(11) Número de Publicação: **PT 2440558 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/4375 (2015.01) ***A61K 31/4545*** (2015.01)
A61K 31/496 (2015.01) ***A61K 31/506*** (2015.01)
A61K 31/5377 (2015.01) ***A61K 31/541*** (2015.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2010.06.08**

(30) Prioridade(s): **2009.06.08 US 185157 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.04.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.01**
167/2015

(73) Titular(es):
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1 DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU OSAKA-SHI, OSAKA 541-0045 **JP**

(72) Inventor(es):
TOUFIKE KANOUNI **US**
QING DONG **US**
JOHN DAVID LAWSON **US**
MICHAEL B. WALLACE **US**

(74) Mandatário:
NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO
RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE DIHIDROPIRROLONAFTIRRIDINONA COMO INIBIDORES DE JAK**

(57) Resumo:
SÃO DIVULGADOS INIBIDORES DE JAK DE FÓRMULA (I) ONDE G1, R1, R2, R3, R4, R5, R6 E R7 SÃO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO. SÃO TAMBÉM DIVULGADOS COMPOSIÇÕES FARMACOLÓGICAS, KITS E ARTIGOS DE FABRICO QUE CONTÊM OS COMPOSTOS, MÉTODOS E MATERIAIS PARA PRODUZIR OS COMPOSTOS, E MÉTODOS DE USAR OS COMPOSTOS PARA TRATAR DOENÇAS, DISTÚRBIOS E CONDIÇÕES QUE ENVOLVEM O SISTEMA IMUNITÁRIO E INFLAMAÇÃO, INCLUINDO ARTRITE REUMATÓIDE, MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS, CANCROS EPITELIAIS (I.E., CARCINOMAS), E OUTRAS DOENÇAS, DISTÚRBIOS OU CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM JAK.

RESUMO

"COMPOSTOS DE DIHIDROPIRROLONAFTIRRIDINONA COMO INIBIDORES DE JAK"

São divulgados inibidores de JAK de fórmula (I) onde G_1, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 e R_7 são definidos na descrição. São também divulgados composições farmacológicas, *kits* e artigos de fabrico que contêm os compostos, métodos e materiais para produzir os compostos, e métodos de usar os compostos para tratar doenças, distúrbios e condições que envolvem o sistema imunitário e inflamação, incluindo artrite reumatóide, malignidades hematológicas, cancros epiteliais (i.e., carcinomas), e outras doenças, distúrbios ou condições associadas com JAK.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE DIHIDROPIRROLONAFTIRRIDINONA COMO INIBIDORES DE JAK"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a química medicinal e ciência farmacológica. São fornecidos neste documento compostos que inibem a quinase Janus (JAK).

ANTECEDENTES DA TÉCNICA DA INVENÇÃO

As quinases Janus (JAK) são uma família de quinases de tirosina de proteína citoplasmática incluindo JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2. Cada uma das quinases JAK é seletiva para os recetores de determinadas citocinas, embora várias quinases JAK possam ser afetadas por citocinas ou vias de sinalização particulares, incluindo as vias de sinalização para Il-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.

Quinases JAK fosforiladas ligam várias proteínas diferentes do Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT). Proteínas STAT são proteínas de ligação a DNA ativadas por fosforilação de resíduos de tirosina e funcionam tanto como moléculas sinalizadoras como fatores de transcrição e ligam-se a sequências específicas de DNA de promotores de genes responsivos a citocinas.

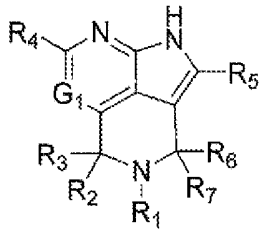
Citocinas influenciam a diferenciação, proliferação e ativação celular. Citocinas modulam tanto respostas inflamatórias como respostas imunes.

Sinalização JAK/STAT anormal é observada em condições tais como alergias, asma, doenças auto-imunes tais como a rejeição de transplante, artrite reumatóide, esclerose amiotrófica lateral, e esclerose múltipla, bem como em malignidades sólidas e hematológicas tais como a leucemia e linfomas. Inibidores da via JAK, particularmente JAK3, são pensados serem terapeuticamente úteis para o tratamento de tais condições.

Certos inibidores de JAK são divulgados em WO 2007/056155, WO 2007/077949 e WO 2008/084861.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos de fórmula I,



I

ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

G_1 é selecionado do grupo consistindo de N e CR_8;

R_1 é selecionado do grupo consistindo de cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, arilo C_{5-14} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído;

R_2 e R_3 são cada um independente selecionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, ou R_2, R_3, e o átomo de carbono a que estão ligados forma um carbonilo;

R_4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, halo, hidroxi e amino;
R_5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, cicloalquilo C_{3-8}, e halo;
R_6 e R_7 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, ou R_6, R_7, e o átomo de carbono a que estão ligados formam um carbonilo;
R_8 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, amida C_{1-9}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído, arilo C_{5-14} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, e halo; e
com a ressalva de que não mais de um carbonilo é formado a partir de R_2 e R_3 e R_6 e R_7.

Um aspeto da invenção fornece uma composição farmacológica, que inclui um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável conforme definido acima, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

Outro aspeto da invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável conforme definido acima para uso como um medicamento.

Um aspeto adicional da invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável conforme definido acima, para uso num método de tratamento de uma doença ou condição num indivíduo, em que a doença ou condição é selecionada de rinite alérgica, asma alérgica,

dermatite atópica, artrite reumatóide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, psoríase, púrpura trombocitopénica imune, doença pulmonar obstrutiva crónica, e trombose.

Outro aspeto da invenção fornece um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso num método de tratamento de uma doença ou condição num indivíduo, em que a doença ou condição é selecionada de uma malignidade hematológica e um cancro epitelial.

Um outro aspeto da invenção fornece uma combinação de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável como definido acima, e pelo menos um agente farmacologicamente ativo adicional.

A presente invenção fornece também um artigo de fabrico compreendendo pelo menos um composto de fórmula I e um rótulo. São também fornecidos *kits*, que compreende pelo menos um composto de fórmula I, um rótulo e aparelhos para a administração do inibidor.

A presente invenção também fornece processos de fazer inibidores de JAK e intermediários dos mesmos.

Compostos desta invenção incluem todos os complexos, sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis dos compostos. Compostos desta invenção também incluem todos os estereoisómeros, tautómeros, e formas polimórficas dos compostos, incluindo todas as formas cristalinas e amorfas, quer sejam puras, substancialmente puras, ou misturas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Salvo indicação em contrário, esta divulgação usa definições fornecidas abaixo.

O termo "substituído", quando usado em conexão com um substituinte ou grupo químico (p.ex., um grupo alquilo), significa que um ou mais átomos de hidrogénio do substituinte ou grupo foram substituídos por um ou mais átomos ou grupos não-hidrogénio, desde que sejam preenchidos os requisitos de valência e que um composto quimicamente estável resulte da substituição.

Os termos "cerca de" ou "aproximadamente", quando usados em conexão com uma variável numérica mensurável, refere-se ao valor indicado da variável e a todos os valores da variável que estão dentro do erro experimental do valor indicado (p.ex., dentro do intervalo de confiança de 95% para a média) ou dentro de ±10 por cento do valor indicado, o que for maior.

O termo "alceno C_{2-4}" refere-se a uma cadeia de alceno linear ou ramificada possuindo de dois a quatro átomos de carbono e uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e inclui etileno, álcool alílico, álcool isoalílico, butileno, isobutileno, sec-butileno, e semelhantes.

O termo "alquilo C_{1-4}" refere-se a uma cadeia de alquilo linear ou ramificada possuindo de um a quatro átomos de carbono.

O termo "alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído" refere-se a um alquilo C_{1-4} opcionalmente possuindo de 1 a 5

substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de amino, amido C_{1-7}, alquilamino C_{1-8}, alceno C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, tioalcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, oxo, sulfonilo C_{1-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído e fenilo opcionalmente substituído.

O termo "alquilo C_{1-6}" refere-se a uma cadeia de alquilo linear ou ramificada possuindo de um a seis átomos de carbono.

O termo "alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído" refere-se a um alquilo C_{1-6} opcionalmente possuindo de 1 a 7 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de amino, amida C_{1-7}, alquilamino C_{1-8}, alceno C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, tioalcoxi C_{1-4}, amida C_{1-14}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, oxo, sulfonilo C_{1-8}, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído e fenilo opcionalmente substituído.

O termo "sulfonilo C_{1-8}" refere-se a um sulfonilo ligado a um grupo alquil C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, ou um fenilo opcionalmente substituído.

O termo "alcoxi C_{1-4}" refere-se a um alquilo C_{1-4} ligado através de um átomo de oxigénio.

O termo "alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído" refere-se a um alcoxi C_{1-4} opcionalmente possuindo de 1 a 6

substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alceno C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, halo, hidroxi, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, e fenilo opcionalmente substituído.

O termo "amida C_{1-9}" refere-se a uma amida possuindo dois grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4}, p.ex-$CONH_2$, -$CONHCH_3$, e -$CON(CH_3)_2$.

O termo "amida C_{1-14}" refere-se a uma amida (a) possuindo dois grupos ligados ao átomo de nitrogénio que são selecionados independentemente de hidrogénio e alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, p.ex.,-$CONH_2$, -$CONHCH_3$ e -$CON(CH_3)_2$; ou uma amida (b) possuindo um substituinte hidrogénio e um não-hidrogénio no nitrogénio, em que o substituinte não-hidrogénio é selecionado de alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente substituído, C_{3-6} heterocicloalquilo opcionalmente substituído, arilo C_{5-14} opcionalmente substituído, e heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, p.ex., -CONH-(ciclopentil), -CONH-(aril), -CONH-CH_2-(fenil), e assim por diante.

O termo "amido C_{1-7}" refere-se a um grupo –NHC(O)R em que R é alquilo C_{1-6}.

O termo "carbamoil C_{1-5}" refere-se a um carbamato O- ou N-ligado possuindo um terminal alquilo C_{1-4}.

O termo "ureido C_{1-5}" refere-se a uma ureia possuindo um alquilo C_{1-4}.

O termo "alquilamino C_{1-8}" refere-se a um amino possuindo um ou dois alquilos C_{1-4}.

O termo "arilo C_{5-14}" refere-se a um hidrocarboneto monocíclico ou policíclico insaturado, conjugado, possuindo caráter aromático e possuindo cinco a catorze átomos de carbono, e inclui fenilo, bifenilo, indenilo, ciclopentadienilo, fluorenilo e naftilo.

O termo "arilo C_{5-14} opcionalmente substituído" refere-se a um arilo C_{5-14} opcionalmente possuindo de 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de amino, alquilamino C_{1-8} amido C_{1-7}, carbamoil C_{1-5}, sulfonilamido C_{1-6}, sulfonilamino C_{0-6}, ureido C_{1-5}, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, ciano, halogénio, hidroxi, nitro, oxicarbonilo C_{1-5}, e sulfonilo C_{1-8}.

O termo "oxicarbonilo C_{1-5}" refere-se a um grupo oxicarbonilo ($-CO_2H$) e éster alquilo C_{1-4} do mesmo.

O termo "cicloalquilo C_{3-8}" refere-se a um anel de alquilo possuindo de três a oito átomos de carbono, e inclui ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, e semelhantes.

O termo "cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído" refere-se a um cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente possuindo de 1 a 6 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alceno C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalcoxi C_{3-8}, halo, hidroxi, nitro, oxo, heteroarilo C_{1-10}

opcionalmente substituído, e fenilo opcionalmente substituído.

O termo "cicloalcoxi C_{3-8}" refere-se a um cicloalquilo C_{3-8} ligado através de um átomo de oxigénio.

Os termos "halogénio" e "halo" referem-se a cloro, fluor, bromo ou iodo.

O termo "heterocicloalquilo C_{3-6}" refere-se a um anel de 4 a 10 membros monocíclico saturado ou parcialmente insaturado (mas não totalmente) possuindo de um a quatro heteroátomos selecionados do grupo consistindo de nitrogénio, oxigénio e enxofre. Os heteroátomos de nitrogénio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados. Por exemplo, o termo inclui azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetraidropirano, tetrahidrofurano, hexahidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidroimidazole, e semelhantes.

O termo "heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído" refere-se a um heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído nos carbonos do anel com 1 a 4 substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alceno C_{2-4}, alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, amido C_{1-7}, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalcoxi, halo, hidroxi, nitro, oxo e fenilo opcionalmente substituído; e opcionalmente substituído em qualquer nitrogénio do anel com um substituinte selecionado do grupo consistindo de alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alceno C_{2-4}, cicloalquilo C_{3-8}, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, fenilo opcionalmente substituído, e sulfonilo C_{1-8}.

O termo "heteroarilo C_{1-10}" refere-se a um de cinco a doze membros monocíclico e policíclico possuindo anéis conjugados insaturados possuindo caráter aromático e possuindo de 1 a 10 átomos de carbono e um ou mais, tipicamente um a quatro, heteroátomos selecionados do grupo consistindo de nitrogénio, oxigénio, e enxofre. Os heteroátomos de nitrogénio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados. Por exemplo, o termo inclui azepina, diazepina, furano, tiofeno, imidazole, isotiazole, isoxazole, oxadiazole, oxazole, pirazina, pirazole, piridazina, piridina, pirimidina, tiazolo, tiadiazolo, triazolo, tetrazole, benzazepina, benzodiazepina, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazole, imidazopiridina, pirazolopiridina, pirrolopiridina, quinazolina, tienopiridina, indolizina, imidazopiridina, quinolina, isoquinolina, indole, isoindole, benzoxazol, benzoxadiazol, benzopirazole, benzotiazole, e semelhantes.

O termo "heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído" refere-se a um heteroarilo C_{1-10} opcionalmente possuindo de 1 a 5 substituintes no carbono selecionados independentemente do grupo consistindo de amino, amido C_{1-7}, alquilamino C_{1-8}, carbamoil C_{1-5}, sulfonilamido C_{1-6}, sulfonilamino C_{0-6}, ureido C_{1-5}, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, ciano, halogénio, hidroxi, oxo, nitro, oxicarbonilo C_{1-5}, e sulfonil C_{1-8}, e possuindo opcionalmente substituintes em cada nitrogénio selecionados independentemente do grupo consistindo de heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, sulfonilo C1-8, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, e fenilo opcionalmente substituído.

O termo "oxo" refere-se a um átomo de oxigénio possuindo uma ligação dupla ao carbono ao qual está ligado para formar o carbonilo de uma cetona, aldeído ou amida. Entende-se que o oxo pode ser ligado a qualquer posição disponível no grupo que possui o substituinte oxo. Por exemplo, um radical acetil ($-C(O)CH_3$) é contemplado como um grupo alquilo substituído com oxo e um radical pryidone é contemplado como heteroarilo C_{1-10} substituído com oxo.

O termo "fenilo opcionalmente substituído" refere-se a um grupo fenilo opcionalmente possuindo de 1 a 5 substituintes selecionados independentemente do grupo consistindo de amino, alceno C_{2-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, amida C_{1-9}, alquilamino C_{1-8}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, halogénio, hidrogénio, hidroxi, nitro, sulfonilo C_{1-8}, e trifluorometilo.

O termo "sulfonilamido C_{1-6}" refere-se a um grupo $-NHS(O)_2-R$ em que R é alquilo C_{1-6}.

O termo "sulfonilamino C_{0-6}" refere-se a um grupo $-S(O)_2NH-R$, onde R é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-6}.

O termo "tioalcoxi C_{1-4}" refere-se a um alquilo C_{1-4} ligado através de um átomo de enxofre.

O termo "enantiómero oposto" refere-se a uma molécula que é uma imagem de espelho não sobreponível de uma molécula de referência, que pode ser obtida invertendo-se todos os centros estereogénicos da molécula de referência. Por exemplo, se a molécula de referência possui configuração estereoquímica absoluta S, então o enantiómero oposto

possui configuração estereoquímica absoluta R. Da mesma forma, se a molécula de referência possui configuração estereoquímica absoluta S,S, então o enantiómero oposto possui configuração estereoquímica R,R, e assim por diante.

O termo "estereoisómeros", quando usado em conexão com um composto com dada configuração estereoquímica refere-se ao enantiómero oposto do composto e a quaisquer diestereoisómeros, incluindo isómeros geométricos (Z/E) do composto. Por exemplo, se um composto possui configuração estereoquímica S,R,Z, os seus estereoisómeros incluiriam o seu enantiómero oposto possuindo configuração R,S,Z, e o seu diastereómero possuindo configuração S,S,Z, configuração R,R,Z, configuração S,R,E, configuração R,S,E, configuração S,S,E, e configuração R,R,E. Se a configuração estereoquímica de um composto não é especificada, então "estereoisómeros" refere-se a possíveis configurações estereoquímicas do composto.

A frase "estereoisómero substancialmente puro" e variantes da mesma referem-se a uma amostra contendo um estereoisómero que compreende pelo menos cerca de 95% da amostra.

A frase "estereoisómero puro " e variantes da mesma referem-se a uma amostra contendo um estereoisómero que compreende pelo menos cerca de 99,5% da amostra.

A frase "farmacologicamente aceitável" refere-se às substâncias que estão dentro do âmbito de julgamento médico adequadas para uso em contacto com os tecidos dos pacientes sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, e

semelhantes, proporcional com uma relação risco-benefício razoável, e eficaz para o seu uso pretendido.

O termo "excipiente" refere-se a qualquer substância que pode influenciar a biodisponibilidade de um medicamento, mas caso contrário é farmacologicamente inativa.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais de ácidos e bases orgânicos farmacologicamente aceitáveis ou ácidos e bases inorgânicos. Sais de adição de ácido e base potencialmente úteis são descritos em S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19 and in Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002). São exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis os sais de cloridrato e mesilato.

Entende-se que, onde os termos definidos neste documento mencionam um número de átomos de carbono, que o número mencionado refere-se ao grupo mencionado e não inclui quaisquer carbonos que podem estar presentes em qualquer/quaisquer substituinte(s) opcional(is).

O artesão hábil apreciará que alguns dos compostos da presente invenção existem como isómeros. Todas as misturas de estereoisómeros, em qualquer proporção, e isómeros geométricos, enantiómeros e diastereómeros específicos dos compostos da invenção são contemplados estarem dentro do âmbito da presente invenção.

O artesão hábil apreciará que alguns dos compostos da presente invenção existem como tautómeros. Todas as formas

tautoméricas dos compostos da invenção são contempladas por estarem dentro do âmbito da presente invenção.

A frase "compostos da invenção" refere-se aos compostos definidos pela fórmula I e compostos específicos que se incluem no âmbito da fórmula I, incluindo compostos especificamente denominados na descrição, exemplos e reivindicações.

A Tabela 1 lista abreviaturas usadas ao longo de toda a descrição.

TABELA 1. Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Descrição
Ac	acetilo
AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
AIBN	azo-bis-isobutironitrilo
APCI	ionização química à pressão atmosférica
API	ingrediente farmacologicamente ativo
aq	aquoso
Boc	*t*-butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino)-fosfónio
BSA	albumina de soro bovino
n-Bu	normal butilo
Cbz	carbobenziloxi
CYP	citocromo P450
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
de	excesso diastereomérico
de	excesso enantiomérico
DIPEA	*N*,*N*-diisopropiletilamino (Base de Hünig)
DMA	*N*,*N*-dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMARD	drogas antirreumáticas modificadoras de doença
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMT-MM	cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio

dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
DTT	ditiotreitol
EDA (Brj®35)	álcool dodecílico etoxilado
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético
eq	equivalentes
er	rácio enantiomérico
ESI	ionização por electrospray
Et	etilo
Et_3N	trietil-amina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	álcool etílico
FAM	5-carboxifluoresceína
FDPP	difenilfosfinato de pentafluorofenilo
GC	cromatografia gasosa
h, min, s	hora(s), minuto(s), segundo(s)
HATU	hexafluorofosfato(V) de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio
HBTU	hexafluorofosfato(V) de 2-(*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio
HEPES	ácido 4-(2-hydroxietil)piperazina-1-etanossulfónico
HMPA	hexametilfosforamida
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazole
HOBt	1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol
HODhbt	3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
IC_{50}	concentração inibitória 50%
IPE	éter isopropílico
i-Pr	isopropilo
i-PrOH	álcool isopropílico
LAH	hidreto de alumínio e lítio
LC-MS	cromatografia líquida-espetrometria de massa
LDA	diisopropilamida de lítio
Me	metilo
MEK	metiletilcetona ou butan-2-ona
MeOH	álcool metílico
MOI	multiplicidade da infeção
mp	ponto de fusão
MTBE	éter metil-*terc*-butílico
NaO*t*-Bu	*terc*-butóxido de sódio
NBS	*N*-bromosuccinimida
NIS	*N*-iodosuccinimida
NMM	*N*-metilmorfolina
NMP	*N*-metilpirrolidona

NMR, s, d, t, q, m, br	ressonância magnética nuclear, singleto, dupleto, tripleto, quarteto, multipleto, broad
PE	éter de petróleo
Ph	fenilo
pIC_{50}	$-\log_{10}(IC_{50})$, onde IC_{50} é dado em unidades de molar (M)
Pr	propilo
psi	libra por polegada quadrada
PyBOP	hexafluorofosfato(V) de (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-iloxi)tripirrolidina-1-ilfosfónio
Rf	fator de resposta
rt	temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a 25°C)
SEM	(2-(trimetilsilil)etoxi)metil
TATU	tetrafluoroborato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio
TCEP	*tris*(2-carboxietil)fosfina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
Tampão tris	tampão 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol
Ts	tosil
w/w ou wt%	percentagem de peso (massa)

Esta divulgação diz respeito a compostos de fórmula I, incluindo compostos especificamente denominados na descrição e reivindicações, e os seus complexos, sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis. Esta divulgação também diz respeito a materiais e métodos para a preparação de compostos de fórmula I, composições farmacológicas contendo-os e o seu uso no tratamento de distúrbios, doenças e condições que envolvem o sistema imunitário e inflamação, incluindo artrite reumatóide, assim como malignidades hematológicas, cancros epiteliais (i.e., carcinomas) e outras doenças, distúrbios ou condições associadas com JAK. Compostos de fórmula I incluem as seguintes formas de realização.

a. Uma forma de realização refere-se a compostos de fórmula I nos quais R_4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4}, e halo.

b. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I nos quais R_5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4}.

c. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I nos quais R_4 é hidrogénio.

d. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I nos quais R_5 é hidrogénio.

e. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I nos quais cada um de R_4 e R_5 é hidrogénio.

f. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8.

g. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8, e R_8 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído.

h. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8, e R_8 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, halo e alquilo C_{1-4}.

i. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8, e R_8 é halo.

j. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de

realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8, e R_8 é alquilo C_{1-4}.

k. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8, e R_8 é metilo.

l. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e e, nas quais G_1 na fórmula I é CR_8 é N.

m. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído.

n. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído.

o. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é um nitrogénio contendo heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído num anel de carbono com alquilo C_{1-4} e substituído num anel de nitrogénio com alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído.

p. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é arilo C_{5-14} opcionalmente substituído.

q. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído.

r. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído.

s. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é alquilo C_{1-6} possuindo um substituinte oxo e um heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído.

t. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é alquilo C_{1-6} possuindo um substituinte oxo e um heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído ligado ao mesmo átomo de carbono do grupo alquilo C_{1-6}.

u. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, e l, nas quais R_1 na fórmula I é alquilo C_{1-6} substituído com amida C_{1-14}.

v. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, e u, nas quais R_2 e R_3 na fórmula

I, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbonilo.

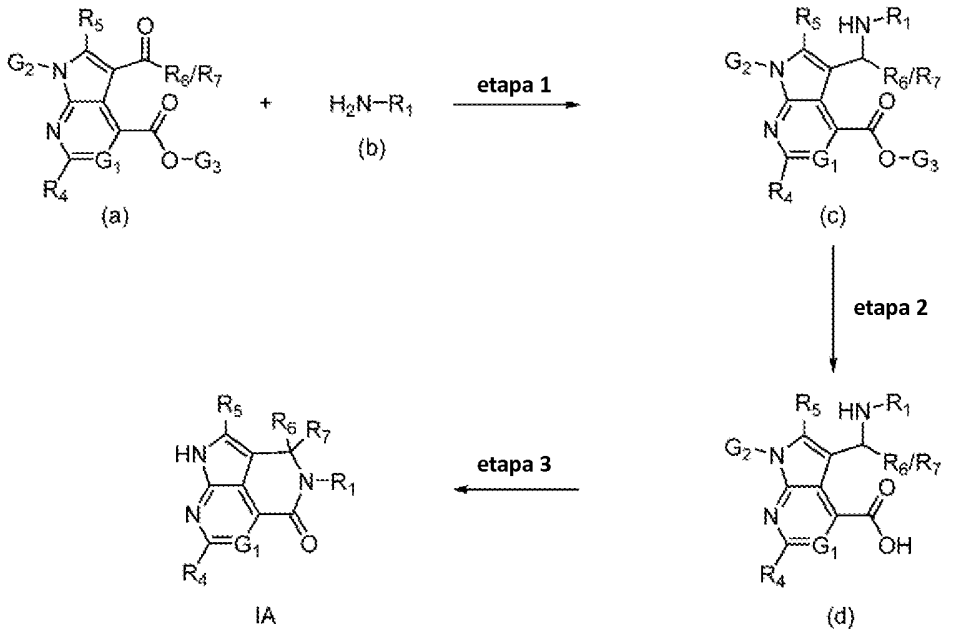
w. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, e u, nas quais R_2 e R_3 na fórmula I, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbonilo, e cada um de R_6 e R_7 na fórmula I é hidrogénio.

x. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, e u, nas quais R_6 e R_7 na fórmula I, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbonilo.

y. Outra forma de realização refere-se a compostos de fórmula I, e opcionalmente qualquer uma das formas de realização acima a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, e u, nas quais R_6 e R_7 na fórmula I, juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um carbonilo, e cada um de R_2 e R_3 na fórmula I é hidrogénio.

Os compostos da invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos, alguns dos quais são descritos abaixo. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, são como anteriormente definidos. Os produtos de cada etapa podem ser recuperados por métodos convencionais, incluindo extração, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração, cristalização, e semelhantes. Os procedimentos podem requerer proteção de certos grupos, por exemplo grupos hidroxi, amino, ou carboxilo, para evitar reações indesejadas. A seleção, uso

e remoção de grupos protetores é bem conhecida e apreciada como prática padrão, para exemplos ver T.W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons (1991).



Esquema A

O Esquema A retrata a formação de um composto de fórmula I em que R_2 e R_3 são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um carbonilo (fórmula IA).

O Esquema A, etapa 1, retrata a reação de um composto apropriado de fórmula (a) com um composto apropriado de fórmula (b) para dar um composto de fórmula (c). Um composto apropriado de fórmula (a) é um no qual G_1, R_4, e R_6/R_7 são como desejado no composto final de fórmula IA ou dá origem a G_1, R_4, e R_6/R_7 como desejado no composto final de fórmula IA e G_2 é hidrogénio ou um grupo protetor e G_3 é alquilo C_{1-4}, particularmente metilo ou etilo. Compostos de fórmula (a) são prontamente preparados por uma variedade de

métodos incluindo formilação de alquil-pirrolopiridina-4-carboxilato ou alquil-pirrolopirimidina-4-carboxilato e se desejado por elaboração subsequente envolvendo adições de reagentes organometálicos, oxidações, conversão para halogénio e outras reações bem conhecidas na arte. Um composto adequado de fórmula (b) é aquele em que R_1 é conforme desejado no composto final de fórmula IA ou dá origem a R_1 conforme desejado no composto final de fórmula IA.

Especificamente, o Esquema A, etapa 1, retrata a aminação redutora de um composto de fórmula (a) com um composto apropriado de fórmula (b) para dar um composto de fórmula (c). Por exemplo, aminações redutoras são realizadas sob uma variedade de condições usando agentes redutores, tais como borohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, zinco/ácido clorídrico, borohidreto de zinco, cianoborohidreto de sódio, e semelhantes. A reação é realizada num solvente, tal como metanol, THF, e semelhantes. Tipicamente a reação é realizada a uma temperatura que pode variar de cerca de 0°C a cerca de 60°C e tipicamente necessita de cerca de 1 a cerca de 24 horas para completar. Ao usar o cianoborohidreto de sódio a reação é realizada num solvente, tal como metanol, etanol, isopropanol, e água ou misturas dos mesmos. Como é bem conhecido na arte, pode ser vantajoso monitorizar e ajustar o pH durante tais reações.

