Hz, 1 H), 3,16 - 3,30 (m, 1 H), 3,96 (t, J = 12 Hz, 4 H), 4,98 (s, 2 H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 325.

[0419]B. cis-4- (3,3-Difluoroazetidín-1-il) ciclo-hexanamina

[0556]N, N-diisopropiletilamina (0,216 mL, 1,234 mmol) foi adicionada a sal de lítio de ácido 7 - ((2,2,2-trifluoroetil) amino) -1,8-naftiridina-3-carboxílico (0,0572 g, 0,206 mmol, intermediário 13) em N, N-dimetilformamida (0,69 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, 2- (trans-4-aminociclohexil) propan-2-ol (0,039 g, 0,247 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por cinco minutos. Em seguida, anidrido de ácido n-propilfosfônico (0,245 mL, 0,411 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por dezesseis horas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por RP HPLC, eluindo com acetonitrilo : água com hidróxido de amônio a 0,1% (5:95 a 100:0), depois purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com metanol : etil acetato (0:1 a 1:4) para fornecer N- (trans-4- (2-hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) -7 - ((2,2,2-trifluoroetil) amino) -1,8-naftiridina-3-carboxamida (0,0219 g 0,051 mmol, 24,65% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1,04 (s, 6 H), 1,04 - 1,24 (m, 3 H), 1,30 (q, J = 12 Hz, 2 H), 1,83 (br d, J = 13 Hz, 2 H), 1,92 (br d, J = 11 Hz, 2 H), 3,66 - 3,78 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,38 (p, J = 8 Hz, 2 H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,17 (t, J = 7 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1H), 9,12 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M + H = 411.

Exemplo 18

[0557]7- (Azetidín-1-il) -N - ((1s, 3s) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) -1,8-naftiridina-3-carboxamida

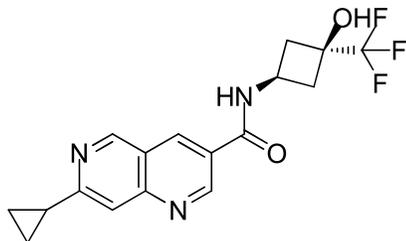


[0558]N, N-diisopropiletilamina (0,332 mL, 1,837 mmol) foi adicionada a sal de lítio de ácido 7- (azetidín-1-il) -1,8-naftiridina-3-carboxílico (0,0723 g, 0,306 mmol, Intermediário 5) em N, N-dimetilformamida (1,02 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, cloridrato de (1s, 3s) -3-amino-1-metilciclobutanol (0,059 g, 0,429 mmol, Intermediário 10) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por cinco minutos.

Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,39 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 389.

Exemplo 40

[0601]7-Ciclopropil-N - ((1s, 3s) -3-hidroxi-3- (trifluorometil) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida



[0602]N, N-diisopropiletilamina (0,061 mL, 0,350 mmol) foi adicionada a ácido 7-ciclopropil-1,6-naftiridina-3-carboxílico (50 mg, 0,233 mmol, Intermediário 1) em N, N-dimetilformamida (1,0 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, 3-óxido hexafluorofosfato de 1- [bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridínio (133 mg, 0,350 mmol) foi adicionado. Após agitação por 15 minutos, cloridrato de ((1S, 3S) -3-amino-1- (trifluorometil) ciclobutan-1-ol) (44,7 mg, 0,233 mmol), foi adicionado seguido pela adição de N, N-diisopropiletilamina (0,061 mL 0,350 mmol) e a mistura reacional foi agitada por dezoito horas. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada até a secura sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com acetonitrilo : água com hidróxido de amônio a 0,1% (0:1 a 1:0) para fornecer 7-ciclopropil-N - ((1s, 3s) -3-hidroxi-3- (trifluorometil) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida (0,070 g, 0,189 mmol, 81,0% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1,02 - 1,10 (m, 4 H), 2,30 - 2,44 (m, 3 H), 2,76 - 2,86 (m, 2 H), 4,20 (sex, J = 8 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,21 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,39 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 352.

Exemplo 41

[0603]7-Ciclopropil-N - ((1r, 3r) -3-hidroxi-3-metilciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida

[0606]3-Óxido hexafluorofosfato de 1- [bis (dimetilamino) metileno] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b] piridínio (213 mg, 0,560 mmol) foi adicionado a ácido 7-ciclopropil-1,6-naftiridina-3-carboxílico (100 mg, 0,467 mmol, Intermediário 1) em N, N-dimetilformamida (3 mL) em temperatura ambiente. Depois, foi adicionada N, N-diisopropiletilamina (0,122 mL, 0,700 mmol). Após agitação durante 15 minutos, foi adicionada uma mistura cis / trans de (2R) -2 - ((3-aminociclobutil) amino) -3,3,3-trifluoropropan-1-ol (139 mg, 0,700 mmol, Intermediário 32), seguido pela adição de mais N, N-diisopropiletilamina (0,122 mL, 0,700 mmol) e a mistura reacional foi agitada por oito horas. Então, a mistura reacional foi concentrada sob vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia de fase reversa, eluindo com acetonitrilo : água com hidróxido de amônio a 0,1% (0:1 a 1:0) para fornecer um sólido esbranquiçado como uma mistura de isômeros cis / trans. Os isômeros foram separados por cromatografia quiral supercrítica, eluindo com álcool etílico a 40% em dióxido de carbono em uma coluna IG quiral para fornecer 7-ciclopropil-N- (cis-3 - (((R) -1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il) amino) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida (0,041 g, 0,099 mmol, 21,2% de rendimento) e 7-ciclopropil-N- (trans-3 - (((R) -1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il) amino) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida (0,051 g, 0,123 mmol, 26,3% de rendimento). Os isômeros foram atribuídos via ROESY NMR.

[0607]7-Ciclopropil-N- (cis-3 - (((R) -1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il) amino) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida

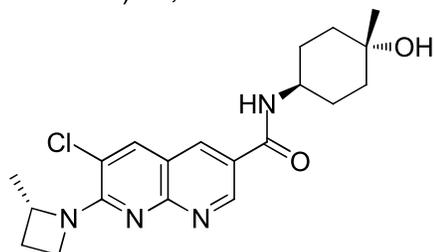
[0608]¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1,02 - 1,10 (m, 4 H), 1,78 - 1,92 (m, 2 H), 2,22 (dd, J = 8, 7 Hz, 1 H), 2,30 - 2,38 (m, 1 H), 2,50 - 2,64 (m, 2 H), 3,02 - 3,22 (m, 2 H), 3,42 - 3,52 (m, 1 H), 3,58 - 3,66 (m, 1 H), 4,08 (sex, J = 8 Hz, 1 H), 5,07 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,90 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,38 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 395.