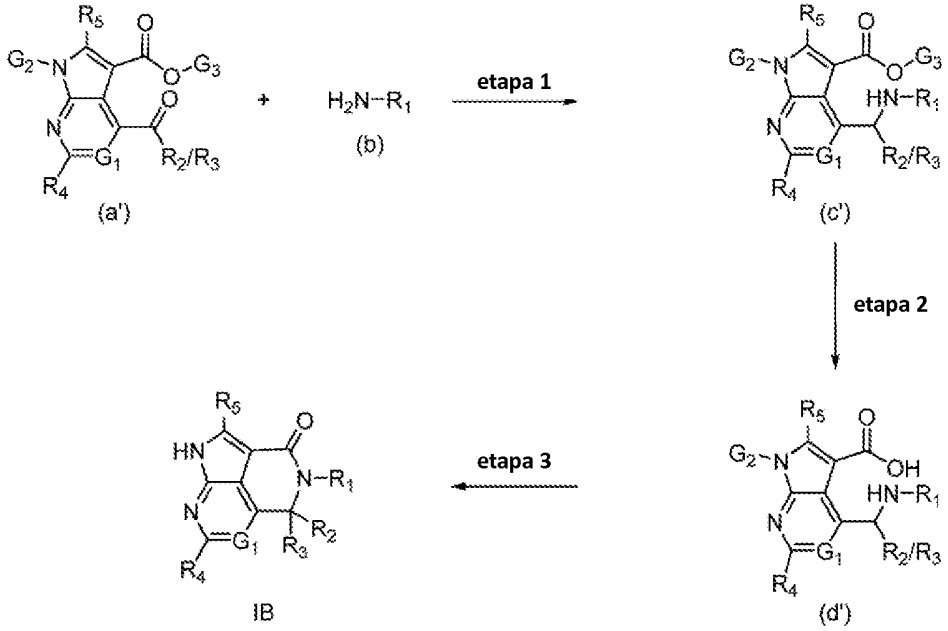
Alternativamente, tais reações de aminação redutora podem ser realizadas por hidrogenação sobre um catalisador. Uma variedade de catalisadores são adequados para esta finalidade, incluindo catalisadores de paládio, platina, e níquel. Tais hidrogenações são realizadas num solvente

adequado tal como acetato de etilo, etanol, metanol, isopropanol, e semelhantes, e são realizados a uma pressão que pode variar de cerca de atmosférica a cerca de 300 psi (2068 kPa) e a uma temperatura que pode variar de cerca de temperatura ambiente a cerca de 100°C.

O Esquema A, etapa 2, retrata a conversão de um composto de fórmula (c) para dar um composto de fórmula (d). Será reconhecido que a conversão de um éster para um ácido é uma transformação comum e que existem inúmeros métodos para efetuar tal reação, incluindo hidrólise usando vários ácidos e bases em água contendo solventes.

O Esquema A, etapa 3, retrata a formação de uma ligação de amida convertendo um composto de fórmula (d) para um composto de fórmula IA. Tais reações de formação de amida são bem compreendidas e apreciadas na arte. Por exemplo, condições padrão de formação de amida podem ser usadas, tais como aquelas que usam agentes de acoplamento, incluindo aquelas usadas em acoplamentos de péptidos, tais como hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina-3-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (HATU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC). Se necessário ou desejado, um aditivo como 4-(dimetilamino)piridina, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt), e semelhantes podem ser usados para facilitar a reação. Tais reações são geralmente realizadas usando uma base, tais como N-metilmorfolina ou trietilamina, numa grande variedade de solventes adequados tais como diclorometano, dimetilformamida, THF, e semelhantes.

O Esquema B representa a formação de um composto de fórmula I em que R_6 e R_7 são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados para formar um carbonilo (fórmula IB). As etapas do processo no Esquema B são os mesmos que os descritos no Esquema A. No entanto, o material de partida, um composto de fórmula (a'), possui um grupo $C(O)OG_3$ na posição-3 e um grupo carbonilo ($-C(O)-R_2/R_3$) na posição-4, o que resulta numa substituição de oxo no R_6 e R_7 da fórmula IA.



Esquema B

Os processos descritos nos Esquemas A e B podem ser variados como desejado. Por exemplo, grupos protetores podem ser adicionados ou removidos em várias etapas ao longo das vias retratadas nos Esquemas A e B. Também, um composto formado na etapa 3 pode ser ainda mais elaborado para dar R_1 conforme desejado no produto final, através de alquilações, acilações, hidrólise, oxidação, redução, amidações, sulfonações, alkynações, alkyenações, e semelhantes.

Além disso, numa etapa opcional, não mostrada, um composto de fórmula I pode ser convertido num sal farmacologicamente aceitável. Por exemplo, um composto de fórmula I pode ser reagido com um ácido ou base apropriado para dar o sal desejado. Alternativamente, um precursor do composto de fórmula I pode ser reagido com um ácido ou base para remover um grupo protetor lábil a ácido ou base ou para abrir um grupo lactona ou lactama do precursor. Além disso, um sal do composto de fórmula I pode ser convertido para outro sal através de tratamento com um ácido ou base apropriado ou através de contacto com uma resina de troca iónica. Após a reação, o sal pode ser isolado por filtração se se precipita na solução ou pode ser recuperado por evaporação. O grau de ionização do sal pode variar de completamente ionizado a quase não-ionizado.

Sais úteis do composto de fórmula I podem incluir sais de adição de ácido (incluindo diácidos) e sais de adição de base. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis podem incluir sais não-tóxicos derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, e ácidos fosforosos, assim como sais não tóxicos derivados de ácidos orgânicos, tais como ácidos di- e monocarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos fenil-substituídos, ácidos alcanóicos hidroxi, ácidos alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos e aromáticos, etc. Tais sais incluem sais de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bissulfato, sulfato, borato, cansilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto,

bromidrato/brometo, hidroiodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoroacetato e xinofoato.

Sais de adição de base úteis podem incluir sais não tóxicos derivados de bases, incluindo catiões metálicos, tais como como um catião de metal alcalino ou metal alcalino terrosos, assim como aminas. Exemplos de catiões metálicos apropriados podem incluir sódio (Na^+), potássio (K^+), magnésio (Mg_2^+), cálcio (Ca_2^+), zinco (Zn_2^+), e alumínio (Al_3^+). Exemplos de aminas adequadas podem incluir arginina, *N,N'*-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilenodiamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol, e procaína.

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou sob a forma de uma composição farmacológica. Na prática, os compostos da invenção geralmente são administrados sob a forma de composições farmacológicas, ou seja, em mistura com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, a proporção e a natureza dos quais são determinadas pelas propriedades do composto selecionado da invenção, a via de administração escolhida, e prática farmacêutica padrão.

Noutra forma de realização, a presente invenção fornece composições farmacológicas compreendendo: um composto da invenção e um excipiente farmacologicamente aceitável. Um hábil na arte pode facilmente selecionar uma quantidade,

forma, e via de administração consoante as características particulares do composto selecionado, a doença ou condição a ser tratada, o estágio da doença ou condição, e outras circunstâncias relevantes.

As composições farmacológicas da presente invenção são preparadas de forma bem conhecida na arte farmacêutica e incluem pelo menos um dos compostos da invenção como ingrediente ativo. A quantidade de um composto da presente invenção pode variar dependendo das suas propriedades particulares e pode ser convenientemente entre cerca de 1% a cerca de 70% do peso da forma de dosagem. As composições farmacológicas presentes são preferencialmente formuladas numa forma farmacêutica, cada dosagem normalmente contendo cerca de 0,5 mg a cerca de 200 mg dos compostos da invenção. O termo "forma farmacêutica" refere-se a uma unidade fisicamente distinta, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de ingrediente ativo, em associação com um excipiente farmacológico adequado, pelo qual uma ou mais são usadas durante todo o regime de dosagem para produzir o efeito terapêutico desejado.

Ao efetuar o tratamento de um paciente, um composto da invenção pode ser administrado sob qualquer forma e via que tornam o composto biodisponível. Os compostos da invenção podem ser administrados por uma variedade de vias, incluindo via oral e parenteral, mais particularmente por inalação, por via subcutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, retal, vaginal, ocular, topicamente, via sublingual, e bucal, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, intra-adiposa, e intratecal. As composições farmacológicas da

invenção podem ser administradas ao paciente, por exemplo, sob a forma de comprimidos, cápsulas, drageias, papéis, pastilhas, bolachas, elixires, pomadas, adesivos transdérmicos, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, e suspensões.

O termo "excipiente farmacologicamente aceitável" refere-se àqueles normalmente usados na preparação de composições farmacológicas e devem ser farmacologicamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas. São geralmente um material sólido, semi-sólido ou líquido, que pode servir como um veículo ou meio para o ingrediente ativo ou um auxílio para o armazenamento, administração, ou fabrico da composição. Alguns exemplos de excipientes farmacologicamente aceitáveis encontram-se em Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluem diluentes, veículos, portadores, bases da pomada, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, antiaderentes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, bases de gel, matrizes de libertação controlada, agentes estabilizantes, conservantes, solventes, agentes de suspensão, tampões, emulsionantes, corantes, propulsantes, agentes de revestimento, e outros.

Numa variação particular, a composição farmacológica é adaptada para administração oral, tal como um comprimido ou uma cápsula ou uma formulação líquida, por exemplo, uma solução ou suspensão, adaptada para administração oral. Ainda noutra variação particular, a composição farmacológica é uma formulação líquida, adaptada para administração parenteral.

Noutra forma de realização, a invenção fornece métodos de tratar uma doença, distúrbio ou condição associada com JAK. Os métodos compreendem administrar a um paciente em necessidade da mesma uma quantidade efetiva de um composto da invenção. Noutra forma de realização, a invenção fornece um método de inibir uma JAK, compreendendo administrar um composto da invenção a um paciente para inibir a via JAK *in vivo*. Ainda noutra forma de realização, a invenção fornece um método de inibir uma JAK, compreendendo a administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* para um composto da invenção.

Noutra forma de realização, compostos da invenção são fornecidos para uso como um medicamento. A invenção fornece também o uso de compostos da invenção para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença, distúrbio ou condição associada com JAK conforme descrito neste documento.

Conforme usado neste documento, os termos "condição", "distúrbio", e "doença" referem-se a qualquer estado anormal ou adoentado. A frase "doença, distúrbio ou condição associada com JAK" inclui qualquer doença, distúrbio ou condição em que a inibição de JAK fornece um benefício terapêutico, tais como aqueles caracterizados por sinalização JAK/STAT anormal, incluindo distúrbios proliferativos, distúrbios cardíacos, distúrbios neurodegenerativos, distúrbios auto-imunes, transplante de órgãos, distúrbios inflamatórios, distúrbios imunológicos, e condições alérgicas, alergias alimentares, dermatite atópica e rinite. Onde termos gerais são usados neste documento para descrever condições associadas com JAK entende-se que as condições mencionadas mais especificamente descritas nos vários manuais de

diagnósticos e outros materiais estão incluídas no âmbito da presente invenção. Por exemplo, entende-se que distúrbios proliferativos incluem cancro. Além disso, por exemplo, entende-se artrite atualmente é categorizada em vários distúrbios mais específicos, tais como osteoartrite e artrite reumatóide, e outros, e todos os que são contemplados pela invenção. Outro exemplo é a síndrome da resposta inflamatória sistémica, que descreve eventos de inflamação associados com sépsis, pancreatite, trauma múltiplo, lacerações, lesão ou cirurgia cerebral, choque hemorrágico, lesões de órgão imuno-mediadas, e outros, todos os quais são contemplados pela invenção.

O termos "tratar", "tratamento", e "tratando" incluem a melhoria da doença, distúrbio ou condição descritos neste documento. Além disso, é reconhecido que um hábil na arte pode afetar a condição tratando um paciente presentemente afligido com a doença, distúrbio ou condição tratando profilaticamente um paciente que se acredita ser suscetível à condição com uma quantidade efetiva de um composto da invenção. Portanto, os termos "tratar", "tratamento", e "tratando" incluem todos os processos que podem retardar, interromper, sustar, controlar, ou parar a progressão das doenças, distúrbios ou condições descritos neste documento, mas não indicam necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas ou uma cura. Portanto, o uso de tais termos destina-se a incluir tratamento profilático e terapêutico de qualquer determinada doença, distúrbio ou condição.

Os termos "indivíduo" e "paciente" são usados de modo in*terc*ambiável e incluem seres humanos e animais não-humanos, por exemplo, mamíferos, tais como ratos, ratazanas, porquinhos-da-Índia, cães, gatos, coelhos,

vacas, cavalos, ovelhas, cabras, e porcos. Os termos também incluem aves, peixes, répteis, anfíbios, e semelhantes. Entende-se que um indivíduo ou paciente mais específico é um ser humano. Além disso, indivíduos ou pacientes mais particulares são mamíferos não-humanos, tais como ratos, ratazanas, e cães.

Como usado neste documento, o termo "quantidade efetiva" refere-se à quantidade de composto da invenção que trata, após administração de dose única ou múltipla, um paciente que sofre da doença, distúrbio ou condição associada com JAK. Uma quantidade eficaz pode ser prontamente determinada pelo diagnosticador de serviço, como um hábil na arte, pelo uso de técnicas conhecidas e observando os resultados obtidos em circunstâncias análogas. Ao determinar a quantidade eficaz, a dose, uma série de fatores é considerada pelo diagnosticador de serviço, incluindo, mas não limitados a: a espécie do paciente; o seu tamanho, idade, e estado geral de saúde; a condição específica, distúrbio ou doença envolvidos; o grau de envolvimento ou a gravidade da condição, distúrbio ou doença, a resposta do paciente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dose selecionado; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes. Uma quantidade eficaz da presente invenção de uso, incluindo um composto da invenção, é esperada variar de cerca de 0,1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) a cerca de 20 mg/kg/dia. Quantidades específicas podem ser determinadas pela pessoa qualificada.

Conforme observado acima, os compostos de fórmula I podem ser usados para tratar uma doença, distúrbio ou condição associada com JAK, e tais doenças, distúrbios ou condições geralmente referem-se a qualquer estado adoentado ou anormal num indivíduo para os quais a inibição da JAK fornece um benefício terapêutico. Mais particularmente, tais distúrbios, doenças e condições podem envolver o sistema imunitário e inflamação, incluindo reações de hipersensibilidade (alérgica) de Tipo I (rinite alérgica, asma alérgica, e dermatite atópica); doenças auto-imunes (artrite reumatóide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, psoríase, púrpura trombocitopénica imune, esclerose lateral amiotrófica, e rejeição de transplante de órgãos); inflamação do pulmão (doença pulmonar obstrutiva crónica) e trombose. Os compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar distúrbios, doenças, e condições relacionadas com o crescimento de células anormais, incluindo malignidades hematológicas, tais como a leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de célula B (p.ex., linfoma de células do manto) e linfoma de células T (p.ex., linfoma de células T periférico), assim como cancros epiteliais (i.e., carcinomas), tais como cancro do pulmão (cancro do pulmão de pequenas células e cancro do pulmão de não pequenas células), cancro do pâncreas e cancro do cólon.

Em adição às malignidades hematológicas e cancros epiteliais observados acima, os compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar outros tipos de cancro, incluindo leucemia (leucemia mieloide crónica e leucemia linfocítica crónica); cancro da mama, cancro genito-urinário, cancro da pele, cancro dos ossos, cancro da próstata e cancro do fígado; cancro do cérebro; cancro

laríngeo, da vesícula, reto, paratiroide, tiroide, adrenal, tecido neural, bexiga, cabeça, pescoço, estômago, brônquios, e rins; carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma metastático da pele, osteossarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células veticulum, e sarcoma de Kaposi; mieloma, tumor de células gigantes, tumor de células de ilhéus, tumores linfocíticos e granulocíticos agudos e crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de mucosa, ganglio-neuromas intestinais, tumor de nervo corneal hiperplásico, tumor de hábito marfanóide, tumor de Wilms, seminoma, tumor de ovário, leiomioma, displasia cervical, neuroblastoma, retinoblastoma, síndrome mielodisplásica, rabdomiossarcoma, astrocitoma, linfoma não-Hodgkin, hipercalcemia maligna, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, linfomas, e melanomas malignos, entre outros.

Além do cancro, os compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar outras doenças relacionadas com o crescimento celular anormal, incluindo doenças proliferativas não-malignas como a hipertrofia prostática benigna, reestenose, hiperplasia, distúrbio da proliferação sinovial, retinopatia ou outros distúrbios neovasculares do olho, entre outros.

Os compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar distúrbios auto-imunes além daqueles listados acima. Tais distúrbios, doenças, e condições incluem doença de Crohn, dermatomiosite, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, doença de Hashimoto, doença mista do tecido conjuntivo, miastenia grave, narcolepsia, pênfigo vulgar,

anemia perniciosa, polimiosite, cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren, arterite temporal, colite ulcerativa, vasculite, e granulomatose de Wegener, entre outros.

Além disso, os compostos de Fórmula I podem ser usados para tratar distúrbios inflamatórios incluindo asma, inflamação crónica, prostatite crónica, glomerulonefrite, hipersensitividades, doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerosa, além da doença de Crohn), doença inflamatória pélvica, lesão de reperfusão, rejeição de transplante, vasculite, e síndrome da resposta inflamatória sistémica.

Os compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar doenças específicas que se podem incluir dentro de um ou mais distúrbios gerais descritos acima, incluindo artrite. Além de artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistémico, SLE em crianças e adolescentes, compostos de fórmula I podem também ser usados para tratar outras doenças de artrite, incluindo espondilite anquilosante, necrose avascular, doença de Behçet, bursite, doença da deposição de pirofosfato de cálcio dihidratado (pseudo-gota), síndrome do túnel carpal, síndrome de Ehlers-Danlos, fibromialgia, quinta doença, arterite de células gigantes, gota, dermatomiosite juvenil, artrite reumatóide juvenil, espondiloartropatia juvenil, doença de Lyme, síndrome de Marfan, miosite, osteoartrite, osteogénese imperfeita, osteoporose, doença de Paget, artrite psoriática, fenómeno de Raynaud, artrite reativa, síndrome de algodistrofia simpática, esclerodermia, estenose espinal, doença de Still, e tendinite, entre outros.

Os compostos reivindicados e divulgados podem ser combinados com um ou mais outros compostos farmacologicamente ativos ou terapias para o tratamento de uma ou mais doenças, distúrbios ou condições associadas com JAK, incluindo doenças, distúrbios ou condições envolvendo o sistema imunológico, inflamação, e crescimento celular anormal. Por exemplo, compostos de Fórmula I, que incluem compostos especificamente denominados na descrição e reivindicações, e os seus complexos, sais, solvatos e hidratos farmacologicamente aceitáveis, podem ser administrados simultaneamente, sequencialmente ou separadamente em combinação com um ou mais compostos ou terapias para o tratamento de artrite, incluindo artrite reumatóide e osteoartrite, ou para tratamento do cancro, incluindo malignidades hematológicas, tais como a leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica de células B, linfoma de células B, e linfoma de células T, e carcinomas, tais como cancro do pulmão, cancro do pâncreas e cancro do cólon. Tais combinações podem oferecer vantagens terapêuticas significativas, incluindo menos efeitos secundários, habilidade melhorada para tratar pacientes sub-atendidos, ou atividade sinérgica.

Por exemplo, quando usado para tratar artrite, os compostos de fórmula I podem ser combinados com um ou mais anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), analgésicos, corticosteroides, modificadores de resposta biológica e terapia de imunoadsorção com proteína A. Alternativamente ou adicionalmente, no tratamento de artrite reumatóide, os compostos de fórmula I podem ser combinados com um ou mais medicamentos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs), e no tratamento de osteoartrite, os compostos de

fórmula I podem ser combinados com um ou mais agentes de osteoporose.

AINEs representativos incluem apazone, aspirina, celecoxib, diclofenac (com e sem misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, meclofenamato de sódio, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, colina e salicilatos de magnésio, salsalato, e sulindac. Analgésicos representativos incluem paracetamol e sulfato de morfina, assim como codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno, e tramadol, todos com ou sem paracetamol. Corticosteroides representativos incluem betametasona, acetato de cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona e prednisona. Modificadores de resposta biológica representativos incluem inibidores do TNF-α, tais como adalimumab, etanercept, e infliximab; inibidores seletivos de células B, tais como rituximab; inibidores de Il-1, tais como anakinra e moduladores seletivos de co-estimulação, tais como abatacept.

DMARDs representativos incluem auranofina (ouro oral), azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, tiomalato de sódio de ouro (ouro injetável), hidroxicloroquina, leflunomide, metotrexato, minociclina, micofenolato de mofetil, penicilamina, e sulfassalazina. Agentes de osteoporose representativos incluem bisfosfonatos, tais como alendronato, ibandronato, risedronato, e ácido zoledrónico; moduladores seletivos do recetor de estrogénio, tais como droloxifene, lasofoxifene, e raloxifeno; hormonas, tais como calcitonina, estrogénios,

hormona paratiroide; e agentes imunossupressores tais como azatioprina, ciclosporina, e rapamicina.

Combinações particularmente úteis para o tratamento da artrite reumatóide incluem um composto de fórmula I e metotrexato, sozinho ou em combinação com um ou mais modificadores de resposta biológica, tais como leflunomida, etanercept, adalimumab, e infliximab.

Para o tratamento de trombos e reestenose, os compostos de fórmula I podem ser combinados com um ou mais agentes cardiovasculares tais como bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inibidores da ACE, e inibidores de agregação plaquetária.

Os compostos de fórmula I podem também ser combinados com um ou mais compostos ou terapias para o tratamento do cancro. Estes incluem agentes quimioterapêuticos (i.e., agentes citotóxicos ou antineoplásicos) tais como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antimetabólicos, agentes de origem vegetal, e inibidores da topoisomerase, assim como medicamentos de alvo molecular que bloqueiam o crescimento e propagação do cancro interferindo com moléculas específicas envolvidas na progressão e crescimento do tumor. Medicamentos de alvo molecular incluem tanto pequenas moléculas como medicamentos biológicos.

Agentes alquilantes representativos incluem bis-cloroetilaminas (iperite de azoto, p.ex., clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalano, e mustard de uracilo); aziridinas (p.ex., tiotepa); alquil-alkone-sulfonatos (p.ex., bussulfano); nitrosoureias

(p.ex., carmustina, lomustina, e estreptozocina); agentes alquilantes não clássicos (p.ex., altretamina, dacarbazina, e procarbazina); e compostos de platina (p.ex., carboplatina, cisplatina, nedaplatina, oxaliplatina, satraplatina, e tetranitrato de triplatina).

Agentes antibióticos representativos incluem antraciclinas (p.ex., aclarubicina, amrubicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina, pirarubicina, valrubicina, e zorubicina); antracenedionas (p.ex., mitoxantrona e pixantrona); e streptomyces (p.ex., actinomicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina C, e plicamicina).

Agentes antimetabólicos representativos incluem inibidores da dihidrofolato redutase (p.ex., aminopterina, metotrexato, e pemetrexed); inibidores da hymidylate sintetase (p.ex., raltitrexed, e pemetrexed); ácido folínico (p.ex., leucovorina); inibidores da adenosina deaminase (p.ex., pentostatina); inibidores da halogenados/ribonucleótido redutase (p.ex., cladribina, clofarabina, e fludarabina); tiopurinas (p.ex., tioguanina e mercaptopurina); inibidores da timidilato sintetase (p.ex., fluorouracilo, capecitabina, tegafur, carmofur, e floxuridina); inibidores da DNA polimerase (p.ex., citarabina); inibidores da ribonucleótido redutase (p.ex., gemcitabina); agentes de hipometilação (p.ex., azacitidina e decitabina); e inibidor da ribonucleótido redutase (p.ex., hidroxiureia); e um agente de depleção de asparagina (p.ex., asparaginase).

Agentes de origem vegetal representativos incluem alcalóides da Vinca (p.ex., vincristina, vimblastina,

vindesina, vinzolidine, e vinorelbina), podofilotoxinas (p.ex., etoposido e teniposide) e taxanos (p.ex., docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel e tesetaxel).

Inibidores da topoisomerase do tipo I representativos incluem camptotecinas, tais como belotecan, irinotecano, rubitecano, e topotecano. Inibidores da topoisomerase do tipo II representativos incluem amsacrina, etoposido, fosfato de etoposido, e teniposide, que são derivados da epipodofilotoxinas.

Terapias de alvo molecular incluem agentes biológicos tais como citocinas e outros agentes de regulação imune. Citocinas úteis incluem interleucina-2 (Il-2, aldesleucina), interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), e interferão, que inclui mais de 23 subtipos relacionados. Outras citocinas incluem fator estimulante das colónias (CSF) de granulócitos (filgrastim) e CSF granulócito-macrófago (sargramostim). Outros agentes de imunomodulação incluem bacillus Calmette-Guérin, levamisol, e octreotida; anticorpos monoclonais contra antigénios tumorais, tais como trastruzumab e rituximab; e vacinas contra o cancro, que induzem uma resposta imune a tumores.

Além disso, medicamentos de alvo molecular que interferem com moléculas específicas envolvidas no crescimento e progressão do tumor incluem inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de transformação alfa (TGF_{α}), TGF_{β}, heregulina, fator de crescimento de insulina (IGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento dos queratinócitos (KGF), fator estimulante das colónias (CSF), eritropoietina (EPO), interleucina-2 (IL-2), fator de

crescimento do tecido nervoso (NGF), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento dos hepatócitos (HGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), angiopoietina, recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), HER4, recetor do fator de crescimento de insulina 1 (IGF1R), IGF2R, recetor do fator de crescimento fibroblástico 1 (FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, recetor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR), recetor cinase de tirosina endotelial (Tie-2), recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, FMS tirosina cinase 3 semelhante a FMS (FLT3), c-Kit, Src, proteína cinase c (PKC), recetor cinase de tropomiosina (Trk), Ret, alvo mamífero de rapamicina (mTOR) cinase Aurora, cinase semelhante a polo (PLK), proteína cinase ativada por mitogénio (MEK), fator de transição epitélio-mesenquimal (c-MET), cinase dependente de ciclina (CDK), Akt, cinases reguladas por sinais extracelulares (ERK), poli(ADP) ribose polimerase (PARP), e semelhantes.

Medicamentos de alvo molecular específico incluem moduladores seletivos do recetor de estrogénio, tais como o tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, e raloxifeno; antiandrogénios, tais como bicalutamida, nilutamida, megestrol, e flutamida; e inibidores de aromatase, tais como exemestano, anastrozol, e letrozol. Outros medicamentos de alvo molecular específico incluem agentes que inibem a transdução de sinal, tais como imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumabe, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab, e temsirolimus; agentes que induzem a apoptose, tais como bortezomib; agentes que bloqueiam a angiogénese, tais como bevacizumab, sorafenib,

e sunitinib; agentes que ajudam o sistema imunológico a destruir células cancerígenas, tais como rituximab e alemtuzumab; e anticorpos monoclonais que entregam moléculas tóxicas a células cancerígenas, tais como gentuzumab ozogamicina, tositumomab, 131I-tositumoab, e ibritumomab tiuxetano.

A invenção fornece também um artigo de fabricação, que compreende pelo menos um composto da invenção e um rótulo. O rótulo pode incluir informações sobre o fabricante, doses, condições a serem tratadas, e o uso do composto ou composição farmacológica.

Noutra forma de realização a invenção fornece um *kit*, que compreende pelo menos um composto da invenção, um rótulo, e dispositivo para a administração. O dispositivo pode incluir a frascos de mistura, líquidos para formar soluções ou suspensões, tubos, seringas, e semelhantes.

ATIVIDADE BIOLÓGICA: INIBIÇÃO DE JAK

A capacidade de um composto para inibir a atividade de JAK poderá ser avaliada usando uma variedade de métodos, incluindo ensaios *in vitro* e *in vivo*. Os seguintes ensaios *in vitro* medem capacidade de um composto de teste para inibir a fosforilação mediada por JAK2 e JAK3 de substratos específicos de JAK marcados com FAM.

Proteínas JAK2 e JAK3 purificadas foram adquiridas da Invitrogen. Inibição de JAK2 e JAK3 é determinada usando um formato de placa negra de 384 alvéolos em tampão contendo 50 mM HEPES, 10 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 0,2 mM EDTA e 0,01% EDA (Brij®35), 1 mM DTT, 0,1 mg/mL BSA a pH 7,3. Cada

composto de teste é preparado em DMSO usando diluições duplas em série para 11 pontos de informação e é adicionado ao tampão de modo a que cada diluição contenha 3% DMSO.

Ensaio para inibição de JAK2

A cada alvéolo é adicionado 2 µL de 3 µM 5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH_2 e 45 µM ATP (em tampão), 2 µL do composto de teste diluído (3% DMSO no meio) e 2 µL de 0,6 nM JAK2 em tampão. A mistura de reação é incubada a temperatura ambiente durante 60 minutos e é interrompida pela adição de 50 mM HEPeX, 30 mM EDTA, e 0,1% Tx-100 (pH 7,3). Para quantificar o substrato e produto marcados com fluorescência após a reação, a placa de teste é carregada num Caliper LC-3000, que mede a percentagem de conversão por separação baseada em microfluidos.

Ensaio para inibição de JAK3

A cada alvéolo é adicionado 2 µL de 3 µM 5FAM-KKKKEEIYFFFG-NH_2 e 15 µM ATP (em tampão), 2 µL do composto de teste diluído (3% DMSO no meio) e 2 µL de 1,2 nM JAK3 em tampão. A mistura de reação é incubada a temperatura ambiente durante 60 minutos e é interrompida pela adição de 50 mM HEPeX, 30 mM EDTA, e 0,1% Tx-100 (pH 7,3). Para quantificar o substrato e produto marcados com fluorescência após a reação, a placa de teste é carregada num Caliper LC-3000, que mede a percentagem de conversão por separação baseada em microfluidos.

Valores de IC_{50} correspondentes são calculados pelo ajustamento da curva não-linear das concentrações dos

compostos e percentagem de inibição à equação de IC_{50} padrão.

EXEMPLOS

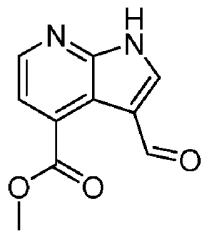
A presente invenção é ilustrada adicionalmente pelos seguintes exemplos e preparações. Os exemplos e preparações não limitam o âmbito da invenção de qualquer maneira. Espectros de ressonância magnética nuclear (NMR) ^1H foram obtidos por muitos dos compostos nos exemplos a seguir. Desvios químicos característicos (δ) são dados em partes-por milhão na região de desvio químico maior do que tetrametilsilano usando abreviações convencionais para designação dos picos principais, incluindo s (singleto), d (dupleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multipleto), e br (broad). As seguintes abreviações são usadas para solventes comuns: $CDCl_3$ (deuteroclorofórmio), DMSO-d_6 (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (deuterometanol) e THF-d_8 (deuterotetrahidrofurano). Os espectros de massa ([M+H]) foram registados usando ionização por *electrospray* (ESI) ou ionização química à pressão atmosférica (APCI).

Onde indicado, produtos de determinadas preparações e exemplos são purificados por HPLC *mass-triggered* (Bomba: Waters™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), cromatografia *flash* ou cromatografia preparativa em camada fina (TLC). HPLC preparativa foi realizada usando condições ácidas ou básicas. Condições ácidas são tipicamente gradientes em Solvente A: água com 0,05% TFA e Solvente B: acetonitrilo com 0,035% TFA; condições básicas são gradientes em Solvente A: 10 nM NH_4HCO_3 em água e Solvente B: 10 nM NH_4HCO_3 em 20/80 (v/v) de água/acetonitrilo. As condições de HPLC preparativa mencionadas usam condições ácidas a

menos que indicado como básicas. TLC preparativa é tipicamente realizada em placas de sílica gel 60 F_{254}. Após isolamento por cromatografia, o solvente é removido e o produto é obtido por secagem num evaporador de centrifugação (p.ex., GeneVac™), evaporador rotativo, recipiente sem ar, *etc*. Reações numa atmosfera inerte (p.ex., nitrogénio) ou reativa (p.ex., H_2) são tipicamente efetuadas a uma pressão de cerca de 1 atmosfera (14,7 psi).

Muitas das abreviaturas usadas nos exemplos estão listadas na Tabela 1, acima. Abreviações que não estão listadas na Tabela 1 têm os seus significados habituais, salvo indicação em contrário na descrição.

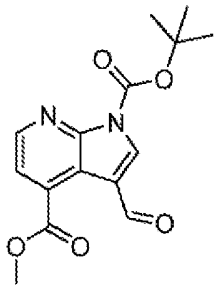
PREPARAÇÃO A: 3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico



3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (500 mg, 2,84 mmol) e hexametilenotetramina (796 mg, 5,68 mmol) foram combinados em água (8 mL) e ácido acético glacial (16 mL) e aquecidos a 100°C *overnight*, depois arrefecidos para temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com acetato de etilo e os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para dar um resíduo. Purificação do resíduo por cromatografia em coluna de sílica gel (50% EtOAc/Hexanos) deu o composto do título como um sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J=

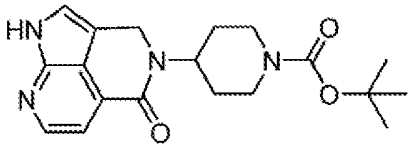
4,8 Hz), 5,74 (d, 1H, J= 6,8 Hz), 3,91 (s, 3H), 2,78 (s, 3H). [M+H] foi 205.

PREPARAÇÃO B: 1-*terc*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato



3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (150 mg, 0,735 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e trietilamina (0,31 mL, 2,20 mmol) foi adicionada à solução. De seguida di-*terc*-butil-dicarbonato (240 mg, 1,10 mmol) foi adicionado e a mistura foi permitida ser agitada durante 3 h a temperatura ambiente. A solução foi concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (30% EtOAc/Hexanos) deu 165 mg do composto do título como um sólido branco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,16 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 4,00 (s, 3H), 1,72 (s, 9H). [M+H] foi 305.

EXEMPLO 1: 4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (160 mg, 0,784 mmol) e 4-aminopiperidina-1-carboxilato de

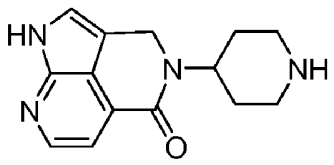
terc-butilo (188 mg, 0,940 mmol) foram combinados em MeOH (3 mL) e THF (3 mL) a 50°C durante 3 h. De seguida borohidreto de sódio (59 mg, 1,567 mmol) foi adicionado a temperatura ambiente e permitido ser agitado durante 10 min. A mistura foi interrompida com água e extraída com acetato de etilo. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para dar 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (60 mg) que foi transferido para o próximo passo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 7,61-7,62 (m, 2H), 4,07-4,13 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,81-2,84 (m, 3H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). [M+H] foi 389.

3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (60 mg, 0,154 mmol) foi agitado em MeOH (2 mL), 1N NaOH (3 mL), e THF (2 mL) durante 16 h. Em seguida 1N HCl foi adicionado gota a gota até pH = 5 e a mistura diluída com água e extraída com acetato de etilo. Os produtos orgânicos foram separados, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por HPLC prep básica de eluição com 10% a 35% B em A deu 50 mg ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 11,84 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 4,14 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,02-2,03 (m, 2H), 1,42-1,43 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). [M+H] foi 375.

Ácido 3-((1-(*terc*-Butoxicarbonil)piperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico (35 mg, 0,093 mmol), HATU (71 mg, 0,187 mmol), e piridina (0,023 mL, 0,280 mmol) foram agitados em DMF (3 mL) a

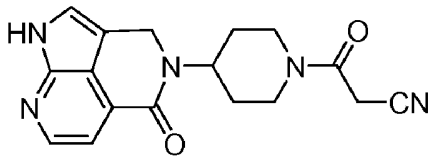
temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC prep básica de eluição com 10% a 35% B em A e deu 18 mg do composto do título com um sólido amarelo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 4,98 (d, 2H, J= 1,5 Hz), 4,77-4,79 (m, 1H), 4,25-4,28 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). [M+H] foi 357.

EXEMPLO 2: 4-(piperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona



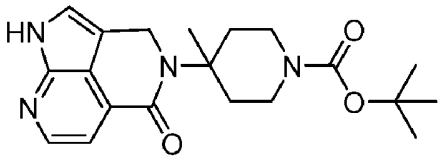
4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (18 mg, 0,051 mmol) foi dissolvido em TFA (1 mL) e DCM (2 mL) e permitido ser agitado a temperatura ambiente durante 15 min. A mistura foi concentrada a vácuo e purificada através HPLC preparativa 10% a 40% B em A e deu 12 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71-8,72 (s, 1H), 8,42 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 5,02 (s, 1H), 4,69-4,75 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 2H), 3,19-3,26 (m, 2H), 2,33-2,39 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H). [M+H] foi 257.

EXEMPLO 3: 3-oxo-3-(4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)propanenitrilo



4-(piperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona (34 mg, 0,133 mmol) e trietilamina (0,055 mL, 0,398 mmol) foram dissolvidos em EtOH (4 mL) e arrefecidos para 0°C e permitidos serem agitados durante 10 minutos. De seguida 2-cianoacetato de 2,5-dioxopirrolidina-1-il (29 mg, 0,159 mmol) dissolvido em EtOH (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi permitida ser agitada durante 30 min a 0°C. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa de eluição com 10% a 40% B em A e deu 10 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 1,86-2,05 (m, 4H). [M+H] foi 324.

EXEMPLO 4: 4-metil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



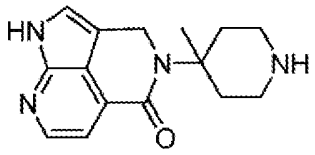
1-*terc*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (71 mg, 0,233 mmol) foi dissolvido em DCM (5 mL) e 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,233 mmol) foi adicionado à solução e permitido ser agitado durante 2 h a temperatura ambiente.

De seguida, triacetoxiborohidreto de sódio (148 mg, 0,700 mmol) foi adicionado e a mistura foi permitida ser agitada durante 2 h a temperatura ambiente. A solução foi interrompida com água e extraída com DCM. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia de coluna em sílica gel (70% EtOAc/Hexanos) deu 90 mg de 1-*terc*-butil-4-metil-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato. [M+H] foi 403.

1-*terc*-butil-4-metil-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (90 mg, 0,179 mmol) foi agitado em MeOH (2 mL), 1N NaOH (3 mL), e THF (2 mL) durante 16 h. A mistura foi concentrada a vácuo. Purificação via HPLC preparativa básica 15% a 35% B em A deu 34 mg de ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico. [M+H] foi 389.

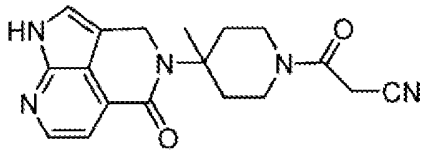
Ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico (34 mg, 0,088 mmol), HATU (67 mg, 0,175 mmol), e piridina (0,021 mL, 0,263 mmol) foram agitados em DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi concentrada a vácuo para dar o composto do título que foi usado sem purificação adicional.

EXEMPLO 5: 4-(4-metilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1H)-ona



O ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico bruto obtido no Exemplo 4 foi dissolvido em DCM (3 mL) e TFA (1 mL) e permitido ser agitado a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa 5% a 20% B em A e deu 21 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,22-3,23 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 2,20-2,26 (m, 2H), 3,17 (s, 3H). [M+H] foi 271.

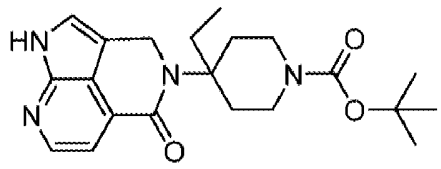
EXEMPLO 6: 3-(4-metil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)-3-oxopropanonitrilo



4-(4-metilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona (21 mg, 0,078 mmol) e trietilamina (0,032 mL, 0,233 mmol) foram dissolvidos em EtOH (4 mL) e arrefecidos para 0°C e permitidos serem agitados durante 10 minutos. De seguida 2-cianoacetato de 2,5-dioxopirrolidina-1-il (17 mg, 0,093 mmol) dissolvido em EtOH (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi permitida ser agitada durante 30 min a 0°C. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC

preparativa 10% a 40% B em A e deu 13 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,61-3,62 (m, 1H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,10-2,12 (m, 1H), 1,66 (s, 3H). [M+H] foi 338.

EXEMPLO 7: 4-etil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

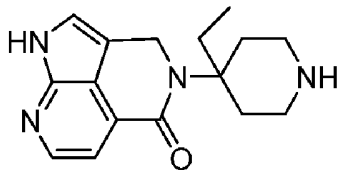


1-*terc*-butil-4-metil-3-formil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (211 mg, 0,692 mmol) foi dissolvido em MeOH (10 mL) e 4-amino-4-etilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (158 mg, 0,692 mmol) foram adicionados seguidos por 2 gotas de ácido acético. A solução foi permitida ser agitada a temperatura ambiente durante 2 h. De seguida, cianoborohidreto de sódio (44 mg, 0,692 mmol) foi adicionado ao longo de 6 h a temperatura ambiente. A solução foi interrompida com água e extraída com acetato de etilo. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (70% EtOAc/Hexanos) deu 127 mg de 1-*terc*-butil-4-metil-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-etilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato. [M+H] foi 417.

1-*terc*-butil-4-metil-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-etilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (123 mg, 0,238 mmol) foi agitado em MeOH (3 mL), 1N NaOH (3 mL), e THF (2 mL) durante 16 h. A mistura foi concentrada a vácuo. Purificação através de HPLC preparativa básica 20% a 50% B em A deu 60 mg de ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-etilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J= 5,1 Hz), 4,31 (s, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 2,03 (q, 2H, J= 7,6 Hz), 1,92-1,94 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,07 (t, 1H, J= 7,3 Hz). [M+H] foi 403.

Ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-etilpiperidina-4-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico (50 mg, 0,124 mmol), HATU (94 mg, 0,248 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (46 mg, 0,373 mmol) foram agitados em DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo para dar o composto do título que foi usado sem purificação adicional.

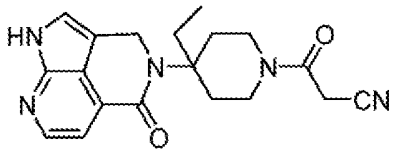
EXEMPLO 8: 4-(4-etilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona



4-etil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,124 mmol), HATU (94 mg, 0,248 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (46 mg, 0,373 mmol) foram agitados em

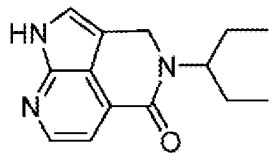
DMF (3 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo e dissolvida em DCM (3 mL) e TFA (1 mL) e permitida ser agitada a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo e foi purificada através de HPLC preparativa 10% a 30% B em A e deu 28 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,22-3,34 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 2H), 2,13-2,23 (m, 4H), 0,97 (t, 3H, J= 7,6 Hz). [M+H] foi 285.

EXEMPLO 9: 3-(4-etil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)-3-oxopropanonitrilo



4-(4-etilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona (25 mg, 0,088 mmol) e trietilamina (0,037 mL, 0,264 mmol) foram dissolvidos em EtOH (3 mL) e arrefecidos para 0°C e permitidos serem agitados durante 10 minutos. De seguida 2-cianoacetato de 2,5-dioxopirrolidina-1-il (19 mg, 0,106 mmol) dissolvido em EtOH (1 mL) foi adicionado gota a gota e a mistura foi permitida ser agitada durante 30 min a 0°C. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa 10% a 50% B em A e deu 16 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,03 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,53 (d, 2H, J = 2,0 Hz), 3,08-3,11 (m, 2H), 2,93-2,94 (m, 2H), 2,72-2,73 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,36-1,72 (m, 4H), 0,35 (t, 3H, J= 7,6 Hz). [M+H] foi 352.

EXEMPLO 10: 4-(pentano-3-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona

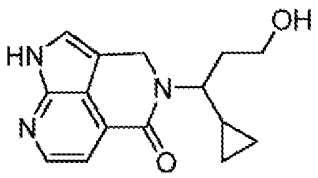


Pentano-3-amina (18 mg, 0,21 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-*terc*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (40 mg, 0,13 mmol) em MeOH (3 mL) com AcOH (2 gotas). Após agitação durante 90 min a rt, cianoborohidreto de sódio (33 mg, 0,53 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante 3 h adicionais. A mistura foi interrompida com solução de $NaHCO_3$ sat. e extraída com acetato de etilo. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para dar 42 mg de 1-*terc*-butil-4-metil-3-((penatan-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato bruto como um óleo claro-transparente que foi usado sem purificação adicional. [M+H] foi 376.

1-*tert*-butil-4-metil-3-((penatan-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (42 mg, 0,11 mmol) foi agitado em MeOH (3 mL) com 1N NaOH (1 mL) a 50°C durante 3 h. A reação foi arrefecida para rt, neutralizada com 1N HCl e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF (3 mL). HATU (71 mg, 0,187 mmol) foi adicionado, e a reação agitada a rt durante 2 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa de eluição com um gradiente de 15% a 70% Solvente B em Solvente A para dar 16 mg do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,38 (d,

1H, J= 4,8 Hz), 7,18 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68-4,80 (m, 1H), 1,60-1,71 (m, 4H), 0,87 (s, 6H). [M+H] foi 244.

EXEMPLO 11: 4-(1-ciclopropil-3-hidroxipropil)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona

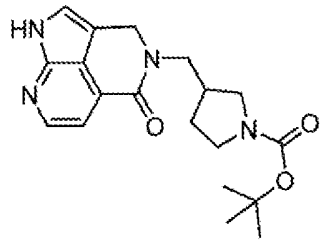


3-amino-3-ciclopropilpropano-1-ol (30 mg, 0,26 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-*tert*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (39,6 mg, 0,13 mmol) em MeOH (3 mL) com AcOH (2 gotas). Após agitação durante 90 min a rt, cianoborohidreto de sódio (33 mg, 0,53 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante 3 h adicionais. A mistura foi interrompida com solução de $NaHCO_3$ sat. e extraída com acetato de etilo. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo para dar 50 mg de 1-*tert*-butil-4-metil-3-((1-ciclopropil-3-hidroxipropilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato bruto como um óleo amarelo que foi usado sem purificação adicional. [M+H] foi 404.

1-*terc*-butil-4-metil-3-((1-ciclopropil-3-hidroxipropilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (50 mg, 0,12 mmol) foi agitado em MeOH (3 mL) com 1N NaOH (1 mL) a rt durante 16 h. A reação foi neutralizada com 1N HCl e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em DMF (3 mL). HATU (47 mg, 0,12 mmol) foi adicionado, e a reação agitada a temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada

por HPLC preparativa de eluição com um gradiente de 15% a 70% Solvente B em Solvente A para dar 16 mg do composto do título como um sólido esbranquiçado. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,35 (d, 1H, J= 4,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 5,10 (AB
q, 2H, J= 76,4, 16,8 Hz), 4,08-4,20 (m, 1H), 3,59 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,17-1,30 (m, 1H), 0,73-0,79 (m, 1H), 0,42-0,54 (m, 2H), 0,24-0,33 (m, 1H). [M+H] foi 272.

EXEMPLO 12: 3-((5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



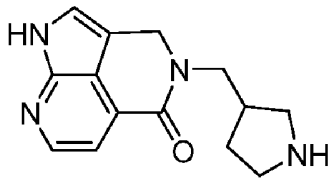
A uma solução de 1-*tert*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (91 mg, 0,3 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado AcOH (5 gotas) e 3-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (90 mg, 0,45 mmol). Após agitação durante 60 min a rt, a mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Cianoborohidreto de sódio (57 mg, 0,9 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 3 h adicionais a rt. A mistura foi interrompida com água e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas lavadas com $NaHCO_3$ saturado e com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas a vácuo para dar 125 mg de 1-*tert*-butil-4-metil-3-(((1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)metilamino)metil)-1*H*-

pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato bruto como um óleo incolor que foi usado sem purificação adicional. [M+H] foi 489,40.

A uma solução de 1-*tert*-butil-4-metil-3-(((1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)metilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (70 mg, 0,143 mmol) em dioxano (2 mL) foi adicionado 1N LiOH (0,358 mL, 0,358 mmol) a 0°C e agitado durante 4 h a rt. A mistura de reação foi extraída com éter e a camada aquosa foi neutralizada com 1N HCl e concentrada a vácuo para originar ácido 3-(((1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)metilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico como um sólido esbranquiçado.[M+H] foi 375.

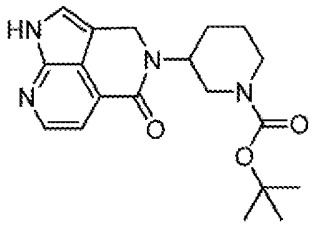
Ácido 3-(((1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-il)metilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico foi dissolvido em DMF (3 mL). HATU (158 mg, 0,417 mmol) e DMAP (40 mg, 0,278 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada a rt durante 2 h, concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa de eluição com um gradiente de 30% a 50% Solvente B em Solvente para A dar 14,5 mg do composto do título como um óleo castanho claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (br, s, 9 H) 1,70 - 1,81 (m, 1 H) 1,99-2,11 (m, 1 H) 2,78 (dt, J=14,34, 7,11 Hz, 1 H) 3,11 - 3,22 (m, 1 H) 3,32 - 3,36 (m, 1 H) 3,47 - 3,57 (m, 2 H) 3,72 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,51 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] foi 357.

EXEMPLO 13: 4-(pirrolidina-3-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona



A uma solução de 3-((5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,03 mmol) em dioxano a 0°C foi adicionado 4N HCl em dioxano (0,019 mL, 0,075 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 h para dar um sólido. O sólido foi filtrado e seco para originar o composto do título (8,0 mg) como o seu sal de HCl. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,90 (br, s, 1 H) 2,24 (br, s, 1 H) 2,96 (br, s, 1 H) 3,17 (br, s, 2 H) 3,59 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 2 H) 3,87 (br, s, 1 H) 5,18 (br, s, 2 H) 7,64 (br, s, 1 H) 7,80 (br, s, 1 H) 8,55 (br, s, 1 H). [M+H] foi 257.

EXEMPLO 14: 3-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A uma solução de 1-*tert*-butil-4-metil-3-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,4-dicarboxilato (304 mg, 1,00 mmol)
em 9:1 MeOH - Ácido Acético (2 mL) a 0°C foi adicionado 3-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,50 mmol) e a mistura de reação foi agitada a rt durante 1 h. Cianotrihidroborato de sódio (314 mg, 5,00 mmol) foi

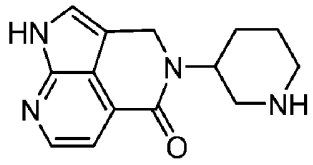
adicionado lentamente por porções e a mistura de reação foi agitada a rt *overnight*, interrompida com água e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com $NaHCO_3$ saturado e com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (30% a 70% Hexano-EtOAc) para dar 307 mg de 3-((1-(*tert*-butoxicarbonil) piperidina-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico como um óleo incolor. [M+H] foi 389.

A uma solução de 3-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxilato metílico (315 mg, 0,811 mmol) em dioxano (5 mL) a 0°C foi adicionado 1N LiOH (2,03 mL, 2,03 mmol) e agitado durante 4 h a rt. A mistura de reação foi separada entre água e éter. A fase aquosa separada foi neutralizada com 1N HCl, e concentrada a vácuo para originar ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico como um sólido esbranquiçado. [M+H] foi 375.

Ácido 3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carboxílico foi dissolvido em DMF (5 mL). HATU (914 mg, 2,4 mmol) e DMAP (196 mg, 1,6 mmol) foram adicionados, e a reação agitada a rt durante 2 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada por HPLC preparativa de eluição com um gradiente de 30% a 50% Solvente B em Solvente A para dar 123 mg do composto do título como um sólido amarelo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48 (s, 9 H) 1,59 - 1,70 (m, 1 H) 1,88 (d, J=13,39 Hz, 1 H) 1,95 - 2,02 (m, 1 H) 2,06 (dd, J=12,25, 3,92 Hz, 1H) 2,75 (br, s, 1 H) 3,15 (t, J=11,62 Hz, 1 H) 4,04 - 4,20 (m, 2 H) 4,51 (br, s, 1 H) 4,93 - 5,14

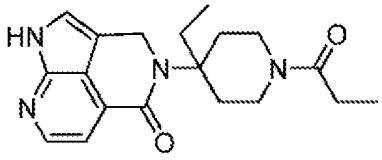
(m, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,58 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] foi 357.

EXEMPLO 15: 4-(piperidina-3-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona



A uma solução de 3-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 0,028 mmol) em dioxano a 0°C foi adicionado 4N HCl em dioxano (0,018 mL, 0,07 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 1 h para dar um sólido. O sólido foi filtrado e seco para originar o composto do título (5,6 mg) como o seu sal de HCl. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,82 - 2,13 (m, 2 H) 2,13 - 2,31 (m, 2 H) 3,02 (td, J=13,07, 2,91 Hz, 1 H) 3,41 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 2 H) 4,68 - 4,84 (m, 1 H) 5,00 - 5,19 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,73 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=6,06 Hz, 1 H)). [M+H] foi 257.

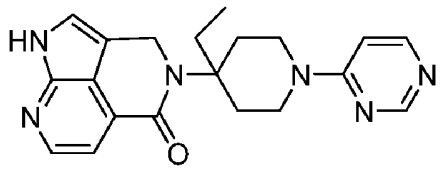
EXEMPLO 16: 4-(4-etil-1-propionilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona



4-(4-etilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona (12 mg, 0,042 mmol), ácido propiónico (4 mg, 0,055 mmol), 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,084 mmol), e HATU (32 mg, 0,084 mmol) foram

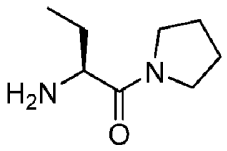
dissolvidos em DMF (3 mL) a temperatura ambiente e permitidos serem agitados durante 3 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa 10% a 40% B em A e deu 4,6 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,59-3,63 (m, 3H), 2,58-2,61 (m, 1H), 2,41-2,43 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 4H), 1,11 (t, 3H, J= 7,6 Hz), 0,94 (t, 3H, J= 7,6 Hz). [M+H] foi 341.

EXEMPLO 17: 4-(4-etil-1-(pirimidina-4-il)piperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona

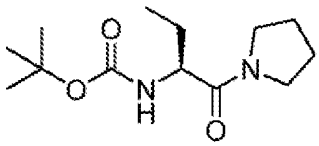


4-(4-etilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona (10 mg, 0,035 mmol), trietilamina (0,049 mL, 0,352 mmol), e 4-cloropirimidina (8 mg, 0,070 mmol) foram dissolvidas em DMF (1,5 mL) e aquecidas sob irradiação de micro-ondas a 140°C durante 30 min. A solução foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC preparativa 10% a 40% B em A e deu 6,5 mg do composto do título como o seu sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,86-3,87 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 4H), 0,99 (t, 3H, J= 7,6 Hz). MS (ES) [M+H] foi 363.

PREPARAÇÃO C: (*S*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona



ETAPA A: (1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo



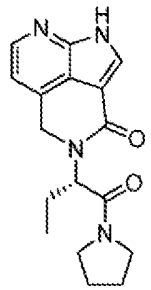
A uma mistura de ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanóico (1,4 g, 6,89 mmol), HATU (3,14 g, 8,27 mmol), e pirrolidina (1,216 mL, 13,78 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado Et_3N (1,920 mL, 13,78 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo claro (1,75 g, 99%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,94 (t, J=7,57 Hz, 3 H) 1,34 - 1,48 (m, 9 H),1,49 - 1,68 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 2 H) 3,34 - 3,47 (m,2 H) 3,52 (dt, J=12,08, 7,14 Hz, 1 H) 3,65 (dt, J=10,13, 6,65 Hz, 1 H) 4,30-4,42 (m, 1 H) 5,35 (d, J=8,30 Hz, 1 H).