[0609]7-Ciclopropil-N- (trans-3 - (((R) -1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il) amino) ciclobutil) -1,6-naftiridina-3-carboxamida

de amônio a 0,1% (5:95 a 100:0), depois purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com metanol : etil acetato (0:1 a 1:4) para fornecer 6-cloro-N- ((trans-4- (2-hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) -7 - ((S) -2-metilazetidín-1-il) -1,8-naftiridina-3 - carboxamida (0,0560 g, 0,128 mmol, 55,1% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1,04 (s, 6 H), 1,06 - 1,24 (m, 3 H), 1,30 (q, J = 12 Hz, 2 H), 1,48 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,83 (br d, J = 11 Hz, 2 H), 1,91 (br d, J = 10 Hz, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,42-2,54 (m, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,24 (dt, J = 9, 7 Hz, 1 H), 4,53 (dt, J = 9, 6 Hz, 1 H), 4,79 (h, J = 8 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,14 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 417.

Exemplo 59

[0643]6-Cloro-N - ((1r, 4S) -4-hidroxi-4-metilciclohexil) -7 - ((S) -2-metilazetidín-1-il) -1,8-naftiridina-3-carboxamida



[0644]N, N-diisopropiletilamina (0,158 mL, 0,907 mmol) foi adicionada a (S) - 6-cloro-7- (2-metilazetidín-1-il) -1,8-naftiridina-3-carboxilato de lítio (0,0643 g, 0,227 mmol, Intermediário 36) em N, N-dimetilformamida (0,76 mL) em temperatura ambiente. Em seguida, (1r, 4r) -4-amino-1-metilciclohexan-1-ol (0,044 g, 0,340 mmol, Intermediário 21) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por cinco minutos. Em seguida, anidrido de ácido n-propilfosfônico (0,270 mL, 0,453 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por dezesseis horas. A mistura reacional foi concentrada. O resíduo resultante foi purificado por RP HPLC, eluindo com acetonitrilo : água com hidróxido de amônio a 0,1% (5:95 a 100: 0), depois purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com metanol : etil acetato (0:1 a 3:7) para fornecer 6-cloro-N - ((1r, 4S) -4-hidroxi-4-metilciclohexil) -7 - ((S) -2-metilazetidín-1-il) -1,8-

[0690]A uma solução agitada de 2-ciclopropilpirido [2,3-d] pirimidina-6-carboxilato de lítio (75 mg, máximo de 0,253 mmol, Intermediário 43) e 2 - ((trans) -4-aminociclohexil) propan-2-ol (60 mg, 0,382 mmol) em N, N-dimetilformamida (2 mL) foi adicionada N, N-diisopropiletilamina (0,23 mL, 1,317 mmol), seguido de anidrido de ácido n-propilfosfônico (0,30 mL, 0,49 mmol) e a mistura reacional foi permitido a agitar durante a noite. A mistura reacional foi purificada por cromatografia de fase reversa, eluindo com acetonitrilo - água com hidróxido de amônio a 0,1% (0:1 a 4:1), depois repurificada por cromatografia em sílica gel, eluindo com etil acetato : etanol (3:1) : hexanos (1:9 a 3:1), depois repurificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com metanol : diclorometano (0:1 a 1:9) para fornecer 2-ciclopropil-N- (trans-4- (2-hidroxiopropan-2) -il) ciclohexil) pirido [2,3-d] pirimidina-6-carboxamida (18,5 mg, 0,52 mmol, 21% de rendimento) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1,04 (s, 6 H), 0,90 - 1,22 (m, 7 H), 1,31 (q, J = 12 Hz, 2 H), 1,84 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 1,94 (br d, J = 10 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 3,68 - 3,80 (m, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,51 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9,63 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 355.

Exemplo 82 - Composição da Cápsula

[0691]Uma forma de dosagem oral para administrar a presente invenção é produzida preenchendo uma cápsula de gelatina dura de duas partes padrão com os ingredientes nas proporções mostradas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

<u>INGREDIENTES</u>	<u>QUANTIDADES</u>
7-(3-Fluoroazetidín-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida (Composto do Exemplo 3)	7 mg
Lactose	53 mg
Talco	16 mg

Estearato de Magnésio 4 mg

Exemplo 83 - Composição Parentérica Injetável

[0692]Uma forma injetável para administrar a presente invenção é produzida pela agitação de 1,7% em peso de 7-ciclopropil-N - ((trans) -4- (2-hidroxiopropan-2-il) ciclohexil) -1,6-naftiridina-3- carboxamida (Composto do Exemplo 10) em 10% em volume de propileno glicol em água.

Exemplo 84 - Composição de Comprimido

[0693]A sacarose, o sulfato de cálcio dihidratado e um inibidor de H-PGDS, como mostrado na Tabela 2 abaixo, são misturados e granulados nas proporções mostradas com uma solução de gelatina a 10%. Os grânulos úmidos são peneirados, secos, misturados com amido, talco e ácido esteárico, peneirados e comprimidos em um comprimido.

Tabela 2

<u>INGREDIENTES</u>	<u>QUANTIDADES</u>
(S)-7-(Azetidín-1-il)-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida (Composto do Exemplo 20)	12 mg
Sulfato de cálcio dihidratado	30 mg
Sacarose	4 mg
Amido	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

Ensaio Biológicos

[0694]Ensaio de espectrometria de massas de alto rendimento H-PGDS RapidFire™

[0695]O ensaio espectrométrico de massas H-PGDS RapidFire™ monitora a conversão da prostaglandina H₂ (PGH₂) em prostaglandina D₂ (PGD₂) pela

prostaglandina D sintase hematopoiética (H-PGDS). No formato de ensaio aqui descrito, o substrato (PGH₂) é formado no local pela ação da ciclo-oxigenase-2 em ácido araquidônico. Esta primeira etapa é configurada para ser rápida e gera uma explosão de PGH₂ a ~ 10 μM. O PGH₂ é posteriormente convertido em PGD₂ pela enzima H-PGDS. A reação é resfriada rapidamente com cloreto de estanho (II) em ácido cítrico, que converte qualquer PGH₂ restante no PGF_{2α} mais estável. As placas são lidas no sistema de extração em fase sólida de alto rendimento RapidFire™ (Agilent), que incorpora uma etapa de extração em fase sólida acoplada a um espectrômetro de massas com triplo quadrupolo (AB SCIEX). Os níveis relativos de PGD₂ e PGF_{2α}, que atuam como substitutos do substrato, são medidos e uma conversão percentual calculada. Os inibidores são caracterizados como compostos que diminuem a conversão de PGH₂ em PGD₂.

Expressão e purificação da proteína H-PGDS

[0696]O H-PGDS cDNA humano de comprimento total (Invitrogen Ultimate ORF IOH13026) foi amplificado por PCR com a adição de um marcador 5'6-His e do sítio de clivagem da TEV protease. O produto de PCR foi digerido com NdeI e XhoI e ligado em pET22b+ (Merck Novagen®). A expressão foi realizada na cepa de E. coli BL21 (DE3*) usando o meio Overnight Express™ Instant TB de auto-indução (Merck Novagen®) suplementado com glicerol a 1%. A cultura foi primeiro cultivada a 37° C e a temperatura foi reduzida para 25° C quando OD600 atingiu 2,0. As células foram colhidas por centrifugação após mais 18 horas. Foram suspensos 10 g de pelete de células de E. coli até um volume total de 80 mL em tampão de lise (Tris-Cl a 20 mM em pH 7,5, NaCl a 300 mM, imidazol a 20 mM, β-mercaptoetanol a 5 mM, glicerol a 10%). 1 mg / mL de inibidores de protease de (Protease Inhibitor Cocktail Set III, Merck Calbiochem®) e 1 mg / mL de lisozima foram adicionados à suspensão celular. A suspensão foi então sonicada por 5 min (UltraSonic Processor VCX 750, Cole-Parmer Instrument Co.) com uma microsonda (amplitude de 50%, 10 s. On / off) e depois

centrifugada a 100.000 g por 90 minutos (a 4° C). O sobrenadante foi carregado em uma coluna Ni-NTA HiTrap (5 mL, GE Healthcare, pré-equilibrado em tampão de lise). A coluna foi lavada com 10 volumes de coluna de tampão de lise e eluída com tampão de lise contendo imidazol a 500 mM. As frações de pico de proteína reunidas foram concentradas usando um filtro centrífugo de 10 kDa a 3500 g e 4° C (unidade de filtro centrífugo Amicon Ultra-15 com membrana Ultracel-10 a partir de Millipore). A purificação adicional da proteína concentrada foi realizada usando cromatografia de filtração em gel em uma coluna de grau preparativo HiLoad 26/600 Superdex 75 (GE Healthcare Life Sciences) usando Tris a 50 mM pH 7,5, NaCl a 50 mM, NaCl a 50 mM, ditiotreitól a 1 mM, MgCl₂ a 1 mM. As frações contendo a proteína foram reunidas, concentradas como descrito acima, e armazenadas a -80° C.

Expressão e purificação da proteína ciclooxygenase-2 (COX-2)

[0697]O gene COX-2 humano de comprimento total (número de acesso L15326) foi amplificado por PCR para gerar um fragmento EcoRI - HindIII contendo uma etiqueta FLAG em quadro. Esta foi subclonada em pFastBac 1 (Invitrogen). O plasmídeo COX-2 FLAG foi recombinado no genoma do baculovírus de acordo com o protocolo BAC-a-BAC descrito por Invitrogen. A transfecção em células de inseto de *Spodoptera frugiperda* (Sf9) foi realizada usando Cellfectin (Invitrogen), de acordo com o protocolo do fabricante. As células Super Sf9 foram cultivadas em meio EX420 (SAFC Biosciences) até uma densidade de aproximadamente 1,5 x 10⁶ células / mL dentro de um biorreator de onda. O vírus recombinante foi adicionado a uma Multiplicidade de Infecção (MOI) de 5 e a cultura foi deixada continuar por 3 dias. As células foram colhidas utilizando uma centrífuga de alimentação contínua a 2500 g a uma taxa de aproximadamente 2 L / min com resfriamento. A pasta celular resultante foi re-centrifugada em vasos (2500 g, 20 min, 4° C) e a pasta celular foi armazenada a -80° C. 342 g de pasta celular foram ressuspensos em um volume final de 1600 mL em um tampão de Tris-Cl a 20 mM pH 7,4, NaCl a 150 mM, EDTA a 0,1 mM, 1,3%

peso / volume de n-octil- β -D-glucopiranosídeo a 1,3% peso / volume contendo 20 comprimidos completos de coquetel inibidor de protease sem EDTA (Roche Applied Science). A suspensão foi sonicada em lotes de 500 mL por 8 x 5 segundos a 10 u de amplitude com a ponta média de um sonicador de sonda MSE e subsequentemente incubada a 4° C por 90 minutos com agitação suave. O lisado foi centrifugado a 12000 rpm durante 45 minutos a 4° C em um rotor Sorvall SLA1500. O sobrenadante (1400 mL) foi adicionado a 420 mL de Tris-Cl a 20 mM, pH 7,4, NaCl a 150 mM, EDTA a 0,1 mM para reduzir a concentração de n-octil-p-D-glucopiranosídeo para 1% peso / volume. O sobrenadante diluído foi incubado durante a noite a 4° C em um rolo com 150 mL de gel de afinidade com agarose anti-FLAG M2 (Aldrich-Sigma) que foi pré-equilibrado com Tris-Cl a 20 mM, pH 7,4, NaCl a 150 mM, EDTA a 0,1 mM, 1% peso / volume de n-octil-p-D-glucopiranosídeo (tampão de purificação). As esferas de agarose anti-Flag M2 foram peletizadas por centrifugação em vasos de centrífuga Corning cônicos de 500 mL a 2000 rpm por 10 min a 4° C em um rotor rotativo Sorvall RC3. O sobrenadante (fração não ligada) foi descartado e as esferas foram ressuspensas para metade do volume original em tampão de purificação e re-centrifugadas como acima. As esferas foram então embaladas em uma coluna BioRad Econo (5 cm de diâmetro) e lavadas com 1500 mL de tampão de purificação a 4° C. As proteínas ligadas foram eluídas com peptídeo FLAG triplo de 100 μ g / mL (Aldrich-Sigma) em tampão de purificação. Seis frações, cada uma com 0,5 volume de coluna foram coletadas. Após cada volume de 0,5 coluna de tampão de purificação ter sido adicionado à coluna, o fluxo foi mantido por 10 minutos antes da eluição. As frações contendo COX-2 foram reunidas resultando em uma concentração de proteína de ~ 1 mg / mL. A proteína foi ainda concentrada em concentradores centrífugos Vivaspin 20 (corte de 10 kDa) para 2,4 mg / mL e depois armazenada a -80° C.