ETAPA B: (*S*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona

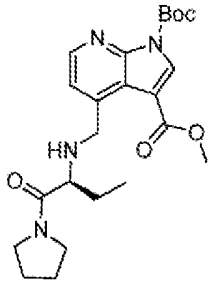
1-oxo-1-(pirrolidina-1-1l)butan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,75 g, 6,83 mmol) foi agitado em 50% TFA/DCM

(10 mL) durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como um óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de *flash* (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,85 g, 5,44 mmol, 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,78 - 2,01 (m, 6 H) 3,30 - 3,46 (m, 2 H) 3,51 (dt, J=12,20, 7,32 Hz, 1 H) 3,59 (dt, J=10,25, 6,59 Hz, 1 H) 4,14 (t, J=6,10 Hz, 1 H) 8,38 (br, s, 3 H).

EXEMPLO 18: (*S*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



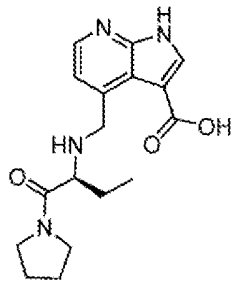
ETAPA A: (*S*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (279 mg, 1,315 mmol) e (*S*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona (123 mg, 0,789 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de 1-*terc*-butil-3-

metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (200 mg, 0,657 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionada, seguida de ácido acético (1 gota). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e depois a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (83 mg, 28,4%). [M+H] calc'd para $C_{23}H_{32}N_4O_5$, 445; foi, 445,5.

ETAPA B: ácido (*S*)-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

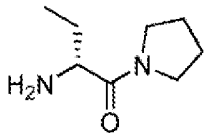


A um balão de fundo redondo de 20 mL com um agitador foi adicionado (*S*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (88 mg, 0,198 mmol), MeOH (1 mL) e THF (1 mL). NaOH aquoso (12N, 1 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi adicionalmente purificado através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O 1-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (6 mg, 9,17%). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{22}N_4O_3$, 331; foi, 331,6.

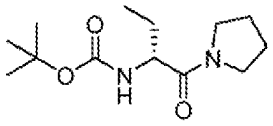
ETAPA C: (*S*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*S*)-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (6 mg, 0,018 mmol). *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL), HATU (8,29 mg, 0,022 mmol) e 4-metilmorfolina (2,2 mg, 0,022 mmol) foram adicionados e a solução foi permitida ser agitada a temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi adicionalmente purificado através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas, e secas a vácuo para originar o composto do título como um sólido amarelo (2,8 mg, 49,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,97 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,74 - 1,98 (m, 5 H) 1,98 - 2,14 (m, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 4,07 (s, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 5,62 (dd, J=8,54, 7,08 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,29 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{20}N_4O_2$, 313; foi, 313,6.

PREPARAÇÃO D: (*R*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona



ETAPA A: (1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo

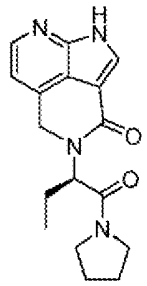


A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanóico (1,5 g, 7,38 mmol), HATU (3,37 g, 8,86 mmol) e pirrolidina (1,303 mL, 14,76 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado Et_3N (2,057 mL, 14,76 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo claro (1,6 g, 85%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 - 1,04 (m, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 9 H) 1,52 - 1,64 (m, 1 H) 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,82 - 1,92 (m, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 2 H) 3,53 (dt, J=12,08, 7,14 Hz, 1 H) 3,65 (dt, J=10,01, 6,47 Hz, 1 H) 4,30 - 4,43 (m, 1 H) 5,37 (d, J=8,30 Hz, 1 H).

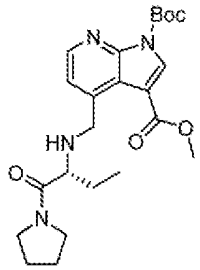
ETAPA B: (*R*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona

(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,6 g, 6,24 mmol) foi agitado em 50% TFA/DCM (10 mL) durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como um óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,91 g, 5,82 mmol, 79%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,78 - 2,03 (m, 6 H) 3,29 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 4,14 (t, J=6,19 Hz, 1 H).

EXEMPLO 19: (*R*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

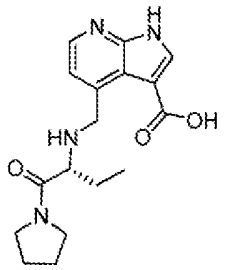


ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (237 mg, 1,116 mmol) e (*R*)-2-amino-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona (131 mg, 0,837 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (200 mg, 0,657 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionada, seguida de ácido acético (1 gota). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e depois a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (260 mg, 93%). [M+H] calc'd para $C_{23}H_{32}N_4O_5$, 445; foi, 445,5.

ETAPA B: ácido (R)-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



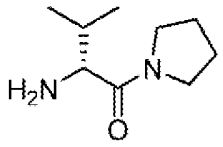
A um balão de fundo redondo de 20 mL com um agitador foi adicionado (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (150 mg, 0,337 mmol), MeOH (1 mL) e THF (1 mL). NaOH aquoso (12 N, 1 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi purificado adicionalmente através LC-MS preparativa mass trigger ($AcCN/H_2O$, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (8,7 mg, 0,026 mmol, 7,80%). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{22}N_4O_3$, 331; foi, 331,6.

ETAPA C: (*R*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

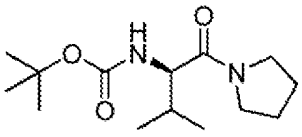
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*S*)-4-((1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (8,7 mg, 0,026 mmol). *N*,*N*-dimetilformamida (2 mL), HATU (12,02 mg, 0,032 mmol) e 4-metilmorfolina (3,20 mg, 0,022 mmol) foram adicionados e a solução foi permitida ser agitada a temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido e o resíduo resultante foi adicionalmente

purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um sólido amarelo (1,6 mg, 19,5%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,88 - 1,04 (m, 3 H) 1,75 - 1,98 (m, 4 H) 1,98 - 2,05 (m, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 3 H) 3,50 - 3,57 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 5,62 (dd, J=8,79, 6,83 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1H) 8,28 (d, J=5,37 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{20}N_4O_2$ 313; foi, 313,6.

PREPARAÇÃO E: (*R*)-2-amino-3-metil-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona



ETAPA A: (3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butil



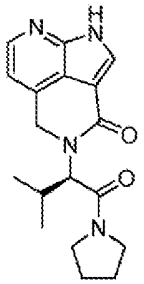
A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (1,0 g, 4,60 mmol), HATU (2,1 g, 5,52 mmol) e pirrolidina (0,812 mL, 9,21 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado Et_3N (1,28 mL, 9,21 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um

óleo amarelo claro (1,18 g, 95%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (d, J=18,95 Hz, 3 H) 0,95 (d, J=5,31 Hz, 3 H) 1,30 - 1,53 (m, 9 H) 1,77 - 2,07 (m, 5 H) 3,33 - 3,59 (m, 3 H) 3,59 - 3,80 (m, 1 H) 4,25 (dd, J=9,35, 6,57 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=9,09 Hz, 1 H).

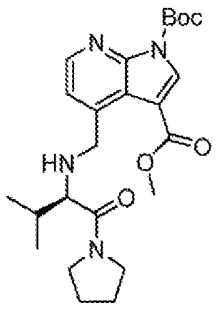
ETAPA B: (*R*)-2-amino-3-metil-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona

1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (1,18 g, 4,37 mmol) foi agitado em 50% TFA/DCM (10 mL) durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como um óleo claro, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de flash (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,69 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,06 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,77 - 2,04 (m, 4 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 3,26 - 3,45 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,63 (dt, J=9,98, 6,51 Hz, 1 H) 4,01 (d, J=5,56 Hz, 1 H).

EXEMPLO 20: (*R*)-4-(3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1H)-ona

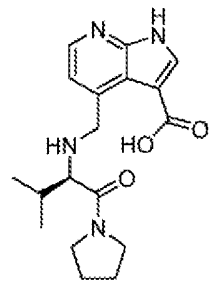


ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto (139 mg, 0,657 mmol) e (*R*)-2-amino-3-metil-1-(pirrolidina-1-il)butano-1-ona (84 mg, 0,493 mmol) em DCE (2 mL) foi agitado a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (100 mg, 0,329 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionado, seguida de ácido acético (1 gota). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e depois a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (128 mg, 85%). [M+H] calc'd para $C_{24}H_{34}N_4O_5$, 459; foi, 459,6.

ETAPA B: ácido (*R*)-4-((3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

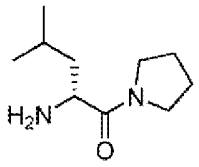


A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (134 mg, 0,292 mmol). NaOH aquoso (12N, 2 mL) e MeOH (1 mL) foram adicionados e a solução foi agitada a 53°C durante 48 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo.

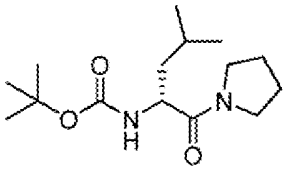
ETAPA C: (*R*)-4-(3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (133 mg, 0,351 mmol) e 4-metilmorfolina (35,5 mg, 0,351 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 1-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (28 mg, 29,4% do material de partida da Etapa B). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,04 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 1,78 - 1,94 (m, 3 H) 1,94 - 2,02 (m, 1 H) 2,02 (s, 1 H) 2,45 - 2,65 (m, 1 H) 3,38 - 3,56 (m, 2 H) 3,61 - 3,79 (m, 2 H) 5,04 - 5,15 (m, 1 H) 5,45 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{22}N_4O_2$, 327; foi, 327,6.

PREPARAÇÃO F: (*R*)-2-amino-4-metil-1-(pirrolidina-1-il)pentano-1-ona



ETAPA A: 4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanóico (1,0 g, 4,32 mmol), HATU (1,97 g, 5,19 mmol) e pirrolidina (0,76 mL, 8,65 mmol) em DCM (30 mL) foi adicionado Et_3N (1,2 mL, 8,65 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo claro (1,17 g, 95%).

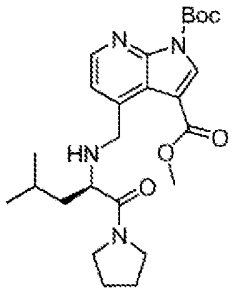
ETAPA B: (*R*)-2-amino-4-metil-1-(pirrolidina-1-il)pentano-1-ona

4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo foi agitado em 50% TFA/DCM (10 mL) durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de flash (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,71 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J=6,57 Hz,

6 H) 1,42 - 1,60 (m, 1 H) 1,75 - 2,04 (m, 6 H) 3,26 - 3,44 (m, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 3,61 (dt, J=9,85, 6,57 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=8,84, 4,29 Hz, 1 H).

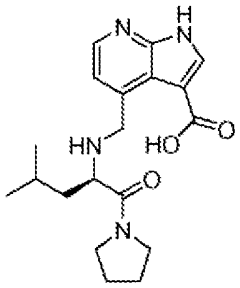
EXEMPLO 21: (*R*)-4-(4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (139 mg, 0,657 mmol) e (*R*)-2-amino-4-metil-1-(pirrolidina-1-il)pentano-1-ona (91 mg, 0,493 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (100mg, 0,329 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionada, seguida por ácido acético (1 gota). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min e depois a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (160 mg, 93%). [M+H] calc'd para $C_{25}H_{36}N_4O_5$, 473; foi, 473,7.

ETAPA B: ácido (*R*)-4-((4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



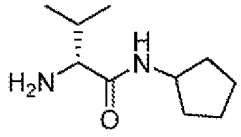
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (160 mg, 0,339 mmol) em atmosfera de nitrogénio. NaOH aquoso (12N, 2 mL) e MeOH (1 mL) foram adicionados e a solução foi agitada a 53°C durante 48 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como óleo amarelo.

ETAPA C: (*R*)-4-(4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

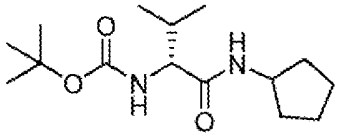
De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (133 mg, 0,351 mmol) e 4-metilmorfolina (35,5 mg, 0,351 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LCMS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 1-50%). As frações foram coletadas,

concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (53 mg, 46% do material de partida da Etapa B). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 (t, J=6,57 Hz, 6 H) 1,42 - 1,60 (m, 1 H) 1,75 - 2,04 (m, 6 H) 3,26 - 3,44 (m, 2 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 3,61 (dt, J=9,85, 6,57 Hz, 1 H) 4,15 (dd, J=8,84, 4,29 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_2$, 341; foi, 341,6.

PREPARAÇÃO G: (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilbutanamida



ETAPA A: 1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo

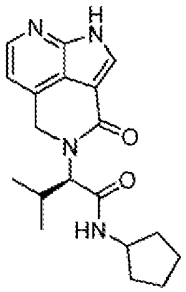


A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanóico (0,5 g, 2,301 mmol), HATU (1,05 g, 2,76 mmol) e ciclopentanamina (0,455 mL, 4,60 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado Et_3N (0,642 mL, 4,60 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5h, lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura, seca sobre $MgSO_4$ e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título (0,61 g, 94%).

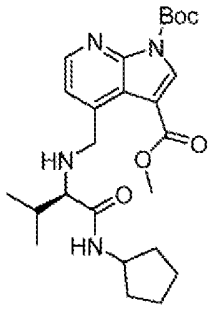
ETAPA B: (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilbutanamida

1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo foi agitado em 50% TFA/DCM (10 mL) durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como um óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de flash (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,37 g, 92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 - 1,08 (m, 6 H) 1,35 - 1,51 (m, 1 H) 1,51 - 1,74 (m, 4 H) 1,90 (td, J=12,82, 6,19 Hz, 3 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 3,82 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 4,02 - 4,21 (m, 1 H) 7,32 - 7,53 (m, 0 H) 7,40 (d, J=7,07 Hz, 1 H).

EXEMPLO 22: (*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



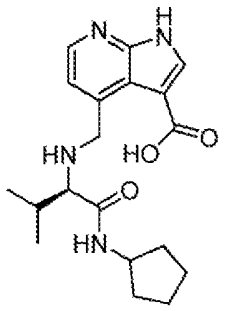
ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)mcthyl)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol) e (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilbutanamida

(68,1 mg, 0,370 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (75 mg, 0,246 mmol) em DCE (2 mL) foi adicionada, seguida por ácido acético (1 gota). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min e depois a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (105 mg, 90%). [M+H] calc'd para $C_{25}H_{36}N_4O_5$, 473; foi, 473,7.

ETAPA B: ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

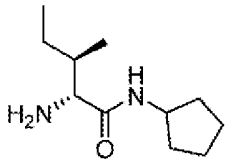


A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (105 mg, 0,222 mmol) em atmosfera de nitrogénio. NaOH aquoso (12N, 2 mL) e MeOH (1 mL) foram adicionados e a solução foi agitada a 53°C durante 48 h. A mistura de reação foi purificada através de g LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como óleo amarelo.

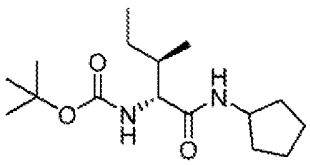
ETAPA C: (*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (101 mg, 0,267 mmol) e 4-metilmorfolina (27,0 mg, 0,267 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LCMS preparativa mass trigger ($AcCN/H_2O$, 1-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (23 mg, 30% do material de partida da Etapa B). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,99 - 1,04 (m, 3 H) 1,04 - 1,08 (m, 3 H) 1,28 - 1,38 (m, 1 H) 1,42 - 1,67 (m, 4 H) 1,72 (br, s, 2 H) 1,77 - 2,00 (m, 2 H) 2,79 - 2,90 (m, 1 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 5,12 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,93 - 8,08 (m, 1 H) 8,63 (d, J=5,30 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_2$, 341; foi, 341,4.

PREPARAÇÃO H: (2*R*,3*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilpentanamida



ETAPA A: (2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilcarbamato de *terc*-butilo



A uma mistura de ácido (2*R*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilpentanóico (0,5 g, 2,162 mmol, HATU (0,986 g, 2,59 mmol) e ciclopentanamina (0,427 mL, 4,32 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado Et_3N (0,603 mL, 4,32 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título (0,56 g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 - 0,89 (m, 3 H) 0,92 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,32 - 1,41 (m, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,55 - 1,77 (m, 3 H) 1,84 - 2,04 (m, 2 H) 2,99 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J=8,72, 5,43 Hz, 1 H) 4,21 (dt, J=13,89, 6,95 Hz, 1 H) 5,02 (br, s, 1 H) 5,93 (br, s, 1 H).

ETAPA B: (2*R*,3*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilpentanamida

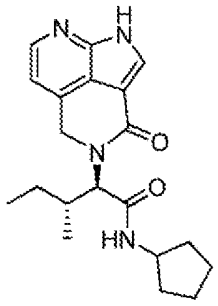
A uma mistura de ácido (2*R*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilpentanóico (0,5 g, 2,162 mmol, HATU (0,986 g, 2,59 mmol) e ciclopentanamina (0,427 mL, 4,32 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado Et_3N (0,603 mL, 4,32 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título (0,56 g, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 - 0,89 (m, 3 H) 0,92 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,32 - 1,41 (m, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 1,55 - 1,77 (m, 3 H) 1,84 - 2,04 (m, 2 H) 2,99 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 3,96 (dd, J=8,72, 5,43 Hz, 1 H)

4,21 (dt, J=13,89, 6,95 Hz, 1 H) 5,02 (br, s, 1 H) 5,93 (br, s, 1 H).

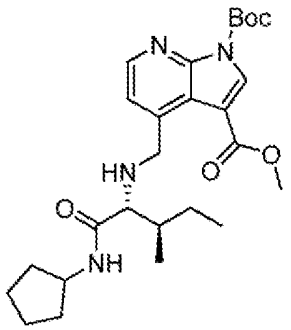
ETAPA B: (2*R*,3*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilpentanamida

Um mistura de (2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilcarbamato de *terc*-butil e 50% TFA/DCM (10 mL) foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi concentrada e isolada como um óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de flash (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre,0,34 g, 90%). Produto puro por TLC (visualizado por coloração de ninidrina).

EXEMPLO 23: (2*R*,3*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida

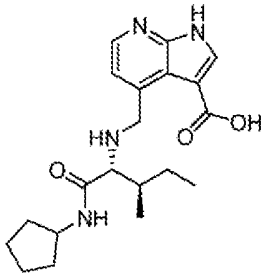


ETAPA A: 1-*terc*-butil-3-metil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol) e (2*R*,3*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-metilpentanamida (48,9 mg, 0,246 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mistura foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (75 mg, 0,246 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h e foi posteriormente concentrada para originar o composto do título como um intermediário bruto. [M+H] calc'd para $C_{26}H_{38}N_4O_5$, 487; foi, 487,7.

ETAPA B: ácido 4-(((2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



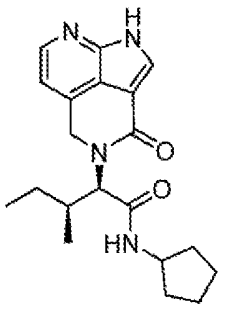
A 1-*terc*-butil-3-metil-4-(((2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi adicionado MeOH (1 mL) e NaOH aquoso (12N, 2 mL). A mistura de reação foi

agitada a 53°C durante 16 h e depois purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{20}H_{28}N_4O_3$, 373; foi, 373,7.

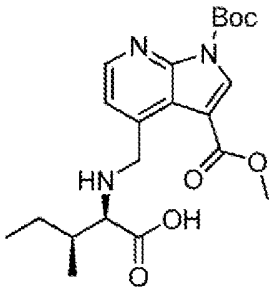
ETAPA C: (2*R*,3*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido 4-(((2*R*,3*R*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (112 mg, 0,296 mmol) e 4-metilmorfolina (37,4 mg, 0,370 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (32 mg, 37% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,61 - 0,72 (m, 2 H) 0,90 - 1,06 (m, 5 H) 1,37 - 1,66 (m, 7 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,77 - 1,99 (m, 4 H) 3,98 - 4,22 (m, 1 H) 4,85 - 4,97 (m, 2 H) 5,21 (d, J=9,35 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{26}N_4O_2$, 355; foi, 355,5.

EXEMPLO 24: (2*R*,3*S*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida

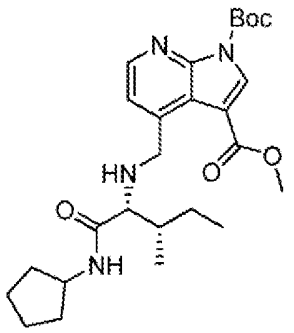


ETAPA A: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3-metilpentanóico



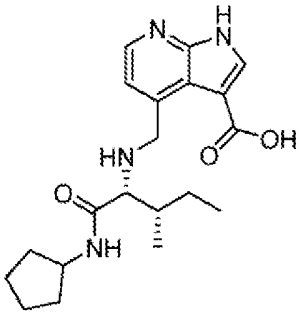
A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol), ácido (2*R*,3*S*)-2-amino-3-metilpentanóico (43,1 mg, 0,329 mmol), e DCM (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min, e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50 mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura concentrada para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{21}H_{29}N_3O_6$, 420; foi, 420,6.

ETAPA B: 1-*terc*-butil-3-metil-4-(((2*R*,3*S*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido (2*R*,3*S*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3-metilpentanóico foi adicionado THF (2 mL), seguido de HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{26}H_{38}N_4O_5$, 487; foi, 487,7.

ETAPA C: ácido 4-(((2*R*,3*S*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

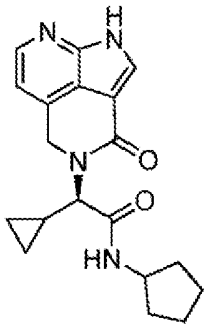


1-*terc*-butil-3-metil-4-(((2*R*,3*S*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{20}H_{28}N_4O_3$, 373; foi, 373,7.

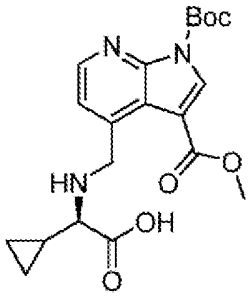
ETAPA D: (2*R*,3*S*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido 4-(((2*R*,3*S*)-1-(ciclopentilamino)-3-metil-1-oxopentano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (6 mg, 10% do material de partida da Etapa A). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (d, J=6,35 Hz, 3 H) 0,95 - 1,06 (m, 3 H) 1,15 - 1,26 (m, 1 H) 1,35 - 1,45 (m, 1 H) 1,45 - 1,63 (m, 4 H) 1,70 (br, s, 1 H) 1,81 - 2,02 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 1 H) 2,28 (br, s, 1 H) 3,34 (s, 1 H) 4,02 - 4,16 (m, 1 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 5,40 - 5,56 (m, 1 H) 7,29 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,34 (d, J=5,37 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{26}N_4O_2$, 355; foi, 355,5.

EXEMPLO 25: (*R*)-N-ciclopentil-2-ciclopropil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida



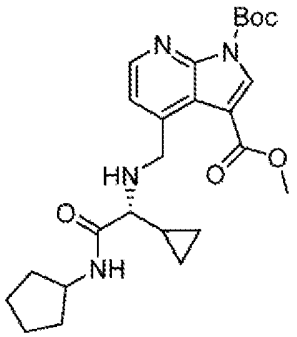
ETAPA A: ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-2-ciclopropilacético



A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol), ácido (*R*)-2-amino-2-ciclopropilacético (37,8 mg, 0,329 mmol), e DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min, e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura foi concentrada para originar o composto do título, que foi usado na

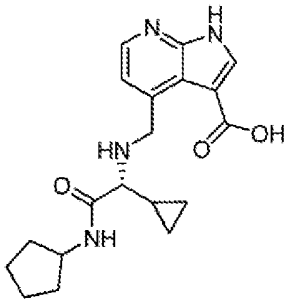
próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{20}H_{25}N_3O_6$, 404; foi, 404,3.

ETAPA B: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((2-(ciclopentilamino)-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-2-ciclopropilacético foi adicionado THF (2 mL), seguido de HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{25}H_{34}N_4O_5$, 471; foi, 471,5.

ETAPA C: ácido (*R*)-4-((2-(ciclopentilamino)-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

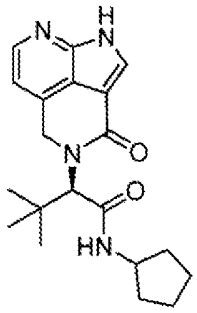


(*R*)-1-*tert*-butil-3-metil-4-((2-(ciclopentilamino)-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_3$, 357; foi, 357,5.

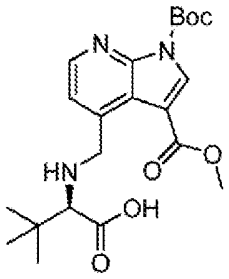
ETAPA D: (*R*)-N-ciclopentil-2-ciclopropil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((2-(ciclopentilamino)-1-ciclopropil-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LCMS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (4,4 mg, 8% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,38 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 0,73 (t, J=4,90 Hz, 1 H) 0,82 (br, s, 1 H) 1,45 - 1,57 (m, 2 H) 1,60 (s, 2 H) 1,73 (br, s, 2 H) 1,83 - 1,98 (m, 2 H) 3,09 - 3,22 (m, 1 H) 3,68 - 3,77 (m, 1 H) 4,13 (d, J=5,86 Hz, 1 H) 5,48 - 5,58 (m, 2 H) 7,29 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,35 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{22}N_4O_2$, 339; foi, 339,5.

EXEMPLO 26: (*R*)-N-ciclopentil-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



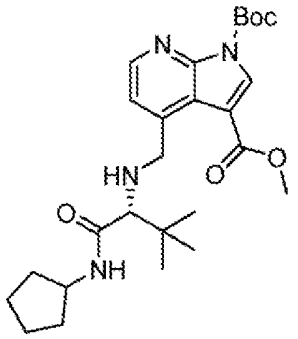
ETAPA A: ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3,3-dimetilbutanóico



A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol), ácido (*R*)-2-amino-3,3-dimetolbutanóico (43,1 mg, 0,329 mmol) e DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50 mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura foi concentrada para originar o composto do título, que foi usado na

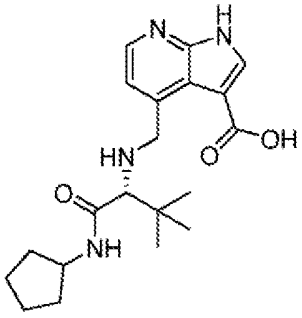
próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{21}H_{29}N_3O_6$, 420; foi, 420,3.

ETAPA B: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3,3-dimetilbutanóico foi adicionado THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{26}H_{38}N_4O_5$, 487; foi, 487,6.

ETAPA C: ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

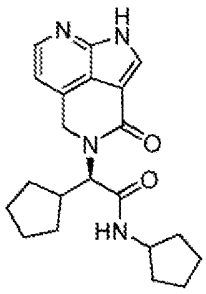


R)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e foi re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{20}H_{28}N_4O_3$, 373; foi, 373,6.

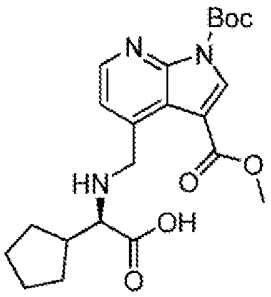
ETAPA D: (*R*)-N-ciclopentil-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol), e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (9,2 mg, 15,8% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,16 (s, 9 H) 1,36 - 1,65 (m, 4 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,78 - 2,05 (m, 2 H) 4,11 (t, J=6,82 Hz, 1 H) 5,30 - 5,51 (m, 2 H) 5,51 - 5,69 (m, 1 H) 7,13 - 7,31 (m, 1 H) 7,25 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,32 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{26}N_4O_2$, 355; foi, 355,6.