Preparação da placa do composto de teste

[0698]Os compostos de teste foram diluídos para 1 mM em DMSO e uma

diluição em série de 1: 3, 11 pontos foi realizada através de uma placa HiBase de 384 poços (Greiner Bio-one). 100 nL desta diluição em série foram então transferidos para uma placa de base v de 384 poços (Greiner Bio-one) usando um dispensador acústico Echo™ (Labcyte Inc) para criar a placa de ensaio. Foram adicionados 100 nL de DMSO a cada poço nas colunas 6 e 18 para uso como colunas de controle.

Método de Ensaio

[0699] 5 µL de uma solução enzimática contendo enzima H-PGDS a 10 nM, enzima COX-2 a 1,1 µM e glutathiona reduzida a 2 mM (Sigma-Aldrich), diluídos em um tampão de Tris-Cl a 50 mM pH 7,4, MgCl₂ a 10 mM e 0,1% Pluronic F-127 (todos de Sigma-Aldrich) foram adicionados a cada poço da placa, exceto a coluna 18, usando um dispensador Multidrop Combi® (Thermo Fisher Scientific). Foram adicionados 5 µL de solução enzimática sem H-PGDS a cada poço na coluna 18 da placa de ensaio para gerar 100% de poços de controle de inibição.

[0700] Imediatamente após a adição da solução enzimática, 2,5 µL de uma solução de cofator contendo Hemin a 4 µM (Sigma-Aldrich) diluído em tampão de Tris-Cl a 50 mM pH 7,4 e MgCl₂ a 10 mM (todos de Sigma-Aldrich) foram adicionados a cada poço usando um dispensador Multidrop Combi®. 2,5 µL de solução de substrato contendo ácido araquidônico a 80 µM (Sigma-Aldrich) e hidróxido de sódio a 1 mM (Sigma-Aldrich) diluído em água de grau HPLC (Sigma-Aldrich) foram então adicionados a cada poço usando um dispensador Multidrop Combi®, para iniciar a reação.

[0701] As placas de ensaio foram incubadas em temperatura ambiente durante a fase linear da reação (geralmente 1 min 30 s - 2 min, esse tempo deve ser verificado regularmente). Precisamente após esse tempo, a reação foi resfriada rapidamente pela adição de 30 µL de solução de resfriamento contendo SnCl₂ a 32,5 mM (Sigma-Aldrich) em ácido cítrico a 200 mM (ajustado para pH 3,0 com solução NaOH a 0,1 mM) a todos os poços usando um Multidrop Combi® (Thermo Fisher Scientific). O

SnCl₂ foi inicialmente preparado como uma suspensão a um equivalente a 600 mM em água por HPLC (Sigma-Aldrich) e foi adicionado ácido clorídrico concentrado suficiente (Sigma-Aldrich) em pequenos volumes até dissolução. As placas de ensaio foram centrifugadas a 1000 rpm por 5 min antes da análise.

[0702]As placas de ensaio foram analisadas usando um sistema de extração em fase sólida de alto rendimento RapidFire™ (Agilent) acoplado a um espectrômetro de massas de triplo quadrupolo (AB SCIEX) para medir as áreas de pico relativas de produtos PGF_{2α} e PGD₂. Os picos foram integrados usando o software integrador RapidFire™ antes que a conversão percentual do substrato em produto PGD₂ fosse calculada como mostrado abaixo:

[0703]% de conversão = ((área de pico de PGD₂) / (área de pico de PGD₂ + área de pico de PGF_{2α})) x 100.

[0704]Os dados foram analisados adicionalmente no software Activitybase (IDBS), usando um ajuste de curva de quatro parâmetros da seguinte forma:

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

[0705]Quando a é o mínimo, b é a inclinação de Hill, c é o IC₅₀ e d é o máximo.

Os dados são apresentados como o pIC₅₀ médio.

Tabela 3

Exemplo #	Faixa de Potência
1	*
2	*
3	***
4	****
5	****
6	***
7	***
8	**
9	****
10	***
11	***
12	**
13	****
14	***
15	***

16	**
17	**
18	**
19	***
20	***
21	****
22	***
23	**
24	***
25	****
26	***
27	****
28	***
29	***
30	**
31	**
32	***
33	**
34	****
35	***
36	**
37	***
38	***
39	***
40	**
41	**
42	**
43	**
44	***
45	**
46	**
47	***
48	***
49	***
50	***
51	***
52	**
53	**
54	***
55	**
56	***
57	***
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	****
64	****
65	****
66	****

67	****
68	**
69	***
70	****
71	****
72	***
73	****
74	****
75	***
76	****
77	****
78	**
79	***
80	**
81	

Legenda * = pIC₅₀ 5,0-5,9 ** = pIC₅₀ 6,0-7,0, *** = pIC₅₀ 7,1-8,0, **** = pIC₅₀ > 8,0

[0706]Ensaio In Vivo para Resposta Funcional a Lesões Musculares

[0707]Sob anestesia, o membro posterior direito de um camundongo é contido no joelho e o pé é preso a uma placa motorizada / transdutor de força. Eletrodos de agulha são inseridos no membro superior, em qualquer lado do nervo ciático e uma corrente suficiente para provocar uma contração muscular máxima é aplicada. A tensão muscular é produzida movendo a planta dos pés para alongar os músculos flexores plantares enquanto o membro está sob estimulação máxima. Isso é repetido 60 vezes até a fadiga dos músculos do membro inferior. A anestesia, a imobilização do membro e a estimulação do membro são repetidas em intervalos regulares para medir a força isométrica máxima no membro em recuperação. 7 a 9 animais são testados para cada condição de teste.

[0708]A fadiga muscular induzida por contração excêntrica em camundongos machos C57Bl/6N tratados com veículo, de 10 a 12 semanas de idade, reduziu significativamente (~ 35%) o torque isométrico máximo 24 horas após a lesão e levou ~ 5 semanas para restauração funcional completa. Em contraste, os animais (PO) doseados com 3 e 10 mg / kg QD do composto do Exemplo 21 começando 10 minutos antes da provocação de contração excêntrica exibiram uma aceleração na cinética de recuperação. 3 e 10 mg / kg dQD do composto do Exemplo 21 também reduziram a

magnitude inicial da lesão, conforme determinado pela força isométrica do membro 24 horas após o início do protocolo. Ver a Figura 1.

Ativação de Mastócitos In Vivo

[0709]Os camundongos foram randomizados por peso corporal em 8 grupos (n = 8): Veículo (HPML a 0,5% com Tween80 a 0,1%) + solução salina tamponada com fosfato (PBS), veículo + composto 48/80 (0,75 mg / ml) e composto 48/80 + Exemplo 21 em várias doses variando de 0,1 mg / kg a 10 mg / kg.

[0710]Os camundongos C57BL foram doseados por via oral com veículo, ou Exemplo 21 a 0,1, 0,3, 1, 3 e 10 mg / kg. Uma hora depois, as amostras de sangue foram retiradas por meio do corte na cauda para medir os níveis de fármaco, e os camundongos foram anestesiados terminalmente com isoflurano a 2% e receberam uma injeção intraperitoneal de 0,2 mL de PBS ou solução de composto 48/80 (0,75 mg / mL, Sigma), seguido de massagem suave do abdômen. Os camundongos foram mantidos sob anestesia por 7 minutos antes da eutanásia. A cavidade abdominal foi então aberta com uma pequena incisão e preenchida com 2 mL de PBS e o abdômen foi massageado suavemente por vários segundos. Um mL de líquido de lavagem peritoneal foi removido, centrifugado (12.000 rpm por 2 min) e o sobrenadante foi mantido em gelo seco e posteriormente utilizado para a medição dos níveis de PGD₂ e PGE₂.

Ensaio LC / MS / MS de PGD₂ e PGE₂

[0711]As amostras foram descongeladas em temperatura ambiente e misturadas em vórtice. As soluções padrão de PGD₂ e PGE₂ (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) foram preparadas a uma concentração de 1 mg / mL em metanol. As soluções estoque foram usadas para preparar uma solução padrão de intermediário contendo PGD₂ e PGE₂ a uma concentração de 0,1 mg / mL em metanol. A solução estoque padrão de intermediário foi ainda diluída com metanol para obter soluções padrão de intermediário (1-10.000 ng / mL). Os padrões de PGD₂ e PGE₂ (0,05 a 50

ng / mL) foram preparados a partir de soluções padrão de intermediário em solução salina tamponada com fosfato pH = 7,4 (1X) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Acetonitrilo (75 μ L) contendo padrões internos (PGD₂-d9 e PGE₂-d9) (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) a uma concentração de 1 ng / mL foi adicionado a uma placa de 96 poços. Uma alíquota (75 μ L) de cada amostra e padrão foi pipetada na placa e depois misturada em vórtice a 1500 rpm por 1 minuto e centrifugada a 1840 x g por 20 minutos. O sobrenadante (100 μ L) foi transferido para uma placa limpa de 96 poços contendo 50 μ L de água. A placa foi misturada em vórtice por 30 segundos a 1000 rpm e analisada por LC / MS / MS.

[0712]O sistema analítico consistia em um autoinjeter CTC HTS PAL (Leap, Carrboro, NC), uma bomba binária Agilent 1290 Infinity e um compartimento de coluna termostaticado (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) e um espectrômetro de massas AB Sciex QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA). Amostras (20 μ L) foram injetadas em uma coluna Waters Acquity UPLC HSS T3 de 100 x 2,1 mm, 1,8 μ m (Agilent, Santa Clara, CA) mantida a 50^o C. A fase móvel consistiu em água contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente A) e acetonitrilo a 100% contendo ácido fórmico a 0,1% (solvente B). Uma eluição gradiente isocrático a 0,750 mL / minuto foi usada com uma composição de 65% de A: 35% de B ao longo de 4,0 minutos. O tempo total de execução foi de 4,0 minutos. PGD₂ eluiu em 2,57 min e PGE₂ em 2,22 min. Os padrões internos de PGD₂-d9 eluíram em 2,51 min e de PGE₂-d9 em 2,16 min. Os analitos foram detectados por monitoramento de reação múltipla (MRM) em modo negativo usando spray Turbolon com as transições de m / z 351/271 amu para PGD₂ / PGE₂ e m / z 360/280 amu para PGD₂-d9 / PGE₂-d9. Os dados foram adquiridos, analisados e quantificados usando o software Analyst versão 1.6.2 (AB Sciex, Framingham, MA).

[0713]As curvas de calibração para as amostras de PGD₂ e PGE₂ variaram de 0,05 a 50 ng / mL (10 concentrações com n = 2 / concentração) e 20/20 estavam dentro dos limites de precisão aceitáveis de \pm 20% da concentração nominal. Para a

curva de calibração de PGD_2 , o coeficiente de correlação foi de 0,9991 usando uma análise de regressão linear ponderada de $1 / x^2$. Para a curva de calibração de PGE_2 , o coeficiente de correlação foi de 0,9995 usando uma análise de regressão linear ponderada de $1 / x^2$.

[0714]O efeito de diferentes doses do inibidor de H-PGDS do Exemplo 21 na geração de prostaglandina D_2 após a desgranulação de mastócitos induzida por 48/80 em camundongos C57Bl6/N normais é representado na Figura 2. As doses foram administradas ~ 1 hora antes de injeção 48/80 (ip), com lavagem peritoneal coletada 7 minutos depois. Os dados na Figura 2 indicam que a inibição de PGDS impede a geração de PGD_2 induzida por 48/80 no fluido de lavagem de camundongos normais.

[0715]Embora as modalidades preferenciais da invenção sejam ilustradas pelo exposto acima, deve-se entender que a invenção não está limitada às instruções precisas aqui descritas e que o direito a todas as modificações dentro do escopo das reivindicações a seguir é reservado.