EXEMPLO 27: (*R*)-N,2-diciclopentil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida

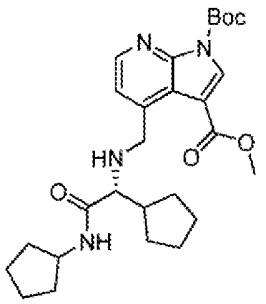


ETAPA A: ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-2-ciclopentilacético



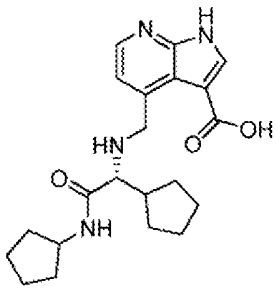
A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol), ácido (*R*)-2-amino-2-ciclopentilacético (47,1 mg, 0,329 mmol) e DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50 mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura foi concentrada para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{22}H_{29}N_3O_6$, 432; foi, 432,4.

ETAPA B: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-ciclopentil-2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-2-ciclopentilacético foi adicionado THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{27}H_{38}N_4O_5$, 499; foi, 499,6.

ETAPA C: ácido (*R*)-4-((1-ciclopentil-2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



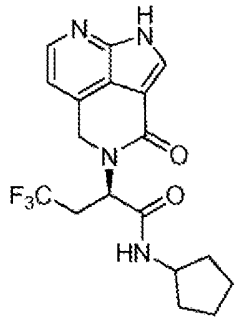
(*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-ciclopentil-2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-

b]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{21}H_{28}N_4O_3$, 384; foi, 384,6.

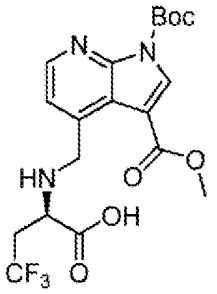
ETAPA D: (*R*)-N,2-diciclopentil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((1-ciclopentil-2-(ciclopentilamino)-2-oxoetilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol), e o produto resultante foi purificado através de LCMS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (11 mg, 18,7% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,34 (m, 1 H) 1,34 - 1,45 (m, 2 H) 1,54 - 1,78 (m, 10 H) 1,78 - 2,00 (m, 3 H) 2,65 - 2,84 (m, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 1 H) 5,08 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 5,21 (s, 1 H) 5,47 (s, 1 H) 7,12 - 7,36 (m, 1 H) 7,24 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,32 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{21}H_{26}N_4O_2$, 367; foi, 367,6.

EXEMPLO 28: (*R*)-N-ciclopentil-4,4,4-trifluoro-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

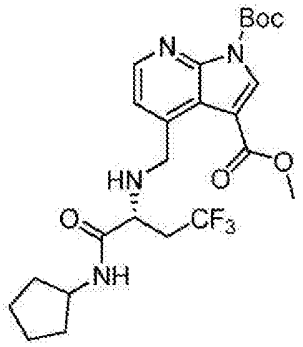


ETAPA A: ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-4,4,4-trifluorobutanóico



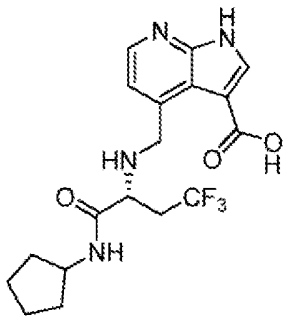
A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol), ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanóico (51,6 mg, 0,329 mmol) e DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada durante 30 min e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50 mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura foi concentrada para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{19}H_{22}F_3N_3O_6$, 446; foi, 446,5.

ETAPA B: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido (*R*)-2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-4,4,4-trifluorobutanóico foi adicionado THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão resultante foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{24}H_{31}F_3N_4O_5$, 513; foi, 513,6.

ETAPA C: ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



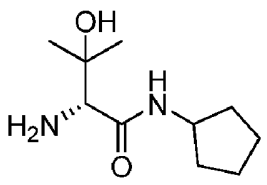
(*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante

16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{18}H_{21}F_3N_4O_3$, 399; foi, 399,6.

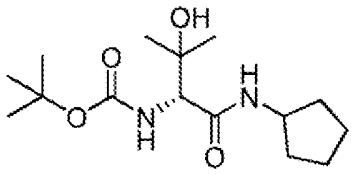
ETAPA D: (*R*)-N-ciclopentil-4,4,4-trifluoro-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (4,5 mg, 7,2% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,32 - 1,62 (m, 4 H) 1,62 - 1,78 (m, 2 H) 1,82 - 2,05 (m, 2 H) 2,87 - 3,07 (m, 1 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 5,13 (d, J=19,20 Hz, 1 H) 5,26 (d, J=18,95 Hz, 1 H) 5,41 (dd, J=8,08, 5,31 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,05 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$, 381; foi, 381,5.

PREPARAÇÃO I: (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metilbutanamida



ETAPA A: 1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de(*R*)-*terc*-butilo

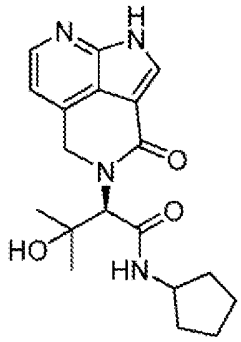


A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanóico (0,5 g, 2,144 mmol), HATU (0,978 g, 2,57 mmol) e ciclopentanamina (0,423 mL, 4,29 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado Et_3N (0,598 mL, 4,29 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$, concentrados e purificados por cromatografia em coluna de sílica (Me-OH/DCM, 0-10%) para originar o composto do título (0,6 g, 93%).

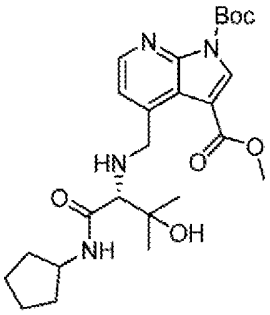
ETAPA B: (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metilbutanamida

Uma mistura de 1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo e 50% TFA/DCM (10 mL) foi agitada durante 1 h. O produto resultante foi concentrado e isolado como óleo claro-transparente, sal de TFA. Purificação por cromatografia em coluna de flash (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um sólido branco (base livre, 0,37 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3 H) 1,23 (s, 3 H) 1,40 (s, 2 H) 1,44 - 1,69 (m, 4 H) 1,73 - 2,01 (m, 2 H) 3,48 (s, 1 H) 3,89 - 4,16 (m, 1 H) 5,33 (s, 1 H) 7,87 - 7,89 (m, 2 H) 8,33 (d, J=7,33 Hz, 1 H).

EXEMPLO 29: (*R*)-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

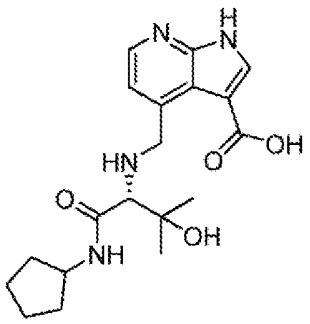


ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol) e (*R*)-2-amino-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metilbutanamida (49,4 mg, 0,246 mmol) em DCE (2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (75 mg, 0,246 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Após a reação, a mistura foi concentrada e para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{25}H_{36}N_4O_6$, 489; foi, 489,3.

ETAPA B: ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



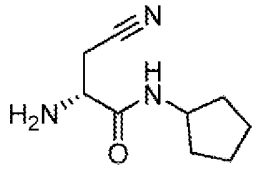
A (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato foi adicionado MeOH (1 mL) e NaOH aquoso (12N, 2 mL). A mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{19}H_{26}N_4O_4$, 375; foi, 374,5.

ETAPA C: (*R*)-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida

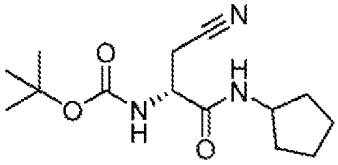
De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido (*R*)-4-((1-(ciclopentilamino)-3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (112 mg, 0,296 mmol) e 4-metilmorfolina (37,4 mg, 0,370 mmol) e o produto resultante foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do

título como um óleo amarelo (6,5 mg, 7,4% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,20 (s, 3 H) 1,37 - 1,41 (m, 3 H) 1,41 - 1,79 (m, 5 H) 1,85 - 2,00 (m, 3 H) 4,19 (s, 1 H) 5,14 - 5,26 (m, 1 H) 5,35 (s, 1 H) 5,64 - 5,77 (m, 1 H) 7,22 (d, J=5,37 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,31 (d, J=5,37 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_3$, 357; foi, 357,5.

PREPARAÇÃO J: (*R*)-2-amino-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida



ETAPA A: 3-ciano-1-(ciclopentilamino)-1-oxopropano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo



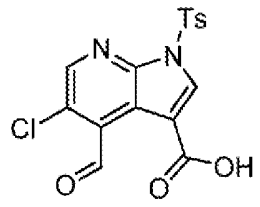
A uma mistura de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanóico (0,5 g, 2,334 mmol), HATU (0,986 g, 2,59 mmol) e ciclopentanamina (0,461 mL, 4,67 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado Et_3N (0,651 mL, 4,67 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 5 h e depois lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) originou o composto do título (0,61 g, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,50 (s, 9 H) 1,57 - 1,73 (m, 4 H) 1,79

- 1,87 (m, 3 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,05 - 2,19 (m, 3 H) 2,76 - 2,95 (m, 1 H) 3,87 (t, J=7,07 Hz, 1 H).

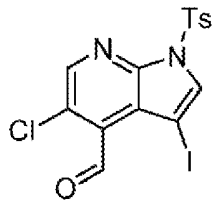
ETAPA B: (*R*)-2-amino-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida

Uma mistura de 3-ciano-1-(ciclopentilamino)-1-oxopropano-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo e 50% TFA/DCM (10 mL) foi agitado durante 1 h. Após a reação, a mistura foi concentrada para originar o composto do título como um óleo claro-transparente (sal de TFA, 0,265 g, 41%). O produto era puro por TLC (visualizada por coloração de ninidrina).

PREPARAÇÃO K: ácido 5-cloro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



ETAPA A: 5-cloro-3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído



A uma solução de 5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (5,0 g, 27,7 mmol) em EtOH (100 mL) foi adicionado iodo (8,43 g, 33,2 mmol), iodeto de sódio (4,98 g, 33,2 mmol), e NaOH aquoso (1N, 35 mL, 35 mmol). Após agitação durante 4 horas a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água (200 mL). Um precipitado

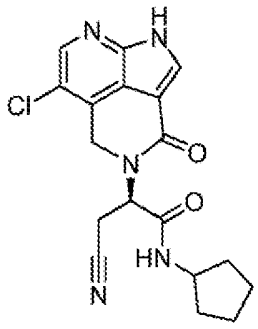
cor-de-laranja foi coletado por filtração e seco a vácuo. O sólido foi dissolvido em DMF (60 mL) e hidreto de sódio (60%, 1,33 g, 33,2 mmol) foi lentamente adicionado. A solução vermelha escura foi agitada durante 30 min a temperatura ambiente. Cloreto de tosil (5,81 g, 30,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi diluída com EtOAc e a reação foi interrompida com água. Os produtos orgânicos foram separados, lavados com $NaHSO_3$ aquoso (0,1 N) e salmoura, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna sílica gel (3:1:1 hexano/DCM/EtOAc) deu o composto do título como um sólido amarelo (8,96 g, 70%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,15 (s, 3H), 8,24 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,81 (d, J=8,5 Hz, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{10}ClIN_2O_3S$, 461, 463; foi, 461, 463.

ETAPA B: ácido 5-cloro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

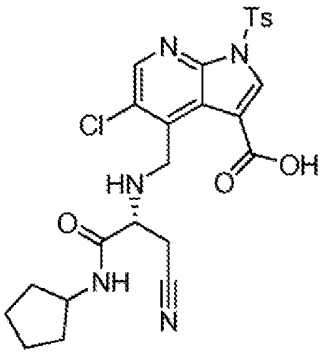
Cloreto de lítio (1,05 g, 24,7 mmol) e monohidrato de formiato de lítio (1,73 g, 24,7 mmol) foram combinados num tubo seco selável em atmosfera de nitrogénio. DMF (20 mL), 5-cloro-3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (3,8 g, 8,25 mmol), anidrido acético (1,56 mL, 16,5 mmol) e acetato de paládio (185 mg, 0,83 mmol) foram adicionados. DIPEA (2,87 mL) foi adicionado, e o tubo de reação foi selado e aquecido a 52°C durante 3 h. A mistura de reação foi colocada em MeOH/DCM (20%) e filtrada para remover o material insolúvel de carbono negro. A solução amarela foi concentrada a vácuo, dissolvida em MeOH/DCM (10%) e lavada com HCl aquoso (0,1N). A camada aquosa foi extraída com MeOH/DCM (10%, 2x). Os produtos orgânicos

foram combinados, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (10-15% MeOH/DCM) deu o composto do título como um sólido castanho claro (2,34 g, 75%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 3,15 (s, 3H), 8,24 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,81 (d, J=8,5 Hz, 2H), 9,17 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 11,81 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{11}ClN_2O_2S$, 379, 381; foi, 379, 381.

EXEMPLO 30: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida



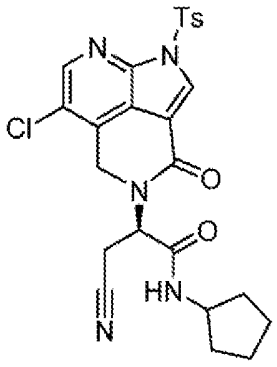
ETAPA A: ácido (*R*)-5-cloro-4-((3-ciano-1-(ciclopentilamino)-1-oxopropano-2-ilamino)metil)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (26,5 mg, 0,125 mmol) e (*R*)-2-amino-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida

(22,70 mg, 0,125 mmol) em DCM (1 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. Uma solução de ácido 5-cloro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (30 mg, 0,063 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 20 min e depois concentrada para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{26}H_{28}ClN_5O_5S$, 544; foi, 544,2.

ETAPA B: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida

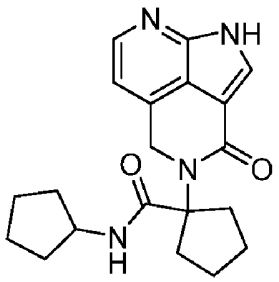


Uma mistura de ácido (*R*)-5-cloro-4-((3-ciano-1-(ciclopentilamino)-1-oxopropano-2-ilamino)metil)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico, THF (5 mL), HATU (28,6 mg, 0,075 mmol) e 4-metilmorfolina (19,01 mg, 0,188 mmol) foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-90%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{25}H_{24}ClN_5O_4S$, 526; foi, 526,2.

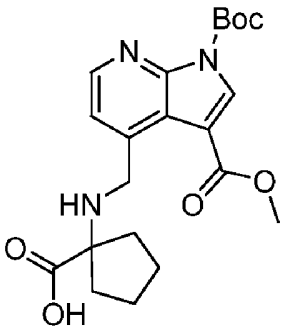
ETAPA C: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida

A uma solução de (*R*)-2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida em MeOH (2 mL) foi adicionado NaOH aquoso (1N, 0,5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 20 min e o produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (0,5 mg, 2,1% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,37 - 1,72 (m, 4 H) 1,83 - 1,95 (m, 4 H) 3,22 - 3,26 (m, 2 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,14 - 5,17 (m, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{18}ClN_5O_2$, 372; foi, 372,4.

EXEMPLO 31: N-ciclopentil-1-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)ciclopentanecarboxamida

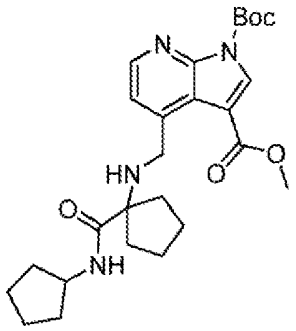


ETAPA A: ácido 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)ciclopentanecarboxílico



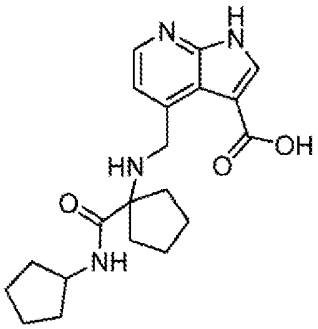
A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (104 mg, 0,493 mmol) e ácido 1-aminociclopentanecarboxílico (42,4 mg, 0,329 mmol) em DCM (2 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e de seguida foi adicionado 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (50 mg, 0,164 mmol) em DCM (2 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h e depois interrompida com MeOH (3 gotas). A mistura foi concentrada para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{21}H_{27}N_3O_6$, 418; foi, 418,3.

ETAPA B: 1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilcarbamoil)ciclopentilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



A ácido 1-((1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)ciclopentanecarboxílico foi adicionado THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol), ciclopentanamina (70,0 mg, 0,822 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol). A suspensão foi agitada a 43°C durante 36 h para originar o composto do título, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. [M+H] calc'd para $C_{26}H_{36}N_4O_5$, 485; foi, 485,4.

ETAPA C: ácido 4-((1-(ciclopentilcarbamoil)ciclopentilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



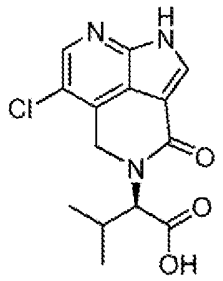
1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-(ciclopentilcarbamoil)ciclopentilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato bruto foi concentrado e re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger ($AcCN/H_2O$, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{20}H_{26}N_4O_3$, 371; foi, 371,6.

ETAPA D: N-ciclopentil-1-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)ciclopentanecarboxamida

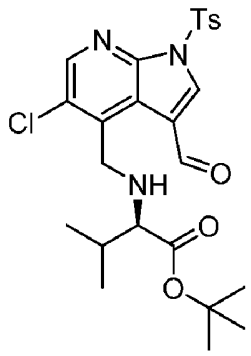
De uma forma semelhante à Etapa C do Exemplo 19, ácido 4-((1-(ciclopentilcarbamoil)ciclopentilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (94 mg, 0,246 mmol) e 4-metilmorfolina (83 mg, 0,822 mmol) e o produto foi purificado através de LC-MS preparativa mass trigger ($AcCN/H_2O$, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um

óleo amarelo (2,7 mg, 4,8% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 1,52 (d, J=4,88 Hz, 1 H) 1,61 (br, s, 1 H) 1,79 (br, s, 2 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 1,96 - 2,02 (m, 1 H) 2,06 - 2,23 (m, 4 H) 2,50 (d, J=13,18 Hz, 1 H) 2,98 (br, s, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,38 - 3,42 (m, 1 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 5,29 (s, 1 H) 7,20 (br, s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,31 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{24}N_4O_2$, 353; foi, 353,5.

PREPARAÇÃO L: ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico



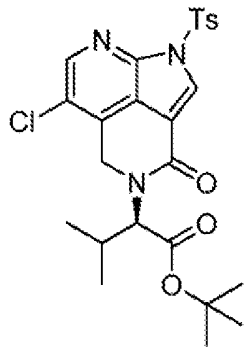
ETAPA A: 2-((5-cloro-3-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo



Triacetoxiborohidreto de sódio (517 mg, 2,44 mmol) e éster D-valina-*terc*-butílico, sal de HCl (512 mg, 2,44 mmol)

foram combinados em DCM (15 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 20 min e foi arrefecida para 0°C. Ácido 5-cloro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (660 mg, 1,74 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 0°C durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo para dar o composto do título como uma espuma amarela, que foi usada na próxima etapa sem purificação adicional.

ETAPA B: 2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo



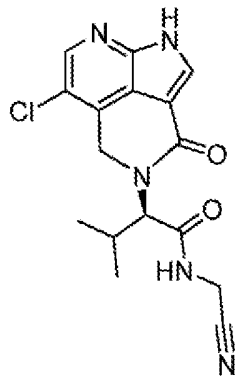
2-((5-cloro-3-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo foi re-dissolvido em THF (40 mL). HATU (994 mg, 2,61 mmol) e N-metilmorfolina (291 mL, 2,61 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 50°C durante 2 h. HATU adicional (mg 497, 1,30 mmol) e N-metilmorfolina (85 mL, 1,30 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante 2 h adicionais a 50°C. A mistura de reação foi posteriormente arrefecida, diluída com EtOAc e lavada com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (1:2:2 EtOAc/Hexanos/DCM) deu o

composto do título como um sólido amarelo (660 mg, 73% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,80 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 4,77-5,04 (m, 3H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,47 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{25}H_{28}ClN_3O_5S$, 518, 520; foi, 518, 520.

ETAPA C: ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico

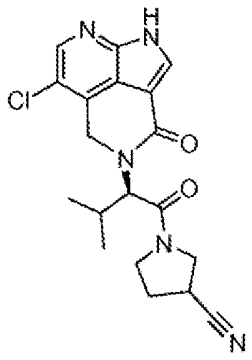
Uma mistura de 2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo (650 mg, 1,25 mmol), EtOH (4 mL), e NaOH aquoso (1N, 2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 40 min. A mistura foi posteriormente diluída com DCM e lavada com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (5% MeOH/DCM) deu um óleo amarelo (425 mg), que foi dissolvido em 50% TFA/DCM. A solução foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h, concentrada e seca a vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo (360 mg, 93%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J=7,0 Hz, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 4,80-5,08 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 8,19 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{14}H_{14}ClN_3O_3$, 308, 310; foi, 308, 310.

EXEMPLO 32: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(cianometil)-3-metilbutanamida



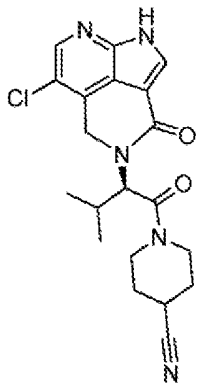
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), 2-aminoacetonitrilo (3,64 mg, 0,065 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (3,8 mg, 33,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,85 - 0,97 (m, 3 H) 1,02 (d, J=6,57 Hz, 1 H) 1,07 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 2,53 (dt, J=11,18, 6,54 Hz, 1 H) 3,52 - 3,86 (m, 2 H) 4,89 - 5,04 (m, 1 H) 5,07 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 5,51 (d, J=10,86 Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 8,13 - 8,34 (m, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$, 346; foi, 346,4.

EXEMPLO 33: 1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-3-carbonitrilo



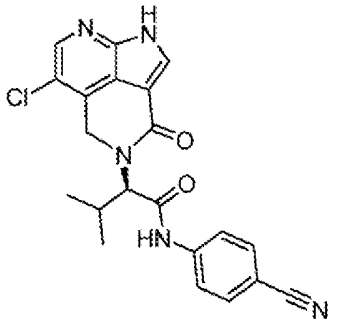
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), pirrolidina-3-carbonitrilo (3,12 mg, 0,032 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (1,3 mg, 10,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (s, 3 H) 1,00 - 1,12 (m, 3 H) 2,27 - 2,35 (m, 1 H) 2,56 (d, J=6,57 Hz, 1 H) 3,40 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 3,51 - 3,68 (m, 1 H) 3,74 (d, J=6,57 Hz, 1 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 3,96 - 4,03 (m, 1 H) 4,88 - 5,00 (m, 2 H) 5,03 - 5,23 (m, 1 H) 5,39 - 5,48 (m, 1 H) 7,87 (d, J=12,63 Hz, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$, 386; foi, 386,4.

EXEMPLO 34: (*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)piperidina-4-carbonitrilo



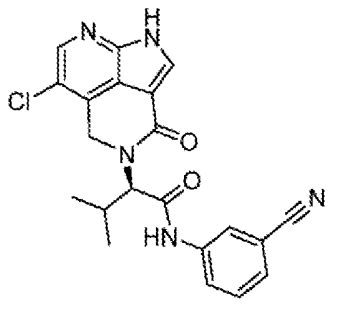
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), piperidina-4-carbonitrilo (3,58 mg, 0,032 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa mass trigger (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (3,3 mg, 25,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,84 - 0,93 (m, 3 H) 0,96 - 1,08 (m, 3 H) 1,42 - 1,60 (m, 1 H) 1,72 - 1,82 (m, 2 H) 1,82 - 2,00 (m, 1 H) 2,49 - 2,66 (m, 1 H) 2,92 - 3,07 (m, 1 H) 3,49 - 3,73 (m, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 1 H) 4,00 - 4,11 (m, 1 H) 4,90 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 1 H) 5,53 (dd, J=10,86, 3,54 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 8,15 - 8,30 (m, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{22}ClN_5O_2$, 400; foi, 400,4.

EXEMPLO 35: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(4-cianofenil)-3-metilbutanamida



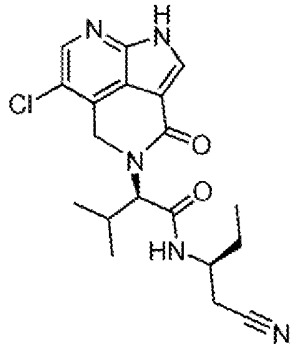
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), 4-aminobenzonitrilo (7,68 mg, 0,065 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (2 mg, 15,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,90 - 1,03 (m, 3 H) 1,07 - 1,15 (m, 3 H) 2,59 (dt, J=11,24, 6,63 Hz, 1 H) 5,01 (d, J=19,45 Hz, 1 H) 5,21 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 5,42 (d, J=19,45 Hz, 1 H) 7,64 - 7,66 (m, 1 H) 7,66 - 7,68 (m, 1 H) 7,80 - 7,82 (m, 1 H) 7,82 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$, 408; foi, 408,4.

EXEMPLO 36: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(3-cianofenil)-3-metilbutanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), 3-aminobenzonitrilo (7,68 mg, 0,065 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (1,8 mg, 13,58%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (d, J=6,60 Hz, 3 H) 1,12 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 2,60 (s, 1 H) 5,02 (d, J=19,71 Hz, 1 H) 5,20 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 5,43 (d, J=19,71 Hz, 1 H) 7,43 (dt, J=7,77, 1,42 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,08 (t, J=1,64 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{21}H_{18}ClN_5O_2$, 408; foi, 408,4.

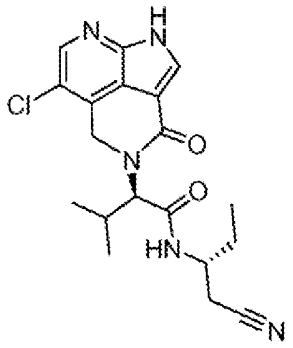
EXEMPLO 37: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((*S*)-1-cianobutano-2-il)-3-metilbutanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), (*S*)-3-aminopentanenitrilo (3,19 mg, 0,032 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram

adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC- preparativa *mass trigger* MS (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (3,1 mg, 24,6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 0,97 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,07 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,51 - 1,69 (m, 2 H) 2,44 - 2,58 (m, 2 H) 2,58 - 2,72 (m, 1 H) 4,07 (br, s, 1 H) 4,86 - 4,97 (m, 1 H) 5,08 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=19,71 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{22}ClN_5O_2$, 388; foi, 388,4.

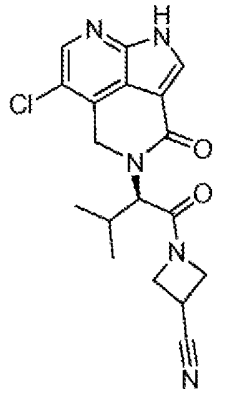
EXEMPLO 38: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((*R*)-1-cianobutano-2-il)-3-metilbutanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), (*R*)-3-aminopentanonitrilo (3,19 mg, 0,032 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (2,9 mg, 23,01%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,82 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 0,89 - 0,99 (m, 3 H) 1,11 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,44 -1,68 (m, 2 H) 2,41 - 2,56 (m, 1 H) 2,63 (dd, J=16,93, 7,33 Hz, 1 H) 2,76 (dd, J=16,93, 5,05 Hz, 1 H) 3,99 (d, J=10,61 Hz, 1 H) 4,95 (d, J=19,96 Hz, 1 H) 5,05 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 5,35 (d, J=19,71 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{22}ClN_5O_2$, 388; foi, 388,4.