R³ e R⁴ são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

-OS(O)₂NH₂,

-S(O)₂CH₃,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

Br,

I,

tetrazolila,

metil-tetrazolila,

etil-tetrazolila,

cicloalquila,

cicloalquila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, -OH, -OCH₃ e -CH₃,

morfolinila,

azetidinila,

azetidinila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, -OH, -CF₃ e -CH₃,

piridinila,

piridinila substituída com -C≡N,

oxazolila,

oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

oxazolila substituída com -C≡N,

-N(H)oxazolila,

-N(H)oxazolila substituída com -C(O)OCH₂CH₃,

-N(H)oxazolila substituída com $-\text{C}\equiv\text{N}$,

-N(H) $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,

oxo,

C1-8 alquila,

C1-8 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, $-\text{NH}_2$, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, e -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor,

C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituído com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, $-\text{NH}_2$, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila em que a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C1-4 alquila}$,

óxido de dimetilamina,

N(C1-6 alquila)₂, em que cada alquila é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, N(H)C1-6 alquila, e N(H)C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, CF_3 , CHF_2 , CH_2F e $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$;

R^5 é selecionado a partir de hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila (substituída com de 1 a 4 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{CN}$), C1-6 alquila e C1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alquilóxi, -OH, C1-4 alquila, oxo, -COOH, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$ e $-\text{CN}$);

ou X^1 é N e Y^1 é C, X^1 é CH e Y^1 é N ou X^1 é N e Y^1 é N;

R^{11} está ausente ou é selecionado a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, $-OR^{15}$, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída de 1 a 6 vezes por flúor, C3-5 cicloalquila e C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor;

R^{12} é selecionado a partir de hidrogênio, $-OR^{15}$, $-SR^{16}$, C1-5 alquila, C1-5 alquila substituída de 1 a 6 vezes por flúor, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor, amino, $-NHR^{17}$, $-NR^{17}R^{18}$, azetidínica e azetidínica (substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-4 alquila e C1-4 alquila substituído de 1 a 4 vezes por flúor);

B é selecionado a partir de:

C4-7 cicloalquila, e

uma heterocicloalquila de 4, 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de O e N;

R^{13} e R^{14} são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

$-OH$,

$-C\equiv N$,

F,

Cl,

C3-6 cicloalquila,

C3-6 cicloalquila substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, $-OH$, $-OCH_3$ e $-CH_3$,

azetidínica,

azetidínica substituída com um ou dois substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor, cloro, bromo, iodo, $-OH$, $-CF_3$ e $-CH_3$,

oxo,

C1-6 alquila,

C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, morfolinila, metilpiperazinila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila onde a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, e -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor,

C1-8 alcóxi,

C1-8 alcóxi substituído com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo, C1-4 alcóxi, cicloalquila, -NH₂, -N(H)C1-4 alquila, -N(H)C1-4 alquila em que a alquila é substituída com 1 a 5 flúor, -N(C1-4 alquila)₂, -N(C1-4 alquila)₂ onde as alquilas são independentemente substituídas com 1 a 7 flúor, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂NH₂ e -S(O)₂N(H)C1-4 alquila,

N(C1-6 alquila)₂, em que cada alquil é opcionalmente substituída com um a seis substituintes selecionados independentemente a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e -S(O)₂CH₃,

N(H)C1-6 alquila,

N(H)C1-6 alquila substituída com um a seis substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo, flúor, cloro, bromo, iodo e -S(O)₂CH₃;

R¹⁵ é selecionado a partir de: hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor, C1-5 alquila e C1-5 alquila substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-3 alquilóxi, -OH, oxo, -COOH, -NH₂ e -CN;

R¹⁶ é selecionado a partir de: hidrogênio, C3-5 cicloalquila, C3-5 cicloalquila substituída de 1 a 4 vezes por flúor, C1-5 alquila e C1-5 alquila substituída com 1 a 6 substituintes independentemente selecionados a partir de: flúor, cloro, C1-3 alquilóxi, -OH, oxo, -COOH, -NH₂ e -CN;

R¹⁷ é selecionado a partir de: C3-6 cicloalquila, -OC1-6 alquila, -OC1-6 alquila (substituída com 1 a 6 substituintes selecionados independentemente a partir de: flúor,

onde:

R⁴⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, C1-2 alquila e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por: flúor,

R⁴⁶ é selecionado a partir de hidrogênio e C1-2 alquila, e

R⁴⁷ é selecionado a partir de C1-2 alquila, e C1-2 alquila substituída de 1 a 3 vezes por flúor;

E é selecionado a partir de: ciclohexila, ciclobutila, pirrolidinila, piperidinila, spiro [3.3] heptanila, e azetidinila; e

R⁴³ e R⁴⁴ são selecionados independentemente a partir de:

hidrogênio,

-OH,

F,

azetidinila,

azetidinila substituída uma ou duas vezes por flúor,

oxo,

C1-6 alquila,

C1-6 alquila substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados a partir de: -OH, oxo e flúor,

N(H)C1-3 alquila, e

N(H)C1-3 alquila substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionado a partir de: -OH e flúor;

desde que R⁴², R⁴³ e R⁴⁴ não sejam todos hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

CARACTERIZADO pelo fato de que é selecionado a partir de:

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-(3-Fluoroazetidín-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-(3-Fluoroazetidín-1-il)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-(2-metilazetidín-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-((R)-2-metilazetidín-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida ;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-(2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-((R)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Ciclopropilamino)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxí-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-((2,2-Difluoroetil)amino)-N-(trans-4-(2-hidroxipropan-2-il)ciclohexil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((2,2,2-trifluoroetil)amino)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

(S)-7-(Azetidín-1-il)-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-(Azetidín-1-il)-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-((S)-2-Metilazetidín-1-il)-N-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

N-((1s,3R)-3-Hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperidin-4-il)-7-(2-metilazetidín-1-il)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

7-(Azetidín-1-il)-6-cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-3-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

N-((3S,4R)-4-Metil-2-oxopirrolidin-3-il)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-Ciclopropil-N-(2-oxopirrolidin-3-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(2-idroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(difluorometil)-4-idroxiciclohexil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(6-(2-idroxiopropan-2-il)spiro[3.3]heptan-2-il)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3-fluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,4s)-4-(difluorometil)-4-idroxiciclohexil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((trans)-4-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-

il)amino)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3,3-difluoroazetidina-1-il)ciclohexil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-((1,1-difluoroopropan-2-il)amino)ciclohexil)-1,6-

naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-idroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,3r)-3-idroxi-3-metilciclobutil)-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(cis-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-

il)amino)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-idroxiopropan-2-

il)amino)ciclobutil)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-7-Ciclopropil-N-(2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-idroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)spiro[3.3]heptan-2-il)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-metoxi-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-metoxi-1,6-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1r,4r)-4-(difluorometil)-4-hidroxiciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