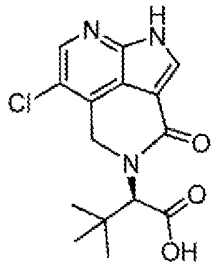
EXEMPLO 39: (*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo



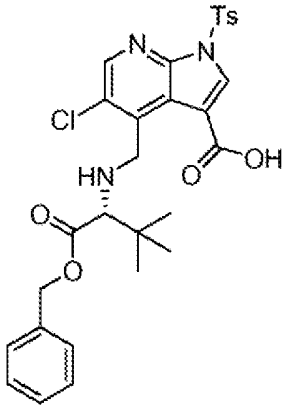
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol). THF (0,5 mL), azetidina-3-carbonitrilo (2,7 mg, 0,032 mmol), 4-metilmorfolina (4,93 mg, 0,049 mmol) e HATU (14,83 mg, 0,039 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 5-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um semi-sólido (3,7 mg, 30,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (t, J=6,32 Hz, 3 H) 1,07 (dd, J=18,19, 6,32 Hz, 3 H) 2,44 - 2,59 (m, 1 H) 3,47 - 3,79 (m, 1 H) 4,15 - 4,40 (m, 2 H)

4,57 (dt, J=9,73, 4,99 Hz, 1 H) 4,63 - 4,78 (m, 1 H) 4,84 (d, J=19,71 Hz, 1 H) 5,06 - 5,30 (m, 2 H) 7,82 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{18}ClN_5O_2$, 372; foi, 372,4.

PREPARAÇÃO M: ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanóico



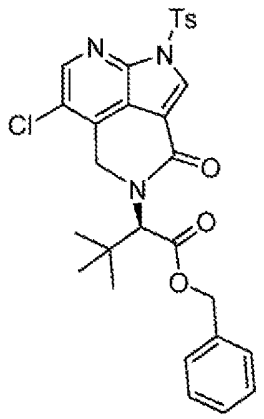
ETAPA A: ácido (*R*)-4-((1-(benziloxi)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



A um balão de fundo redondo de 10 mL foi adicionado triacetoxiborohidreto de sódio (86 mg, 0,407 mmol), 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo (130 mg, 0,407 mmol) e DCM (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos e depois arrefecida para 0° C. Ácido 5-cloro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-

carboxílico (130 mg, 0,271 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 20 min para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{29}H_{30}ClN_3O_6S$, 584; foi, 584,0.

ETAPA B: 2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo



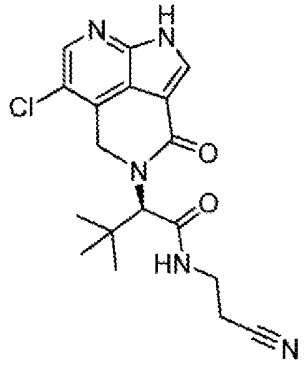
Ácido (*R*)-4-((1-(benziloxi)-3,3-dimetil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-5-cloro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico bruto foi aquecido em HATU (124 mg, 0,326 mmol) e 4-metilmorfolina (82 mg, 0,814 mmol) em refluxo durante 3 h. A mistura de reação foi posteriormente concentrada e seca a vácuo para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{29}H_{28}ClN_3O_5S$, 566; foi, 566,0.

ETAPA C: ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanóico

2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo bruto foi dissolvido em MeOH/THF (50%, 5 mL). NaOH aquoso (1N, 2 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a 50°C

durante 16 h e foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (34 mg, 38,9% do material de partida da Etapa A). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,32 (m, 9 H) 4,92 (br, s, 1 H) 5,18 (d, J=18,95 Hz, 1 H) 5,33 (d, J=18,95 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{16}ClN_3O_3$, 322; foi, 322,5.

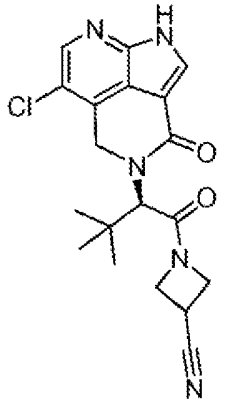
EXEMPLO 40: (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(2-cianoetil)-3,3-dimetilbutanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanóico (5 mg, 0,016 mmol). DMF (0,5 mL), 3-aminopropanonitrilo (1,089 mg, 0,016 mmol), HOBt (3,57 mg, 0,023 mmol), EDC (4,47 mg, 0,023 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (1,898 mg, 0,016 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (3,2 mg, 55,1%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,19 (s, 9 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 2 H) 4,89 (br, s, 1 H) 5,29 (d,

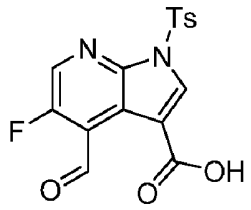
J=19,04 Hz, 1 H) 5,41 (d, J=19,00 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,55 (d, J=4,88 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{20}ClN_5O_2$, 374; foi, 374,5.

EXEMPLO 41: (*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo

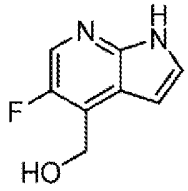


A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanóico (25 mg, 0,078 mmol) em atmosfera de nitrogénio. THF (0,5 mL), cloridrato de azetidina-3-carbonitrilo (18,45 mg, 0,155 mmol), HATU e 4-metilmorfolina (11,79 mg, 0,117 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 1 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 15-40%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um semi-sólido amarelo (4,1 mg, 13,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (s, 9 H) 3,50 - 3,78 (m, 1 H) 4,17 (br, s, 1 H) 4,25 - 4,37 (m, 1 H) 4,41 - 4,69 (m, 2 H) 5,17 - 5,30 (m, 2 H) 5,44 (s, 1 H) 7,87 (br, s, 1 H) 8,25 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$, 386; foi, 386,4.

PREPARAÇÃO N: ácido 5-fluoro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

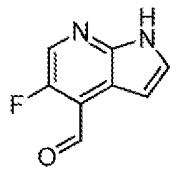


ETAPA A: (5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metanol



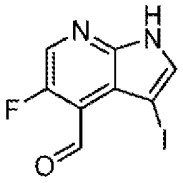
A um balão de fundo redondo de 200 mL seco no forno equipado para agitação foi adicionado 5-fluoro-1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridina-4-carboxilato de metilo (2,4 g, 12,36 mmol) em atmosfera de nitrogénio. THF (100 mL) foi adicionado e a solução incolor foi arrefecida para 0°C. Hidreto de alumínio e lítio (27,2 mL, 27,2 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada a 0°C durante 3 h. A reação foi interrompida com EtOAc (100 mL); salmoura (100 mL) foi adicionada, e a fase aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. Os produtos orgânicos foram secos sobre Na2SO_4 e concentrados para originar o composto do título como um pó fino amarelo (2,01 g, 98%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,96 (d, J=1,26 Hz, 2 H) 6,72 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=2,78 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_8H_7FN_2O$, 167; foi, 167,5.

ETAPA B: 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído



A um balão de fundo redondo de 250 mL equipado com uma barra de agitação foi adicionado (5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metanol (2,01 g, 12,10 mmol) em THF (100 mL) em atmosfera de nitrogénio. Dióxido de manganês (10,52 g, 121 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60°C durante 2 h. Os produtos orgânicos foram filtrados através de uma placa de Celite, lavados com EtOAc (100 mL) e concentrados. O sólido resultante foi triturado com EtOAc (50 mL) e filtrado para dar o composto do título como uma luz amarela sólida (1,3 g, 65,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,59 (s, 1 H) 5,34 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 5,86 - 6,08 (m, 1 H) 6,58 (d, J=3,28 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_8H_5FN_2O$, 165; foi, 165,5.

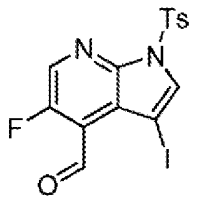
ETAPA C: 5-fluoro-3-iodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído



A uma solução de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (2,45 g, 14,93 mmol) em EtOH (20 mL) foi adicionado iodo (4,55 g, 17,91 mmol), iodeto de sódio (2,68 g, 17,91 mmol) e NaOH aquoso (1N, 15 mL). A mistura de reação foi agitada durante 4 h a 25°C e diluída com $NaHSO_3$ aquoso (0,1N). Um precipitado laranja foi coletado por filtração e seco a vácuo para originar o composto do título

como um sólido amarelo (6,54 g, 82%). [M+H] calc'd para $C_8H_4FIN_2O$, 291; foi, 291,5.

ETAPA D: 5-fluoro-3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído



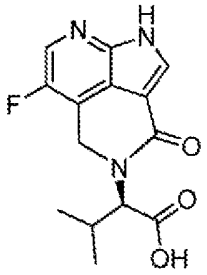
A uma solução de 5-fluoro-3-iodo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído em DMF (12 mL) foi adicionado NaOH (0,716 g, 17,91 mmol). A solução vermelha escura foi agitada durante 30 min e de seguida cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonil (3,13 g, 16,42 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 2 h, posteriormente diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. Os extratos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (DCM, 100%) originou o composto do título como sólido amarelo claro (3,65 g, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,36 (s, 3 H) 7,45 (m, J=8,08 Hz, 2 H) 8,02 (m, J=8,34 Hz, 2 H) 8,42 (s, 1 H) 8,59 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 11,13 (s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{10}FIN_2O_3S$, 445; foi, 445,1.

ETAPA E: ácido 5-fluoro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

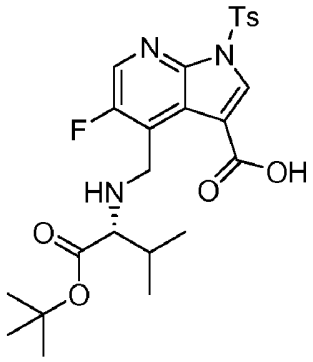
Cloreto de lítio (0,472 g, 11,14 mmol) e formiato de lítio (0,579 g, 11,14 mmol) foram combinados num tubo selável seco. DMF (10 mL), 5-fluoro-3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (1,650 g, 3,71 mmol), anidrido

acético (0,702 mL, 7,43 mmol) e diacetoxypalladium (0,083 g, 0,371 mmol) foram adicionados. N-etil-N-isopropilpropano-2-amina (1,294 mL, 7,43 mmol) foi adicionada e a mistura foi selada e aquecida a 56°C durante 3 h. A mistura de reação foi colocada em MeOH/DCM (20%) e filtrada. A solução amarela foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em MeOH/DCM (10%) e lavado com HCl aquoso (0,1N). A fase aquosa foi extraída mais duas vezes. Os produtos orgânicos foram combinados, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados num óleo cor-de-laranja, que foi triturado em éter (300 mL). O precipitado foi filtrado e seco a vácuo para originar o composto do título como sólido amarelo claro (1,15 g, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37 (s, 3 H) 7,47 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 8,10 (d, J=8,10 Hz, 2 H) 8,54 - 8,65 (m, 2 H) 10,60 (s, 1 H) 13,45 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{10}FIN_2O_3S$, 363; foi, 363,4.

PREPARAÇÃO O: ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico

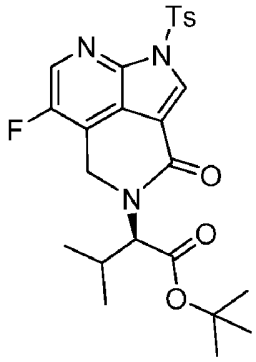


ETAPA A: ácido (*R*)-4-((1-*terc*-butoxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



Uma mistura de triacetoxiborohidreto de sódio (1,143 g, 5,39 mmol), cloridrato de (*R*)-*terc*-butil-2-amino-3-metilbutanoato (1,131 g, 5.39 mmol) e DCM (20 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 10 min. A mistura de reação foi arrefecida para 0°C. 5-fluoro-4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (1,299 g, 3,60 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 0°C durante 20 min para originar o composto do título. [M+H] calc'd para $C_{25}H_{30}FN_3O_6S$, 520; foi, 520,2.

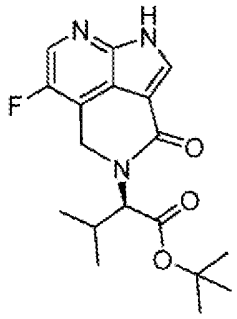
ETAPA B: 2-(6-fluoro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo



Ácido (*R*)-4-((1-*terc*-butoxi-3-metil-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-

3-carboxílico bruto foi aquecido em HATU (2,60 g, 7,19 mmol) e 4-metilmorfolina (1,091g, 10,79mmol) em refluxo durante 3 h. A reação foi incompleta por LC-MS. HATU (1,37 g, mmol, 3,79 mmol) e 4-metilmorfolina (1,091 g, 10,79 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em refluxo durante 16 h. Após a reação, a mistura foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso (sat.) e extraída com DCM. Os produtos orgânicos foram lavados com salmoura, secos sobre Na_2SO_4 e concentrados num óleo castanho. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-20%) originou o composto do título como uma espuma branca. (0,933 g, 51,7%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,02 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,39 (s, 9 H) 2,31 - 2,39 (m, 4 H) 4,77 (d, J=10,61 Hz, 1 H) 5,02 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,08 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 8,44 (d, J=2,78 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{25}H_{28}FN_3O_5S$, 502; foi, 502,3.

ETAPA C: 2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo



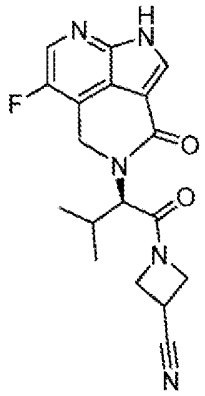
A uma solução agitada de 2-(6-fluoro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo (933 mg, 1,860 mmol) em MeOH (4 mL) foi adicionado NaOH aquoso (1N, 2 mL). A

mistura de reação foi agitada a 25°C durante 40 min. A reação foi separada entre DCM e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-5%) originou o composto do título como um óleo amarelo (0,39 g, 60,4%). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{22}FN_3O_3$, 348; foi, 348,5.

ETAPA D: ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico

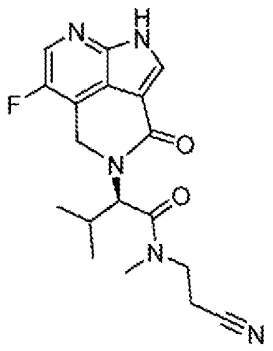
2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoato de (*R*)-*terc*-butilo foi agitado em DCM/TFA (50%, 10 mL) durante 1 h, concentrado e seco a vácuo para originar o composto do título como um sólido bege (0,32 g, 59,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (d, J=6,30 Hz, 3 H) 1,04 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 2,39 (dt, J=10,61, 6,57 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=10,61 Hz, 1 H) 5,04 (d, J=9,60 Hz, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 12,39 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{14}H_{14}FN_3O_3$, 292; foi, 292,5.

EXEMPLO 42: (*R*)-1-(2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo



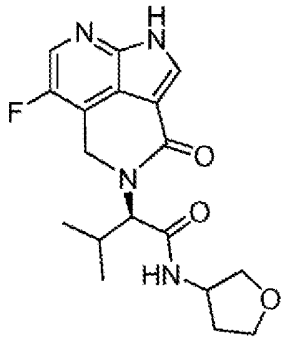
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (60 mg, 0,206 mmol). DMF (0,5 mL), cloridrato de azetidina-3-carbonitrilo (0,309, 36,6 mg), HOBt (47,3 mg, 0,309 mmol), EDC (59,2 mg, 0,309 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (37,7 mg, 0,309 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título como um sal de TFA. O resíduo foi adicionalmente purificado usando cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-10%) que deu o composto do título como um sólido branco (base livre, 25,2 mg, 34,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (dd, J=6,57, 3,79 Hz, 3 H) 0,95 (dd, J=13,01, 6,44 Hz, 3 H) 1,09 (t, J=6,95 Hz, 1 H) 3,53 - 3,86 (m, 1 H) 3,94 - 4,10 (m, 1 H) 4,10 - 4,29 (m, 2 H) 4,29 - 4,48 (m, 1 H) 4,87 (dd, J=18,82, 8,21 Hz, 1 H) 4,96 - 5,14 (m, 2 H) 7,99 (dd, J=5,43, 2,40 Hz, 1 H) 8,25 (t, J=2,78 Hz, 1 H) 12,39 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{18}FN_5O_2$, 356; foi, 356,5.

EXEMPLO 43: ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), 3-(metilamino)propanonitrilo (0,077, 6,5mg), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um óleo amarelo (6,1 mg, 33,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,79 - 0,93 (m, 3 H) 0,97 - 1,06 (m, 3 H) 2,49 - 2,67 (m, 1 H) 2,71 - 2,80 (m, 2 H) 3,00 (s, 1 H) 3,24 (s, 2 H) 3,57 - 4,02 (m, 2 H) 4,99 (s, 1 H) 5,08 - 5,22 (m, 1 H) 5,52 - 5,63 (m, 1 H) 7,80 - 7,96 (m, 1 H) 8,16 (d, J=3,03 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{20}FN_5O_2$, 358; foi, 358,4.

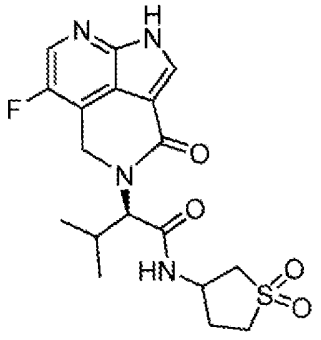
EXEMPLO 44: (2R)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(tetrahidrofurano-3-il)butanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15

mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), tetrahidrofurano-3-amina (0,077, 6,7mg), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* ($AcCN/H_2O$, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (7,3 mg, 39,3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,04 (dd, J=6,57, 2,78 Hz, 3 H) 1,74 -1,95 (m, 1 H) 2,21 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 2,42 - 2,54 (m, 1 H) 3,50 - 3,67 (m, 1 H) 3,69 - 3,97 (m, 3 H) 4,37 (td, J=3,85, 1,89 Hz, 1 H) 4,96 - 5,12 (m, 2 H) 5,36 - 5,52 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,17 (d, J=3,28 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{21}FN_4O_3$, 361; foi, 361,4.

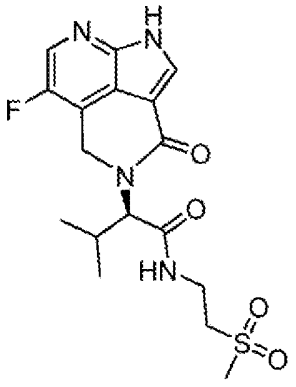
EXEMPLO 45: (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(1,1-dioxidotetrahydrothien-3-il)butanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), 1,1-dioxidotetrahydrothien-3-ilamina (10,4 mg, 0,077), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol),

EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* ($AcCN/H_2O$, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (5,1 mg, 24,3%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (dd, J=6,57, 1,26 Hz, 3 H) 1,05 (dd, J=6,32, 3,79 Hz, 3 H) 2,06 - 2,28 (m, 1 H) 2,40 - 2,59 (m, 2 H) 2,98 (td, J=12,57, 7,45 Hz, 1 H) 3,04 - 3,18 (m, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 1 H) 3,35 - 3,53 (m, 1 H) 4,51 - 4,66 (m, 1 H) 4,95 - 5,12 (m, 2 H) 5,40 (dd, J=19,20, 13,39 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 8,17 (dd, J=3,28, 1,52 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{21}FN_4O_4S$, 409; foi, 409,3.

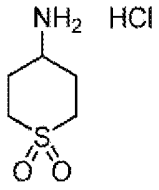
EXEMPLO 46: (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(2-(metilsulfonil)etil)butanamida



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol) em atmosfera de nitrogénio. DMF (0,5 mL), cloridrato de 2-(metilsulfonil)etanamina (8,2 mg, 0,051

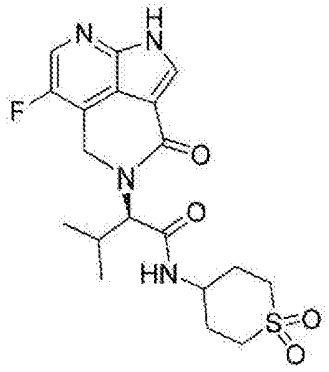
mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (8 mg, 39,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,05 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 2,50 (dq, J=17,94, 6,57 Hz, 1 H) 2,92 (s, 3 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,61 (dt, J=14,40, 6,57 Hz, 1 H) 3,73 (dt, J=14,40, 6,57 Hz, 1 H) 4,94 - 5,13 (m, 2 H) 5,19 - 5,40 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,17 (d, J=3,28 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{21}FN_4O_4S$, 398; foi, 398,3.

PREPARAÇÃO P: cloridrato de (1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopirano-4-il)-amina



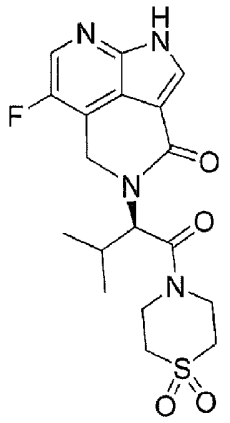
A um balão de fundo redondo de 100 mL equipado para agitação foram adicionados benzil-(1,1-dioxo-hexahidro-6-tiopirano-4-il)-amina (500 mg, 2,089 mmol) e paládio sobre carbono (111 mg, 1,045 mmol) em atmosfera de nitrogénio. Metanol (15 mL) e HCl aquoso (4N, 0,172 mL, 2,089 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 60°C durante 48 h. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada para originar o composto do título como um sólido cor-de-laranja (241 mg, 62,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,88 - 2,12 (m, 2 H) 2,26 (d, J=11,87 Hz, 2 H) 3,08 - 3,22 (m, 2 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,39 (br, s, 1 H) 8,34 (br, s, 2 H).

EXEMPLO 47: (*R*)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida



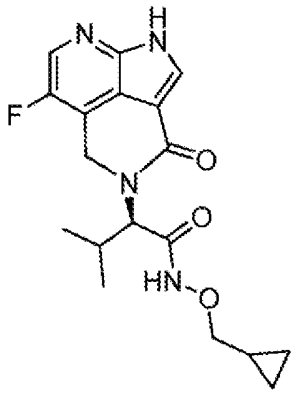
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol) em atmosfera de nitrogénio. DMF (0,5 mL), cloridrato de (1,1-dioxo-hexahidrotiopirano-4-il)amina (10 mg, 0,051 mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um óleo amarelo (6,4 mg, 29,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (d, J=6,83 Hz, 3 H) 1,04 (dd, J=6,35, 2,93 Hz, 3 H) 1,61 - 1,80 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H) 2,06 - 2,30 (m, 4 H) 2,36 - 2,54 (m, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 1 H) 4,19 - 4,38 (m, 1 H) 4,93 - 5,11 (m, 2 H) 5,45 (dd, J=18,79, 5,13 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,17 (d, J=2,93 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{23}FN_4O_4S$, 423; foi, 423,3.

EXEMPLO 48: 4-{(1R)-1-[(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)carbonil]-2-metilpropil}-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



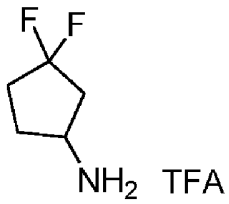
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), cloridrato de tiomorfolina-1,1-dióxido (8,84 mg, 0,51 mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* ($AcCN/H_2O$, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (9,8 mg, 46,6%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,02 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 2,60 (dt, J=10,61, 6,57 Hz, 1 H) 2,90 - 3,03 (m, 1 H) 3,03 - 3,25 (m, 3 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 4,13 (ddd, J=14,78, 8,59, 2,40 Hz, 1 H) 4,21 - 4,41 (m, 2 H) 4,92 - 5,06 (m, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 1 H) 5,57 (d, J=10,61 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,18 (d, J=3,28 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{21}FN_4O_4S$, 409; foi, 409,3.

EXEMPLO 49: (*R*)-N-(ciclopropilmetoxi)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida

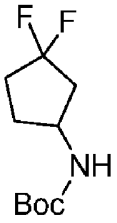


A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), cloridrato de O-(ciclopropilmetil)hidroxilamina (6,4 mg, 0,051 mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (5 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,16 - 0,24 (m, 2 H) 0,39 - 0,55 (m, 2 H) 0,93 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 1,05 (d, J=6,32 Hz, 3 H) 1,06 - 1,15 (m, 1 H) 2,53 (dt, J=11,24, 6,51 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 4,94 (d, J=11,37 Hz, 1 H) 5,07 (d, J=19,20 Hz, 1 H) 5,46 (d, J=18,44 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,17 (d, J=3,28 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{21}FN_4O_3$, 361; foi, 361,4.

PREPARAÇÃO Q: 3,3-difluorociclopentanamina



ETAPA A: 3,3-difluorociclopentilcarbamato de *terc*-butilo



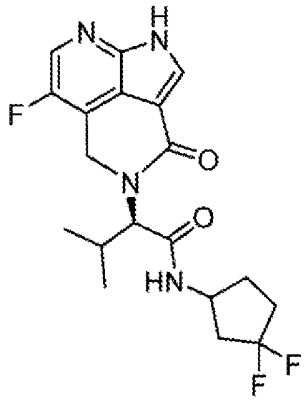
Deoxofluor™ (0.658 mL, 5.02 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 3-oxociclopentilcarbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,509 mmol) em DCM (12 mL) a 0°C. Após a adição completa, a mistura de reação foi permitida aquecer até temperatura ambiente e foi agitada durante 18 h. A mistura de reação foi decantada lentamente em $NaHCO_3$ aquoso gelado (sat.). A camada aquosa foi extraída 3 vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, concentradas e secas a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-5%) originou o composto do título como um óleo amarelo (0,52 g, 94%).

ETAPA B: 3,3-difluorociclopentanamina

Uma mistura de 3,3-difluorociclopentilcarbamato de *terc*-butilo e DCM/TFA (50%, 7 mL) foi agitada a 25°C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e seca a vácuo para originar o composto do título como um semi-sólido cor-de-laranja, sal de TFA, (0,51 g, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 1,69 - 1,88 (m, 1 H) 2,00 - 2,22 (m, 3 H) 2,22-2,38 (m, 1 H) 2,56 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 3,71 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 8,20 (br, s, 3 H).

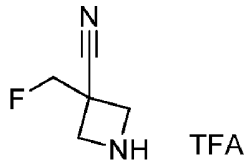
EXEMPLO 50: (2R)-N-(3,3-difluorociclopentil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-Metilbutanamida



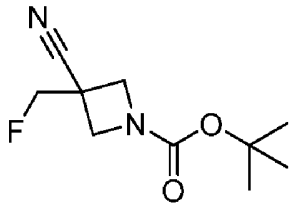
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol) em atmosfera de nitrogénio. DMF (0,5 mL), 3,3-difluorociclopentanamina (11,2 mg, 0,051 mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um óleo castanho (8 mg, 39,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,93 (d, J=6,83 Hz, 3 H) 1,04 (dd, J=6,35, 2,93 Hz, 3 H) 1,62 - 1,80 (m, 1 H) 1,87 - 2,02 (m, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 2 H) 2,35 - 2,58 (m, 2 H) 3,35 (s, 1 H) 4,22 - 4,35 (m, 1 H) 4,94 - 5,10 (m, 2 H) 5,45 (dd,

J=18,79, 5,13 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,17 (d, J=2,93 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$, 395; foi, 395,4.

PREPARAÇÃO R: 3-(fluorometil)azetidina-3-carbonitrilo, sal de TFA



ETAPA A: 3-ciano-3-(fluorometil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



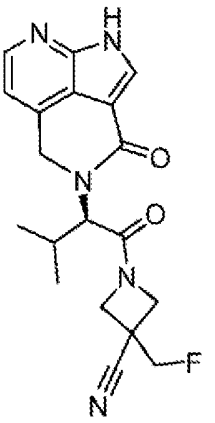
A um frasco de fundo redondo de 25 mL seco no forno equipado para agitação foi adicionado diisopropilamina (0,659 mL, 4,66 mmol) em atmosfera de nitrogénio. THF (5 mL) foi adicionado e a solução incolor foi arrefecida para 0° C. A esta solução foi adicionada n-BuLi (2,92 mL, 4,66 mmol) e a solução foi agitada a 0°C durante 30 min. A solução foi arrefecida para -78°C e uma solução de 3-cianoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,74 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada e a solução foi agitada a -78°C durante 30 min. Bromofluorometano (0,403 g, 3,57 mmol) foi adicionado a -78°C gota a gota. A mistura de reação foi agitada durante 30 min e depois permitida aquecer para 25°C e agitada durante 16 h. A mistura de reação foi interrompida a 0°C com NH_4Cl aquosa (5 mL) e extraída com DCM (3x). Os extratos foram secos sobre

Na_2SO_4. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-5%) originou o composto do título como um óleo amarelo (0,52 g, 94%).

ETAPA B: 3-(fluorometil)azetidina-3-carbonitrilo, sal de TFA

Uma mistura de 3-ciano-3-(fluorometil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo e DCM/TFA (50%, 5 mL) a 25°C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e seca a vácuo elevado para originar o composto do título como um semi-sólido cor-de-laranja (145 mg, 0,687 mmol, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (dd, J=5,05, 2,02 Hz, 9 H) 4,03 (br, s, 2 H) 4,29 (br, s, 2 H) 4,62 (br, s, 1 H) 4,73 (br, s, 1 H).

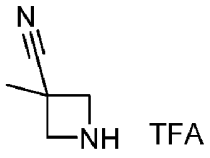
EXEMPLO 51: (*R*)-3-(fluorometil)-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo



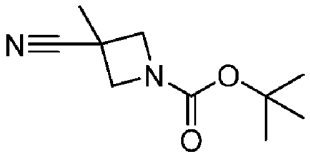
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (80 mg, 0,293 mmol) em atmosfera de nitrogénio. DMF (0,5 mL), 3-

(fluorometil)azetidina-3-carbonitrilo (93 mg, 0,439 mmol), HOBt (67,2 mg, 0,439 mmol), EDC (84 mg, 0,439 mmol) e *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (53,6 mg, 0,439 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (34,5 mg, 25,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (dd, J=6,57, 3,79 Hz, 3 H) 0,97 (dd, J=12,88, 6,32 Hz, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 1 H) 3,99 (dd, J=9,98, 4,42 Hz, 1 H) 4,22 (d, J=9,35 Hz, 2 H) 4,36 (s, 1 H) 4,62 - 4,71 (m, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 2 H) 4,87 - 5,03 (m, 1 H) 5,02 - 5,09 (m, 1 H) 7,09 (t, J=4,80 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=5,56, 2,27 Hz, 1 H) 8,27 (t, J=5,31 Hz, 1 H) 12,25 (d, J=8,84 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}FN_5O_2$, 370; foi, 370,5.

PREPARAÇÃO S: 3-ciano-3-metilazetidina, sal de TFA



ETAPA A: 3-ciano-3-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



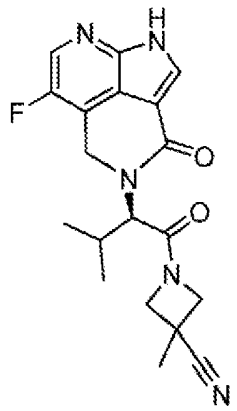
A um frasco de fundo redondo de 25 mL seco no forno equipado para agitação foi adicionado diisopropilamina

(1,318 mL, 9,33 mmol) em atmosfera de nitrogénio. THF (10 mL) foi adicionada e a solução incolor foi arrefecida para 0° C. n-BuLi em hexanos (1,6N, 5,83 mL, 9,33 mmol) foi adicionado gota a gota e a solução foi agitada a 0°C durante 30 min. A solução foi arrefecida para -78 ° C e uma solução de 3-cianoazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 5,49 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada e a solução foi agitada a -78°C durante 30 min. Iodometano (0,445 mL, 7,13 mmol) foi adicionado gota a gota a -78°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 min; foi então foi permitida aquecer lentamente até 25°C e foi agitada durante 16 h. A mistura de reação foi interrompida a 0°C com cloreto de amónio aquoso (5 mL) e foi extraída com DCM (3 vezes). Os extratos foram secas sobre Na_2SO_4. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (MeOH/DCM, 0-5%) originou o composto do título como um óleo amarelo (0,35 g, 32%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9 H) 1,67 (s, 3 H) 3,80 (d, J=8,30 Hz, 2 H) 4,29 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

ETAPA B: 3-ciano-3-metilazetidina, sal de TFA

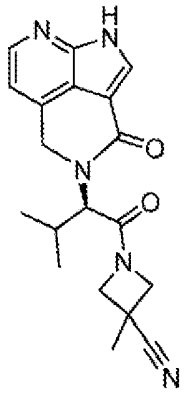
Uma mistura de 3-ciano-3-metilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,345 g, 1,758 mmol) e DCM/TFA (50%, 7 mL) foi agitada a 25°C durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e seca a vácuo para originar o composto do título como um semi-sólido cor-de-laranja (0,22 g, 1,139 mmol, 64,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s, 3 H) 3,92 (d, J=11,12 Hz, 2 H) 4,34 (d, J=11,12 Hz, 2 H) 9,23 (br, s, 2 H).

EXEMPLO 52: (*R*)-1-(2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo



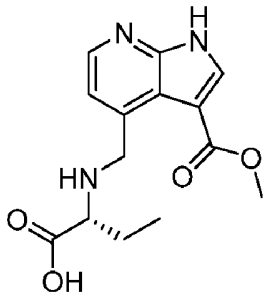
A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutan]oico (15 mg, 0,051 mmol). DMF (0,5 mL), 3-ciano-3-metilazetidina (15 mg, 0,077 mmol), HOBt (11,83 mg, 0,077 mmol), EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) e *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (9,44 mg, 0,077 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura de reação foi purificada através de LC-MS preparativa *mass trigger* (AcCN/H_2O, 20-50%). As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (9 mg, 47,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 (dd, J=6,69, 2,91 Hz, 3 H) 0,96 (dd, J=9,09, 6,57 Hz, 3 H) 1,41 - 1,73 (m, 3 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 3,85 (dd, J=15,66, 9,85 Hz, 1 H) 4,06 (d, J=9,35 Hz, 2 H) 4,61 (s, 1 H) 4,88 (dd, J=19,20, 6,82 Hz, 1 H) 5,03 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 5,07 - 5,18 (m, 1 H) 7,99 (t, J=3,16 Hz, 1 H) 8,25 (t, J=2,65 Hz, 1 H) 12,40 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}FN_5O_2$, 370; foi, 370,5.

EXEMPLO 53: (*R*)-3-metil-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo

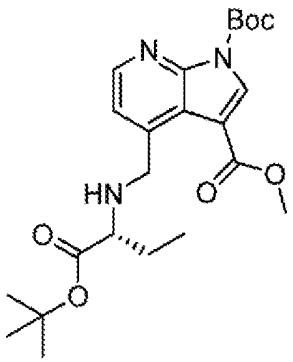


A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butan]oico (80 mg, 0,293 mmol). DMF (0,5 mL), 3-ciano-3-metilazetidina (85 mg, 0,439 mmol), HOBt (67,2 mg, 0,439 mmol), EDC (84 mg, 0,439 mmol) e *N*,*N*-dimetilpiridina-4-amina (53,6 mg, 0,439 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada a 25°C durante 4 h. As frações foram coletadas e liofilizadas para originar o composto do título como um sólido branco (31,5 mg, 30,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (dd, J=6,82, 3,28 Hz, 3 H) 0,96 (dd, J=8,59, 6,32 Hz, 3 H) 1,44 - 1,68 (m, 3 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 3,84 (dd, J=9,47, 5,18 Hz, 1 H) 3,99 - 4,14 (m, 1 H) 4,21 (dd, J=9,47, 5,68 Hz, 1 H) 4,34 - 4,65 (m, 1 H) 4,85 (dd, J=19,45, 5,56 Hz, 1 H) 4,96 - 5,11 (m, 2 H) 7,08 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=4,80, 3,28 Hz, 1 H) 12,22 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{21}N_5O_2$, 352; foi, 352,5.

PREPARAÇÃO T: ácido (*R*)-2-((3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)butanóico composto com ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)



ETAPA A: (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-*terc*-butoxi-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato



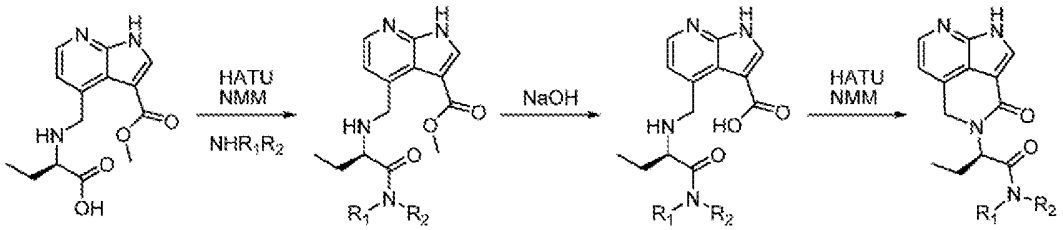
Triacetoxiborohidreto de sódio (9,86 mmol) e 2- cloridrato de aminobutanoato de (*R*)-*terc*-butilo (5,59 mmol) foram adicionados a um balão de fundo redondo de 100 mL, seguido de DCE (20 mL). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min e arrefecido para 0°C. Uma solução 1-*terc*-butil-3-metil-4-formil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (3,29 mmol) em DCE (20 mL) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 minutos e a temperatura ambiente durante 3 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc/DCM, 0-10%) originou o composto do título como um óleo amarelo (1,4 g, 95%). [M+H] calc'd para $C_{23}H_{33}N_3O_6$, 448; foi, 448,6.

ETAPA B: ácido (*R*)-2-((3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)butanóico composto com ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1)

A um frasco de fundo redondo de 100 mL equipado para agitação foi adicionado (*R*)-1-*terc*-butil-3-metil-4-((1-*terc*-butoxi-1-oxobutano-2-ilamino)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1,3-dicarboxilato (1,45 g, 3,24 mmol) e DCM (10 mL). TFA (10 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A mistura de reação foi concentrada e seca a vácuo para originar o composto do título como um óleo amarelo (1,3 g, 99%) (sal de TFA). [M+H] calc'd para $C_{14}H_{17}N_3O_4$, 292; foi, 292,6.

EXEMPLOS 54 A 74

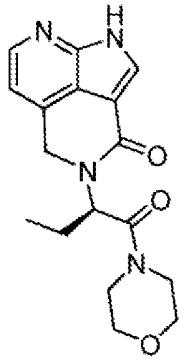
Compostos nos Exemplos 54 a 74 foram feitos em conformidade com o seguinte Procedimento Geral A.



A um frasco de cintilação de 8 mL equipado para agitação foi adicionado ácido (*R*)-2-((3-(metoxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-il)metilamino)butanóico (43,4 mg, 0,149 mmol) e HATU (68,0 mg, 0,179 mmol). THF (2 mL), 4-metilmorfolina (0,049 mL, 0,447 mmol) e uma amina apropriada, NHR_1R_2 (0,447 mmol) foram adicionadas. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente durante 4h e depois concentrada para originar o intermediário A bruto,

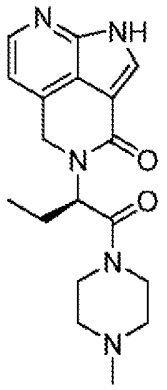
que foi posteriormente re-dissolvido em MeOH (1 mL). NaOH aquoso (12N, 2 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 53°C durante 16 h. Este resíduo foi purificado através de LC-MS preparativa *mass trigger* ($AcCN/H_2O$, 1-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o intermediário B, que foi ciclizado numa mistura de THF (2 mL), HATU (68,0 mg, 0,179 mmol) e 4-metilmorfolina (0,049 mL, 0,447 mmol) a temperatura ambiente durante 4 a 16 h. O produto foi purificado através de LC-MS preparativa *mass trigger* ($AcCN/H_2O$, 1-50%). As frações foram coletadas, concentradas e secas a vácuo para originar o composto do título.

EXEMPLO 54: (*R*)-4-(1-morfolina-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



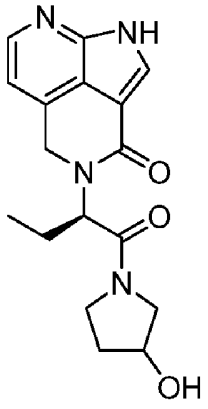
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando morfolina como a amina, NHR_1R_2 (2,1 mg, 4,2% para 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,96 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 2 H) 3,62 - 3,73 (m, 4 H) 5,06 (d, J=10,86 Hz, 2 H) 5,66 - 5,78 (m, 1 H) 7,21 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,32 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{20}N_4O_3$, 329; foi, 329,6.

EXEMPLO 55: (*R*)-4-(1-(4-metilpiperazina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



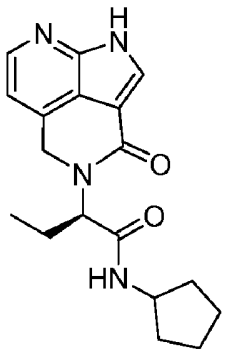
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-metilpiperazina como a amina, NHR_1R_2 (3,2 mg, 6,3% para 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ -0,52 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 0,42 - 0,60 (m, 2 H) 1,33 (s, 3 H) 1,43 (d, J=12,88 Hz, 3 H) 1,58 - 1,74 (m, 1 H) 1,84 - 1,93 (m, 3 H) 1,93 - 2,05 (m, 2 H) 4,28 (s, 1 H) 5,64 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 6,81 (d, J=5,05 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{23}N_5O_2$, 342; foi, 342,6.

EXEMPLO 56: 4-((2R)-1-(3-hidroxipirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



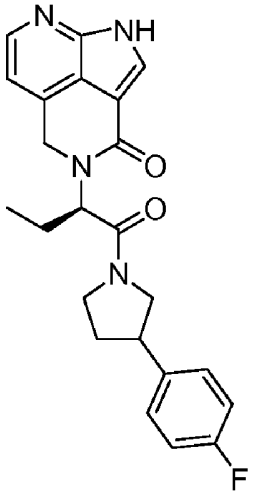
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-pirrolidina-3-ol como a amina, NHR_1R_2 (16 mg, 32,7%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,90 - 1,08 (m, 3 H) 1,82 - 2,12 (m, 4 H) 2,91 (s, 1 H) 3,41 - 3,67 (m, 2 H) 3,74 (t, J=11,60 Hz, 2 H) 4,28 - 4,50 (m, 1 H) 4,85 - 4,98 (m, 2 H) 7,13 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,81 (t, J=3,41 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=5,81 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{20}N_4O_3$, 329; foi, 329,6.

EXEMPLO 57: (*R*)-N-ciclopentil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



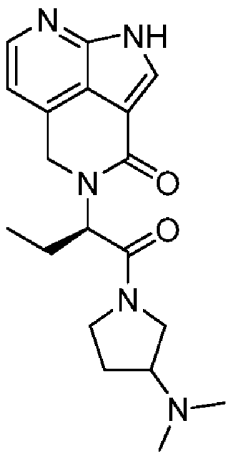
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando ciclopentanamina como NHR_1R_2 (6,3 mg, 13%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (q, J=7,50 Hz, 3 H) 1,38 - 1,52 (m, 2 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,80 - 2,01 (m, 2 H) 2,12 - 2,17 (m, 2 H) 3,99 - 4,19 (m, 1 H) 5,23 (dd, J=9,35, 6,82 Hz, 1 H) 5,27
- 5,37 (m, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 7,23 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,32 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{22}N_4O_2$, 327; foi, 327,6.

EXEMPLO 58: 4-((2R)-1-(3-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



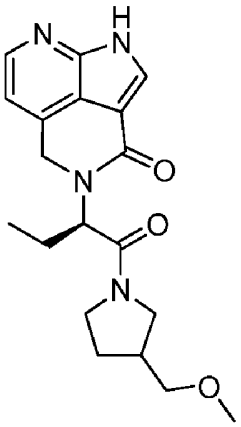
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 3-(4-fluorofenil)pirrolidina como a amina, NHR_1R_2 (14 mg, 23,1%, 3 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,89 - 1,06 (m, 3 H) 1,80 (s, 2 H) 2,19 - 2,39 (m, 2 H) 3,33 - 3,55 (m, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 1 H) 3,84 - 3,96 (m, 1 H) 3,98 - 4,24 (m, 1 H) 5,03 - 5,35 (m, 2 H) 6,68 - 6,83 (m, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,10-7,37 (m, 1 H) 7,78 - 7,95 (m, 1 H) 8,34 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$, 407; foi, 407,6.

EXEMPLO 59: 4-((2R)-1-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



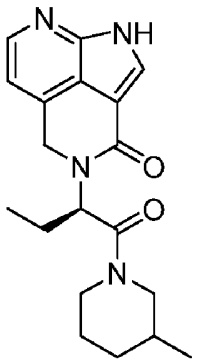
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando *N,N*-dimetilpirrolidina-3-amina como NHR_1R_2 (20 mg, 37,8%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,87 - 1,05 (m, 3 H) 1,88 - 2,12 (m, 2 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,43 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 2,64 - 2,85 (m, 3 H) 2,85 - 3,02 (m, 4 H) 3,43 - 3,68 (m, 1 H) 3,68 - 3,90 (m, 1 H) 3,90 - 4,03 (m, 1 H) 4,03 - 4,26 (m, 0 H) 4,99 - 5,19 (m, 2 H) 5,51 - 5,71 (m, 1 H) 7,08 - 7,25 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 8,32 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{25}N_5O_2$, 356; foi, 356,6.

EXEMPLO 60: 4-((2R)-1-(3-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



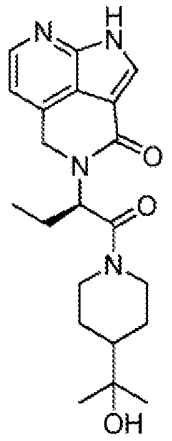
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 3-(metoximetil)pirrolidina como a amina, NHR_1R_2 (12 mg, 22,6%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (td, J=7,39, 1,89 Hz, 3 H) 1,62 - 1,80 (m, 1 H) 1,85 - 2,12 (m, 5 H) 2,35 - 2,60 (m, 1 H) 3,32 - 3,35 (m, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 2 H) 3,52 - 3,70 (m, 1 H) 3,70
- 3,85 (m, 1 H) 5,06 - 5,29 (m, 2 H) 5,53 - 5,69 (m, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,34 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_3$, 357; foi, 357,6.

EXEMPLO 61: 4-((2R)-1-(3-metilpiperidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



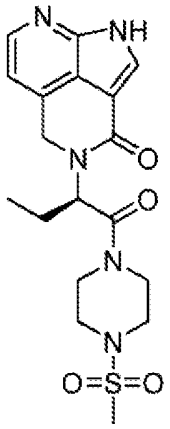
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 3-metilpiperidina como a amina, NHR_1R_2 (10,8 mg, 21,3%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,71 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 0,83 - 1,04 (m, 7 H) 1,14 (br, s, 1 H) 1,68 (d, J=10,36 Hz, 2 H) 1,81 - 2,07 (m, 2 H) 2,54 - 2,77 (m, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 1 H) 4,01 (d, J=14,65 Hz, 1 H) 4,20 - 4,51 (m, 1 H) 4,89 - 5,04 (m, 1 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 5,71 - 5,87 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,89 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=5,31 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{24}N_4O_2$, 341; foi, 341,6.

EXEMPLO 62: (*R*)-4-(1-(4-(2-hidroxipropano-2-il)piperidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



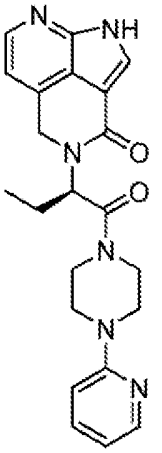
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 2-(piperidina-4-il)propano-2-ol como a amina, NHR_1R_2 (10 mg, 17,5%, 3 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,80 (s, 3 H) 0,85 (s, 3 H) 0,92 - 1,00 (m, 3 H) 1,43 - 1,56 (m, 1 H) 1,60 (d, J=13,89 Hz, 1 H) 1,77 (d, J=12,88 Hz, 1 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,48 - 2,66 (m, 1 H) 2,86 - 3,07 (m, 1 H) 4,16 (d, J=15,66 Hz, 1 H) 4,64 (d, J=14,15 Hz, 1 H) 4,87 - 5,03 (m, 1 H) 5,03 - 5,19 (m, 1 H) 5,75 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,81 - 7,94 (m, 1 H) 8,23 - 8,37 (m, 1 H). [M+H] calc'd
para $C_{21}H_{28}N_4O_3$, 385; foi, 385,6.

EXEMPLO 63: (*R*)-4-(1-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



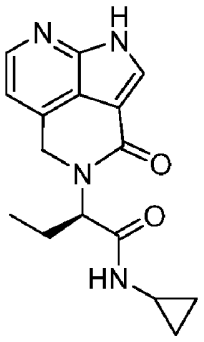
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-(metilsulfonil)piperazina como a amina, NHR_1R_2 (7,3 mg, 12,1%, 3 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.97 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,85 - 2,06 (m, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 3,06 (br, s, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 3,26 (dd, J=3,16, 1,64 Hz, 2 H) 3,68 (br, s, 1 H) 3,74 (br, s, 1 H) 3,79 (br, s, 2 H) 4,96 - 5,14 (m, 2 H) 5,76 (dd, J=8,34, 6,82 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,32 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{23}N_5O_4S$, 406; foi, 406,6.

EXEMPLO 64: (*R*)-4-(1-oxo-1-(4-(piridina-2-il)piperazina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



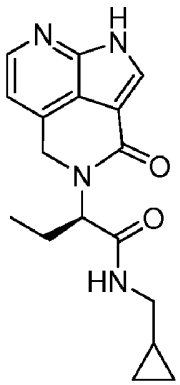
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-(piridina-2-il)piperazina como a amina, NHR_1R_2 (5,2%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,88 - 1,04 (m, 3 H) 1,93 - 2,09 (m, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 1 H) 3,69 (d, J=11,12 Hz, 1 H) 3,72 - 3,87 (m, 3 H) 3,87 - 3,95 (m, 2 H) 3,98 (br, s, 1 H) 5,05 (q, J=19,28 Hz, 2 H) 5,80 (dd, J=8,34, 6,82 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=6,69 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,92 (dd, J=6,32, 1,26 Hz, 1 H) 8,01 (ddd, J=9,22, 7,20, 1,77 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=5,30 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{22}H_{24}N_6O_2$, 405; foi, 405,6.

EXEMPLO 65: (*R*)-N-ciclopropil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



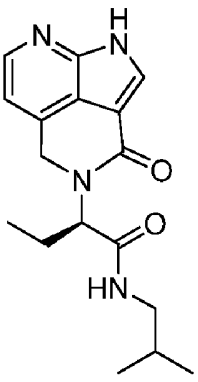
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando ciclopropanamina como NHR_1R_2 (1,7 mg, 2,2%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,44 - 0,53 (m, 2 H) 0,96 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,66 - 2,73 (m, 4 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 5,05 - 5,29 (m, 1 H) 5,44 - 5,52 (m, 2 H) 7,52 (dd, J=8,46, 4,42 Hz, 1 H) 8,43 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=3,54 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{18}N_4O_2$, 299; foi, 299,6.

EXEMPLO 66: (*R*)-N-(ciclopropilmetil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



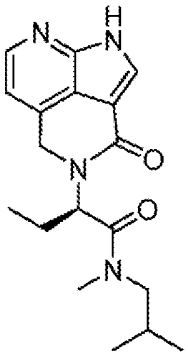
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando ciclopropilmetanamina como NHR_1R_2 (9 mg, 11,2%, 3 etapas). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,13 - 0,22 (m, 2 H) 0,40 - 0,48 (m, 2 H) 0,90 - 1,06 (m, 4 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 3,06 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 5,04 - 5,13 (m, 1 H) 5,13 - 5,22 (m, 1 H) 5,28 (dd,
J=9,47, 6,69 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,29 (d, J=4,80 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{20}N_4O_2$, 313;
foi, 313,6.

EXEMPLO 67: (*R*)-N-isobutil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



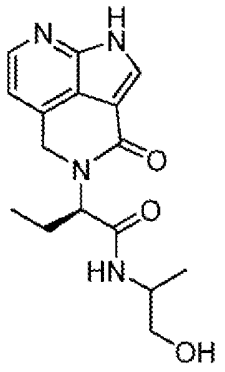
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 2-metilpropano-1-amina como NHR_1R_2 (5,2 mg, 6,4%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (d, J=6,32 Hz, 6 H) 0,99 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 1,78 (dt, J=13,58, 6,73 Hz, 1 H) 1,95 (ddd, J=14,15, 9,35, 7,33 Hz, 1 H) 2,11 (dt, J=14,65, 7,33 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J=6,95, 1,64 Hz, 2 H) 5,04 - 5,19 (m, 1 H) 5,19 - 5,32 (m, 2 H) 7,24 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,33 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{22}N_4O_2$, 315; foi, 315,6.

EXEMPLO 68: (*R*)-N-isobutil-N-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



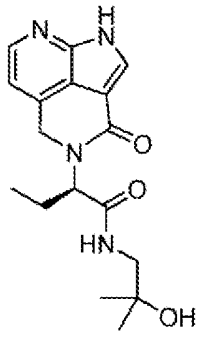
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando N,2-dimetilpropano-1-amina como NHR_1R_2 (10,5 mg, 12,4%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.85 (td, J=6,95, 6,06 Hz, 5 H) 0,90 - 1,09 (m, 4 H) 1,84 - 2,09 (m, 4 H) 2,94 (s, 1 H) 3,05 - 3,16 (m, 2 H) 3,24 (dd, J=7,45, 3,92 Hz, 1 H) 3,46 (dd, J=14,27, 8,21 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 5,68 - 5,90 (m, 1 H) 7,15 - 7,33 (m, 1 H) 7,88 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J=5,31, 3,03 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{24}N_4O_2$, 329; foi, 329,6.

EXEMPLOS 69: (2R)-N-(1-hidroxipropano-2-il)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



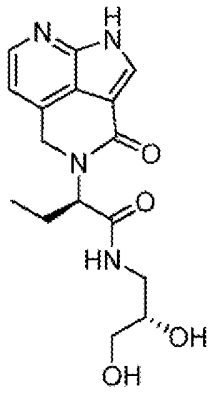
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 2-aminopropano-1-ol como a amina, NHR_1R_2 (27 mg, 33,1%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,88 - 1,03 (m, 2 H) 1,04 - 1,19 (m, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H) 2,75 - 2,87 (m, 1 H) 2,87 - 3,05 (m, 1 H) 3,05 - 3,21 (m, 1 H) 3,38 - 3,56 (m, 2 H) 3,93 - 4,05 (m, 1 H) 4,97 - 5,13 (m, 1 H) 5,13 - 5,32 (m, 1 H) 7,05 - 7,19 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,27 (d, J=5,05 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{20}N_4O_3$, 317; foi, 317,6.

EXEMPLO 70: (*R*)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



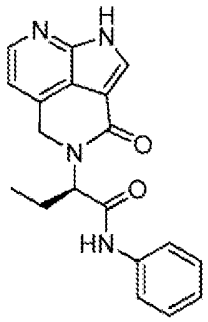
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-amino-2-metilpropano-2-ol como a amina, NHR_1R_2 (12 mg, 14,1%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,13 (d, J=2,27 Hz, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 1 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 5,07 - 5,21 (m, 1 H) 5,21 - 5,37 (m, 2 H) 7,28 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,34 (d, J=5,56 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{22}N_4O_3$, 331; foi, 331,6.

EXEMPLO 71: (*R*)-N-((*S*)-2,3-dihidroxipropil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



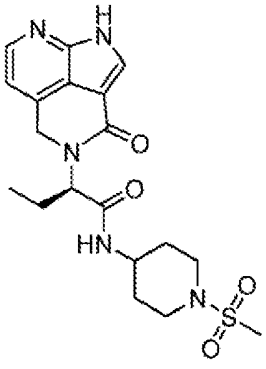
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando (*S*)-3-aminopropano-1,2-diol como a amina, NHR_1R_2 (1,9 mg, 2,2%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 1,29 (s, 1 H) 1,86 - 2,02 (m, 1 H) 2,06 - 2,19 (m, 1 H) 2,70 (s, 1 H) 3,08 - 3,29 (m, 1 H) 3,40 - 3,51 (m, 2 H) 3,61 - 3,77 (m, 1 H) 5,02 - 5,32 (m, 3 H) 7,16 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,31 (br, s, 1 H)). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{20}N_4O_4$, 333; foi, 333,6.