7-Etoxi-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-

carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-4-((1,1-difluoropropan-2-il)amino)ciclohexil)-1,8-

naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-

1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-N-((S)-2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

(S)-6-Cloro-N-(6-(2-hidroxiopropano-2-il)spiro[3.3]heptano-2-il)-7-(2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-4-(2-hidroxiopropano-2-il)ciclohexil)-7-metoxi-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1s,3R)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1r,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-(trans-3-(2-hidroxiopropano-2-il)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((1s,3R)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((3S,4R)-4-metil-2-oxopirrolidina-3-il)-7-((S)-2-metilazetidina-1-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(cis-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropano-2-il)amino)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclopropil-N-(trans-3-(((R)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropano-2-il)amino)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-(trans-4-(2-Hidroxiopropano-2-il)ciclohexil)-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida;

(S)-6-Cloro-7-ciclopropil-N-(2-oxopirrolidina-3-il)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

7-Ciclobutil-N-(trans-4-(2-hidroxiopropano-2-il)ciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-(trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1r,3r)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

6-Cloro-7-ciclopropil-N-((1s,3s)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)-1,8-naftiridina-3-carboxamida;

N-((S)-4,4-Dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)-7-((S)-2-metilazetidín-1-il)-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

2-(Azetidín-1-il)-N-((trans)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)pirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida;

N-((trans)-4-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)-2-metoxipirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida; e

2-Ciclopropil-N-(trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)pirido[2,3-d]pirimidino-6-carboxamida;

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado em terapia.

7. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado no tratamento de uma condição para a qual um inibidor de H-PGDS é indicado.

8. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado no tratamento de asma.

9. Composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

10. Método para o tratamento de distúrbios nos quais a inibição de H-PGDS é benéfica em um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao ser humano em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

11. Método para o tratamento de doenças alérgicas e outras condições inflamatórias tal como asma, doença respiratória exacerbada por aspirina (AERD), tosse, doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo bronquite crônica e enfisema), broncoconstrição, rinite alérgica (sazonal ou perene), rinite vasomotora, rinoconjuntivite, conjuntivite alérgica, alergia alimentar, doenças pulmonares por hipersensibilidade, síndromes eosinofílicas, incluindo asma eosinofílica, pneumonite eosinofílica, esofagite eosinofílica, granuloma eosinofílico, distúrbios de hipersensibilidade do tipo retardado, aterosclerose, artrite reumatoide, pancreatite, gastrite, doença inflamatória do intestino, osteoartrite, psoríase, sarcoidose, fibrose pulmonar, síndrome do desconforto respiratório, bronquiolite, sinusite, fibrose cística, queratose actínica, displasia da pele, urticária crônica, eczema e todos os tipos de dermatite, incluindo dermatite atópica ou dermatite de contato em um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao ser humano em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

12. Método para o tratamento ou profilaxia da asma em um ser humano,

CARACTERIZADO pelo fato de que compreende administrar ao ser humano em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

13. Método para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne em um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao ser humano em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e um ou mais carreadores ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é usada no tratamento de um distúrbio no qual a inibição de H-PGDS é benéfica.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é usada no tratamento ou profilaxia da asma.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é usada no tratamento ou profilaxia de distrofia muscular de Duchenne.

18. Método para o tratamento de doenças neuromusculares selecionadas a partir de: Distrofia muscular de Duchenne (MD), Becker MD, MD congênito (Fukuyama), Dreifuss MD, MD de cintura - membros, e MD fácio-escápulo-umeral, distrofia miotônica tipo I (DM1 ou Steinert), distrofia miotônica tipo II (DM2 ou miopatia miotônica proximal), miotonia congênita, polimiosite, dermatomiosite, esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesão muscular, lesão muscular relacionada à cirurgia, lesão

muscular traumática, lesão muscular esquelética relacionada ao trabalho, lesão muscular relacionada a supertreinamento, dano muscular devido à substituição do joelho, dano muscular devido à reparação do ligamento cruzado anterior (LCA), dano muscular devido à cirurgia plástica, dano muscular devido à cirurgia de substituição do quadril, dano muscular devido à cirurgia de substituição da articulação, dano muscular devido à cirurgia de reparo de tendão, dano muscular devido ao reparo cirúrgico da doença do manguito rotador, dano muscular devido ao reparo cirúrgico da lesão do manguito rotador, dano muscular devido à amputação, lesões musculares relacionadas ao campo de batalha, lesões musculares relacionadas a acidentes automobilísticos, lesões musculares relacionadas a esporte, lacerações musculares, lesões traumáticas devido a contusões de força contundente, lesões traumáticas devido a feridas por estilhaços, trações ou rupturas musculares, lesões traumáticas devido a queimaduras, distensões musculares agudas, tensões musculares crônicas, lesões musculares por estresse ou peso, lesões musculares repetitivas por estresse, lesão muscular por avulsão, síndrome de compartimento, lesões musculares causadas por movimentos altamente repetitivos, lesões musculares causadas por movimentos vigorosos, lesões musculares causadas por posturas desajeitadas, lesões musculares causadas por acoplamento mecânico prolongado e vigoroso entre o corpo e um objeto, lesões musculares causadas por vibração, lesões musculares devido a danos musculares não reparados ou sub-reparados, coincidentes com a falta de recuperação ou falta de aumento da capacidade de trabalho físico, dor muscular do dia seguinte induzida por exercício (DOMS), cicatrização de feridas e atrofia por desuso em um ser humano, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao ser humano em necessidade de tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14,