EXEMPLO 72: (*R*)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-fenilbutanamida



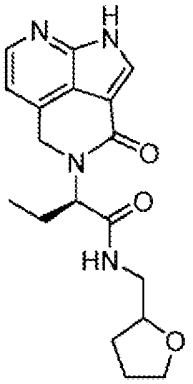
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando anilina como a amina, NHR_1R_2 (5 mg, 5,8%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,05 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,04 - 2,13 (m, 1 H) 2,13 - 2,28 (m, 1 H) 5,11 - 5,27 (m, 1 H) 5,31 - 5,47 (m, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 1 H) 7,21 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,54 (dd, J=8,59, 1,01 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 8,32 (br, s, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{18}N_4O_2$, 335; foi, 335,6.

EXEMPLO 73: (*R*)-N-(1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



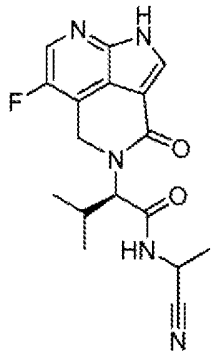
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando 1-(metilsulfonil)piperidina-4-amina como NHR_1R_2 (20 mg, 18,5%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,99 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 1,26 - 1,42 (m, 2 H) 1,46 - 1,67 (m, 2H) 1,84 - 2,00 (m, 2 H) 2,06 - 2,25 (m, 1 H) 2,76 - 2,94 (m, 4 H) 3,22 (quin, J=6,95 Hz, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,59 - 3,88 (m, 3 H) 5,11 - 5,27 (m, 1 H) 7,29 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,35 (d, J=5,31 Hz, 1 H).
[M+H] calc'd para $C_{19}H_{25}N_5O_4S$, 420; foi, 420,6.

EXEMPLO 74: (2R)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)butanamida



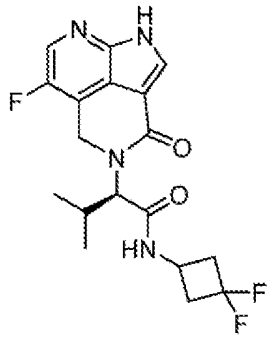
O composto do título foi preparado em conformidade com o Procedimento Geral A, usando (tetrahidrofurano-2-il)metanamina como NHR_1R_2 (3,1 mg, 3,5%, 3 etapas). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (td, J=7,39, 1,64 Hz, 3 H) 1,55 (s, 1 H) 1,75 - 2,02 (m, 4 H) 2,12 (dt, J=14,46, 7,29 Hz, 1 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 3,57 - 3,73 (m, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 3,96 (dd, J=11,12, 6,32 Hz, 1 H) 5,01 - 5,22 (m, 2 H) 5,29 (dt, J=9,35, 6,82 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,30 (d, J=5,05 Hz, 1 H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{22}N_4O_3$, 343; foi, 343,6.

EXEMPLO 75: (2R)-N-(1-cianoetil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida



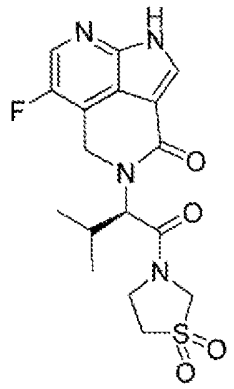
Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). Cloridrato de 2-aminopropanonitrilo (8,23 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Após a reação, o produto foi purificado por HPLC preparativa (10-55% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido branco (11 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,26 (m, 3H), 1,32-1,39 (m, 3H), 1,77-1,82 (m, 3H), 2,76-2,84 (m, 1H), 5,06-5,22 (m, 1H), 5,36-5,44 (m, 2H), 5,77 (dd, J=19,0, 2,0 Hz, 1H), 8,38 (dd, J=10,5, 2,0 Hz, 1H), 8,65 (t, J=3,0 Hz, 1H), 9,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 12,78 (br d, J=7,5 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{18}FN_5O_2$, 344; foi, 344.

EXEMPLO 76: (*R*)-4-(1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



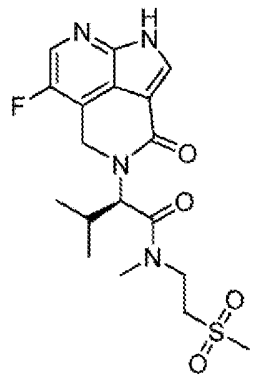
Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). Cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (10,0 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Após a reação, o produto foi purificado por HPLC preparativa (10-60% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido branco (10 mg, 53%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,30-2,41 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,70-4,79 (m, 1H), 5,00 (AB q, J=104,5, 22,0 Hz, 2H), 5,07 (d, J=23,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 12,40 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{17}F_3N_4O_2$,
367; foi, 367.

EXEMPLO 77: (*R*)-4-(1-(1,1-dioxidotiazolidina-3-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona



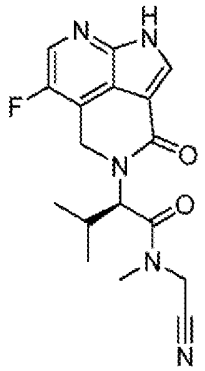
Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0.051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). Cloridrato de 1,1-dióxido de tiazolidina (12,17 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-45% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido branco (8,8 mg, 43%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,76-0,81 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,41-2,50 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 2H), 4,49-4,91 (m, 4H), 5,18-5,42 (m, 1H), 8,01 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 12,43 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{19}FN_4O_4S$, 395; foi, 395.

EXEMPLO 78: (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N,3-dimetil-N-(2-(metilsulfonil)etil)butanamida



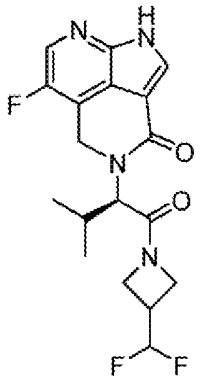
Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). N-metil-2-(metilsulfonil)etanamina (10,60 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-45% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido branco (12 mg, 57% de rendimento). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,77 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,36 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,78 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,81-4,96 (m, 2H), 5,36 (d, J=11,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J=2,5 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{23}FN_4O_4S$, 411; foi, 411.

EXEMPLO 79: (*R*)-N-(cianometil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N,3-dimetilbutanamida



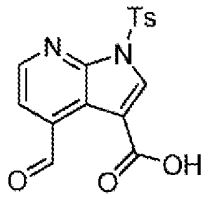
Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0,051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). 2-(metilamino)acetonitrilo (5,41 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-55% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido amarelo pálido (7,8 mg, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3H), 2,44-2,51 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 4,39 (AB q, J=84,5, 17,5 Hz, 2H), 4,89 (d, J=5,5 Hz, 2H), 5,42 (d, J=11,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 12,43 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{18}FN_5O_2$, 344; foi, 344.

EXEMPLO 80: (*R*)-4-(1-(3-(difluorometil)azetidina-1-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona

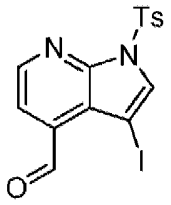


Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (15 mg, 0.051 mmol), hidrato de HOBt (9,46 mg, 0,062 mmol), e cloridrato de EDC (14,81 mg, 0,077 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). 3-(difluorometil)azetidina (8,27 mg, 0,077 mmol) e 4-metilmorfolina (0,023 mL, 0,206 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-60% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido branco (9,8 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J=6,0 Hz, 3H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,99-3,15 (m, 1H), 3,77-4,35 (m, 4H), 4,82-5,11 (m, 3H), 6,10-6,41 (m, 1H), 7,98 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J=2,5 Hz, 1H), 12,39 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$, 381; foi, 381.

PREPARAÇÃO U: ácido 4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico



ETAPA A: 3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído



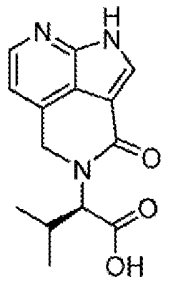
A uma solução de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (2,0 g, 13,7 mmol) em EtOH (40 mL) foi adicionado iodo (4,17 g, 16,4 mmol), iodeto de sódio (2,46 g, 16,4 mmol), e NaOH aquoso (1N, 16 mL). Após agitação durante 4 horas a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água (200 mL), e o precipitado cor-de-laranja foi coletado por filtração e seco a vácuo. O sólido foi dissolvido em DMF (20 mL); hidreto de sódio (60%, 660 mg, 16,4 mmol) foi adicionado lentamente, e após agitação da solução vermelha escura a temperatura ambiente durante 30 min, cloreto de tosil (2,87 g, 15,1 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por adicionais 2 h a temperatura ambiente e foi depois diluída com EtOAc e interrompida com água. Os produtos orgânicos foram separados, lavados com $NaHSO_3$ aquoso (0,1 N) e salmoura, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/DCM/EtOAc 3:1:1) deu o

composto do título como um sólido amarelo (3,48 g, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,33 (s, 3H), 7,43 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,60 (d, J=5,0 Hz, 1H), 11,31 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{11}IN_2O_3S$, 427; foi, 427.

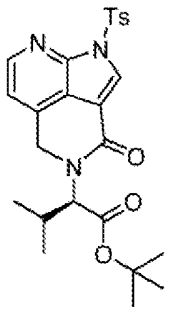
ETAPA B: ácido 4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico

Cloreto de lítio (358 mg, 8,45 mmol) e monohidrato de formiato de lítio (591 mg, 8,45 mmol) foram combinados num tubo seco selável em atmosfera de nitrogénio. DMF (12 mL), 3-iodo-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-4-carbaldeído (1,2 g, 2,82 mmol), anidrido acético (532 mL, 5,63 mmol) e acetato de paládio (63 mg, 0,28 mmol) foram adicionados. DIPEA (981 mL) foi adicionado, e o tubo de reação foi selado e aquecido a 56° C durante 4 h. A mistura de reação foi colocada em MeOH/DCM (20%) e filtrada para remover o material insolúvel de carbono negro. A solução amarela foi concentrada a vácuo, dissolvida em MeOH/DCM (10%), e lavada com HCl aquoso (0,1N). A camada aquosa foi extraída duas vezes com MeOH/DCM (10%). Os produtos orgânicos foram combinados, secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (10-15% MeOH/DCM) deu o composto do título como um sólido castanho-amarelado (866 mg, 89%). $_{1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,35 (s, 3H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,58-8,62 (m, 2H), 11,02 (s, 1H), 13,20 (br s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{12}N_2O_5S$, 345; foi, 345.

PREPARAÇÃO V: ácido (*R*)-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoico



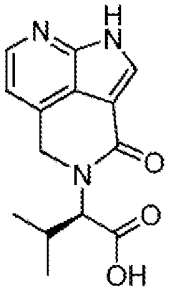
ETAPA A: (3-metil-2-(3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoato de (R)-*terc*-butilo



Triacetoxiborohidreto de sódio (603 mg, 2,85 mmol) e sal de HCl de éster D-valina-*terc*-butílico (597 mg, 2,85 mmol) foram combinados em DCM (15 mL). A mistura de reação foi agitada durante 20 min a temperatura ambiente e depois arrefecida para 0°C. Ácido 4-formil-1-tosil-1h-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (700 mg, 2,03 mmol) foi adicionado, e a solução foi agitada durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo para dar uma espuma branca, que foi re-dissolvida em THF (40 mL). HATU (1,16 g, 3,05 mmol) e N-metilmorfolina (339 mL, 3,05 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 52°C durante 2 h. HATU adicional (580 mg, 1,53 mmol) e N-metilmorfolina (170 mL, 1,53 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi

agitada durante 2 h adicionais a 52°C. A solução foi posteriormente arrefecida, diluída com EtOAc e lavada com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (1:2:2 EtOAc/Hexanos/DCM) deu o composto do título como um óleo amarelo, que se solidificou ao sedimentar (840 mg, 85%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 4,77-5,14 (m, 3H), 7,05 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,5 Hz, 2H), 8,05-8,10 (m, 3H), 8,45 (d, J=5,0 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{25}H_{29}N_3O_5S$, 484; foi, 484.

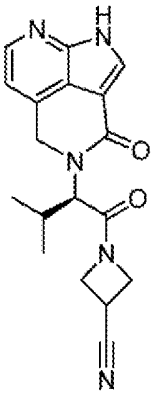
ETAPA B: ácido (*R*)-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico



Uma mistura de 3-metil-2-(3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoato de (*R*)-*terc*-butilo (840 mg, 1,74 mmol), MeOH (4 mL), e NaOH aquoso (1N, 2 mL) foi agitada durante 40 min a temperatura ambiente. O material foi diluído com DCM e lavado com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (5% MeOH/DCM) deu um óleo amarelo (390 mg), que se dissolveu em TFA/DCM (50%) e agitado a temperatura ambiente durante 1 h. A solução foi concentrada e seca a vácuo para dar o composto do título como um sólido castanho-amarelado

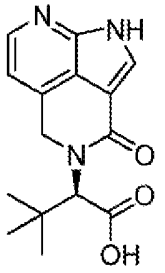
(320 mg, 67%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,88 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3H), 2,35-2,44 (m, 1H), 4,95-5,33 (m, 3H), 7,34 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,0 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{14}H_{15}N_3O_3$, 274; foi, 274.

EXEMPLO 81: (*R*)-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo

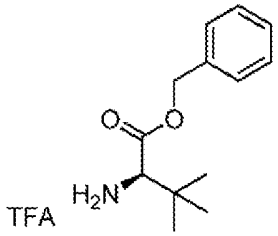


Ácido (*R*)-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (80 mg, 0,29 mmol), HOBt (54 mg, 0,35 mmol) e EDC (84 mg, 0,44 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). sal de HCl de azetidina-3-carbonitrilo (52 mg, 0,44 mmol) e N-metilmorfolina (130 mL, 1,17 mmol) foram adicionados, e a solução foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Purificação por HPLC preparativa (10-45% AcCN/água com 0,035% TFA) seguido de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (8% MeOH/DCM) deu o composto do título como um sólido branco (28 mg, 28%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (dd, J=6,5, 2,0 Hz, 3H), 1,06 (dd, J=6,5, 2,0 Hz, 3H), 2,42-2,51 (m, 1H), 3,61-3,75 (m, 1H), 4,15-4,68 (m, 4H), 4,95-5,21 (m, 3H), 7,09 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=12,5 Hz, 1H), 8,27 (t, J=5,0 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{18}H_{19}N_5O_2$, 338; foi, 338.

PREPARAÇÃO W: ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico

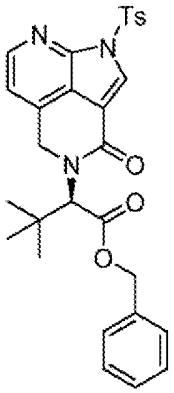


ETAPA A: 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo, sal de TFA



Brometo de benzilo (2,26 mL, 19,0 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-3-dimetilbutanóico (4,0 g, 17,3 mmol) em AcCN (80 mL) a 0°C. DBU (3,13 mL, 20,8 mmol) foi adicionado lentamente, e a solução foi agitada durante 3 h enquanto aquecida a temperatura ambiente. A solução foi concentrada a vácuo, colocada em EtOAc e lavada com HCl aquoso (1N), $NaHCO_3$ aquoso (sat.), e salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados. O óleo claro-transparente resultante foi dissolvido em TFA/DCM (50%, 16 mL) e agitado durante 1 h a temperatura ambiente. A solução foi concentrada e purificada por coluna de sílica curta (10% MeOH/DCM) para dar o composto do título como um pó branco (5,02 g, 87%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,05 (s, 9H), 3,72 (s, 1H), 5,17 (AB q, J=40,0, 12,0 Hz, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 8,20 (br s, 2H).

ETAPA B: 3,3-dimetil-2-(3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoato de (*R*)-benzilo



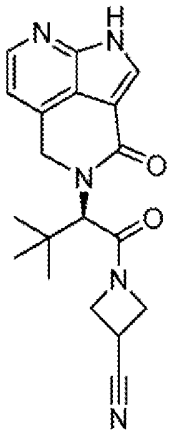
Triacetoxiborohidreto de sódio (665 mg, 3,14 mmol) e 2-amino-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo, sal de TFA (1,05 g, 2,85 mmol) foram combinados em DCM (15 mL). A mistura de reação foi agitada durante 20 min a temperatura ambiente e depois arrefecida para 0°C. Ácido 4-formil-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (900 mg, 2,61 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 1 h. A solução foi concentrada a vácuo para originar uma espuma castanho-amarelada, que foi re-dissolvida em THF (40 mL). HATU (1,49 g, 3,92 mmol) e N-metilmorfolina (436 mL, 3,92 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 52°C durante 2 h. HATU adicional (750 mg, 1,96 mmol) e N-metilmorfolina (218 mL, 1,96 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi afitada durante 2 h adicionais, arrefecida, diluída com EtOAc, e lavada com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (1:2:2 EtOAc/Hexanos/DCM) deu o composto do título como um óleo/espuma amarelo pálido (970 mg, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 5,06 (AB q, J=66,5, 24,0 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,48 (br s, 1H), 6,98 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,14-7,28 (m, 7H),

8,03-8,11 (m, 3H), 8,42 (d, J=5,0 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{29}H_{29}N_3O_5S$, 532; foi, 532.

ETAPA C: ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico

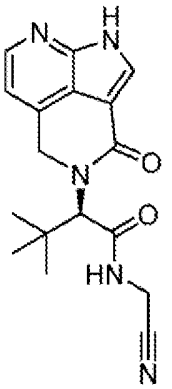
Uma mistura de 3,3-dimetil-2-(3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoato de (*R*)-benzilo (950 mg, 1,79 mmol), MeOH (4 mL), e NaOH aquoso (1N, 2 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 40 min. A mistura foi diluída com DCM e lavada com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre $MgSO_4$ e concentrados a vácuo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (5% MeOH/DCM) deu um óleo amarelo (500 mg), que foi colocado em MeOH e agitado com 10% Pd/C sob um balão de H_2 durante 1 h a temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de Celite e concentrada a vácuo para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado (380 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 9H), 4,12 (br s, 1H), 5,05-5,15 (m, 2H), 7,08 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J=5,0 Hz, 1H). [M+H] calc'd para $C_{15}H_{17}N_3O_3$, 288; foi, 288.

EXEMPLO 82: (*R*)-1-(3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo



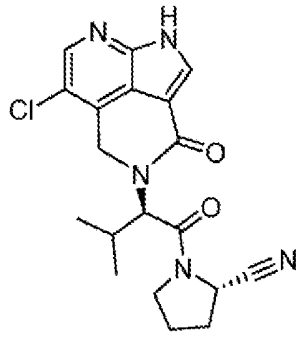
Ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (80 mg, 0,278 mmol), hidrato de HOBt (51,2 mg, 0,334 mmol), e cloridrato de EDC (80 mg, 0,418 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). Cloridrato de azetidina-3-carbonitrilo (49,5 mg, 0,418 mmol) e 4-metilmorfolina (0,124 mL, 1,114 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-50% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e purificado por cromatografia em coluna de *flash* (8% MeOH/DCM) para originar o composto do título (38 mg, 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (s, 9H), 3,58-3,72 (m, 1H), 4,13-4,65 (m, 4H), 5,35-5,45 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,95 (d, J=15,5 Hz, 1H), 8,33-8,40 (m, 1H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{21}N_5O_2$, 352; foi, 352.

EXEMPLO 83: (*R*)-N-(cianometil)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida



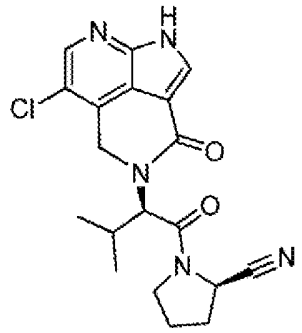
Ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (40,0 mg, 0,139 mmol), hidrato de HOBt (25,6 mg, 0,167 mmol), e cloridrato de EDC (40,0 mg, 0,209 mmol) foram combinados em DMF (2 mL). 2-aminoacetonitrilo (11,71 mg, 0,209 mmol) e 4-metilmorfolina (0,062 mL, 0,557 mmol) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi purificado por HPLC preparativa (10-45% AcCN/H_2O com 0,035% TFA), concentrado a vácuo e liofilizado para originar o composto do título como um sólido amarelo pálido (36 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 (s, 9H), 4,01-4,12 (m, 2H), 5,13-5,22 (m, 2H), 5,33 (br s, 1H), 7,10 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,26 (d, J=4,5 Hz, 1H), 8,86 (br s, 1H), 12,25 (br s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{17}H_{19}N_5O_2$, 326; foi, 326.

EXEMPLO 84: (*S*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carbonitrilo



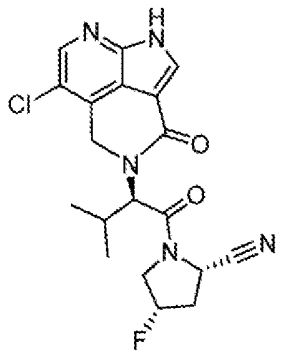
Ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol), HATU (15 mg, 0,039 mmol), cloridrato de (*S*)-pirrolidina-2-carbonitrilo (4 mg, 0,032 mmol), e N-metilmorfolina (90 mL, 0,097 mmol) foram combinados em THF (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada em atmosfera de nitrogénio a 40°C durante 10 minutos e depois a temperatura ambiente durante 30 min. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-50% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para originar o composto do título como uma película amarela (4 mg, 29%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,04-1,13 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,25-2,29 (m, 2H), 2,60-2,63 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 4,90 (d, J=13,7 Hz, 1H), 5,05 (d, J=12,7 Hz, 1H), 5,50 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$, 386; foi, 386.

EXEMPLO 85: (*R*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carbonitrilo



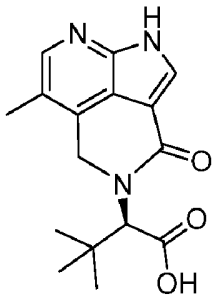
Ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol), HATU (15 mg, 0,039 mmol), cloridrato de (*R*)-pirrolidina-2-carbonitrilo (4 mg, 0,032 mmol), e N-metilmorfolina (90 mL, 0,097 mmol) foram combinados em THF (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada em atmosfera de nitrogénio a 40°C durante 10 minutos e depois a temperatura ambiente durante 30 min. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-50% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para originar o composto do título como um sólido branco (2 mg, 18%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,03-1,12 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 2H), 2,25-2,27 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 1H), 3,72-3,74 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,92 (d, J=5,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J=13,2 Hz, 1H), 5,46 (d, J=11,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{20}ClN_5O_2$, 386; foi, 386.

EXEMPLO 86: (2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

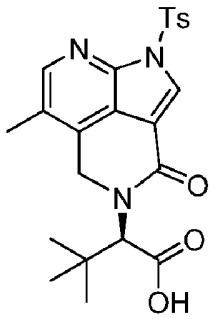


Ácido (*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico (10 mg, 0,032 mmol)), HATU (15 mg, 0,039 mmol), (2*S*,4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (4 mg, 0,032 mmol), e N-metilmorfolina (90 mL, 0,097 mmol) foram combinados em THF (0,5 mL). A mistura de reação foi agitada em atmosfera de nitrogénio a 40°C durante 10 minutos e depois a temperatura ambiente durante 30 min. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-50% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para originar o composto do título como um sólido branco (2 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,03-1,15 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 3H), 23,89-3,91 (m, 1H), 4,25-4,30 (m, 1H), 4,83-4,87 (m, 1H), 5,09-5,13 (m, 1H), 5,39-5,41 (m, 1H), 5,47-5,66 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{19}ClFN_5O_2$, 404; foi, 404.

PREPARAÇÃO X: ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoico



ETAPA A: ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico



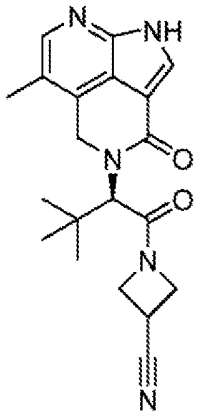
2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo (10 mg, 0,018 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (10 mg, 0,009 mmol), e dioxano (1 mL) foram combinados num frasco de micro-ondas de 2 mL. A mistura foi purgada com nitrogénio e trimetilalumínio (2,0M /tolueno, 0,053 mL, 0,11 mmol) foi adicionado. O frasco foi selado e a mistura de reação foi aquecida num micro-ondas Biotage Initiator™ durante 1 h a 120°C. A reação foi repetida três vezes com uma quantidade crescente de 2-(6-cloro-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoato de (*R*)-benzilo (30 mg) em cada reação. As misturas de reação foram combinadas e a

mistura resultante foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (30-70% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para originar o composto do título como um óleo amarelo (36 mg, 44%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,21 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,94 (s, 1H), 5,07 (d, J=18,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J=19,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,04 (d, J=4,9 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,22 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{23}H_{25}N_3O_5S$, 456; foi, 456.

ETAPA B: ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico

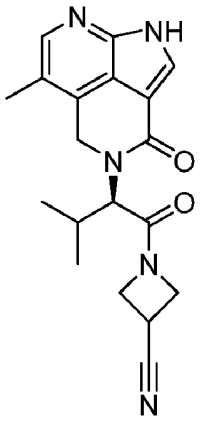
Ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxo-1-tosilpirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (36 mg, 0,079 mmol)) foi dissolvido em THF (3 mL), MeOH (3 mL) e NaOH aquoso (1N, 3 mL) num frasco de fundo redondo de 50 mL. A mistura de reação foi aquecida a 50°C durante 30 min em banho de óleo, em seguida arrefecida para temperatura ambiente. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-35% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para dar o composto do título (10 mg, 42%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,25 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 4,87 (s, 1H), 5,21 (d, J=19,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J=19,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{16}H_{19}N_3O_3$, 302; foi, 302.

EXEMPLO 87: (*R*)-1-(3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo



Ácido (*R*)-3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanóico (10 mg, 0,033 mmol), DMAP (6 mg, 0,05 mmol), 4-metilmorfolina (0,015 mL, 0,13 mmol), cloridrato de EDC (10 mg, 0,050 mmol), hidrato de HOBt (8 mg, 0,050 mmol) e cloridrato de azetidina-3-carbonitrilo (6 mg, 0,050 mmol) foram dissolvidos em DMF (2 mL). A mistura de reação foi agitada em atmosfera de nitrogénio a temperatura ambiente durante 3 h. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-30% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) para dar o composto do título (1,4 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1,18 (s, 9H), 2,35 (d, J=8,8 Hz, 3H) 4,17-4,18 (m, 1H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,52-4,62 (m, 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 5,19-5,23 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,83 (d, J=16,1 Hz, 3H), 8,19 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{20}H_{23}N_5O_2$, 366; foi, 366.

EXEMPLO 88: (*R*)-1-(3-metil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo



(*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo (30 mg, 0,081 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (47 mg, 0,04 mmol), e dioxano (2 mL) foram combinados num frasco de micro-ondas de 5 mL. A mistura foi purgada com nitrogénio e trimetilalumínio (2,0M/tolueno, 0,24 mL, 0,48 mmol) foi adicionado. O frasco foi selado e a mistura de reação foi aquecida num micro-ondas Biotage Initiator™ durante 1 h a 120°C. A reação foi repetida 4 vezes à mesma escala. As misturas de reação foram combinadas, e a mistura resultante foi interrompida com água (0,5 mL), concentrada e purificada por HPLC preparativa (10-30% AcCN/H_2O com 0,035% TFA) seguido por cromatografia *flash* (5% MeOH/95% DCM) para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (41 mg, 29%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,07 (dd, J=15,9, 6,1 Hz, 3H), 2,42 (d, J=6,35 Hz, 3H), 3,69-3,77 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 4,32-4,34 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,20-5,33 (m, 3H), 7,98 (d, J=19,5 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H). [M+H] calc'd para $C_{19}H_{21}N_5O_2$, 352; foi, 352.

A Tabela 2, abaixo, lista dados de inibição de JAK3 e JAK2 para muitos dos compostos descritos nos exemplos. Os compostos foram testados em conformidade com o ensaio descrito na página 28 da descrição. Os dados de inibição são relatados como pIC_{50}, i.e., $-\log_{10}(IC_{50})$, onde IC_{50} é a concentração molar na inibição de 50%. Valores maiores de pIC_{50} representam maior potência.

TABELA 2. Inibição de JAK2 e JAK3

N° de Exemplo	pIC_{50} de JAK3	pIC_{50} de JAK2
2	5,4	5,2
3	5,8	6,1
6	6,3	7,1
9	8,0	7,7
10	7,0	7,1
11