CARACTERIZADA pelo fato de que é usada no tratamento de condições neuromusculares selecionadas a partir de: Distrofia muscular de Duchenne (MD), Becker MD, MD congênito (Fukuyama), Dreifuss MD, MD de cintura - membros, e MD fácio-escápulo-umeral, distrofia miotônica tipo I (DM1 ou Steinert), distrofia miotônica tipo II (DM2 ou miopatia miotônica proximal), miotonia congênita, polimiosite, dermatomiosite, esclerose lateral amiotrófica (ELA), lesão muscular, lesão muscular relacionada à cirurgia, lesão muscular traumática, lesão muscular esquelética relacionada ao trabalho, lesão muscular relacionada a supertreinamento, dano muscular devido à substituição do joelho, dano muscular devido à reparação do ligamento cruzado anterior (LCA), dano muscular devido à cirurgia plástica, dano muscular devido à cirurgia de substituição do quadril, dano muscular devido à cirurgia de substituição da articulação, dano muscular devido à cirurgia de reparo de tendão, dano muscular devido ao reparo cirúrgico da doença do manguito rotador, dano muscular devido ao reparo cirúrgico da lesão do manguito rotador, dano muscular devido à amputação, lesões musculares relacionadas ao campo de batalha, lesões musculares relacionadas a acidentes automobilísticos, lesões musculares relacionadas a esporte, lacerações musculares, lesões traumáticas devido a contusões de força contundente, lesões traumáticas devido a feridas por estilhaços, trações ou rupturas musculares, lesões traumáticas devido a queimaduras, distensões musculares agudas, tensões musculares crônicas, lesões musculares por estresse ou peso, lesões musculares repetitivas por estresse, lesão muscular por avulsão, síndrome de compartimento, lesões musculares causadas por movimentos altamente repetitivos, lesões musculares causadas por movimentos vigorosos, lesões musculares causadas por posturas desajeitadas, lesões musculares causadas por acoplamento mecânico prolongado e vigoroso entre o corpo e um objeto, lesões musculares causadas por vibração, lesões musculares devido a danos musculares não reparados ou sub-reparados, coincidentes com a falta de recuperação ou falta de

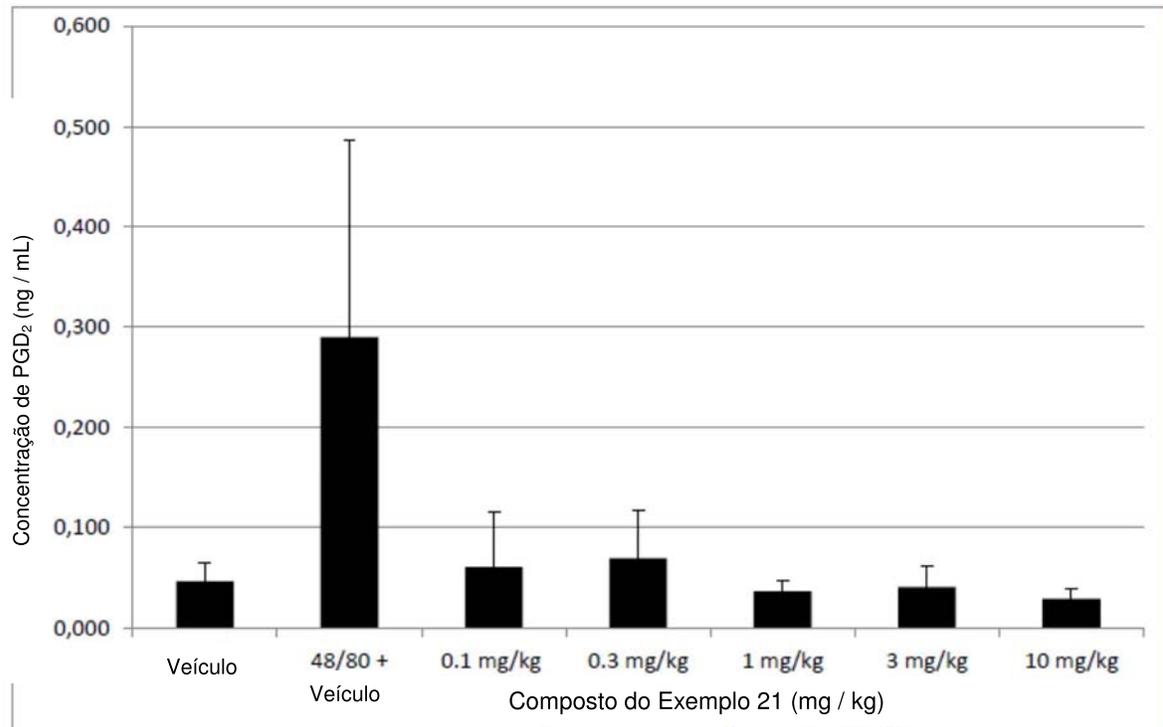
aumento da capacidade de trabalho físico, dor muscular do dia seguinte induzida por exercício (DOMS), cicatrização de feridas e atrofia por desuso.

20. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de 0,5 a 1.000 mg de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e de 0,5 a 1.000 mg de um excipiente farmacêuticamente aceitável.

21. Uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado na fabricação de um medicamento para uso como inibidor de H-PGDS.

22. Uso de um composto de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é usado na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças músculo-esqueléticas, tal como distrofia muscular de Duchenne, lesão por contusão na medula espinhal, doenças neuroinflamatórias tal como esclerose múltipla ou doenças neurodegenerativas tal como doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica (ELA).

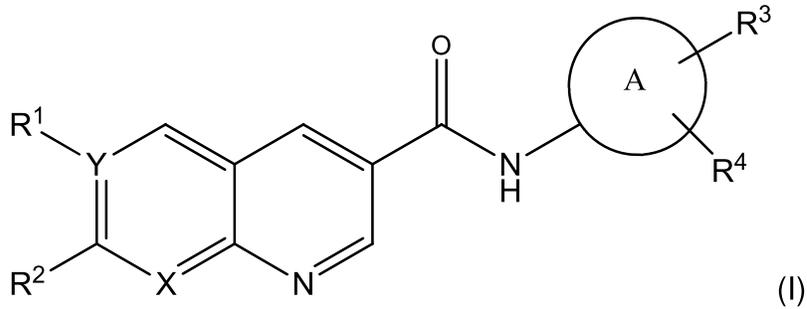
Figura 2



RESUMO

“COMPOSTOS QUÍMICOS COMO INIBIDORES DE H-PGDS”

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I)



em que R¹, R², R⁴, R⁴, X, Y e A são como aqui definidos.

Os compostos da presente invenção são inibidores de prostaglandina D sintase hematopoiética (H-PGDS) e podem ser úteis no tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Por conseguinte, a invenção é ainda direcionada a composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção. A invenção é ainda direcionada a métodos de inibição da atividade de H-PGDS e ao tratamento de distúrbios associados a ela, utilizando um composto da invenção ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção.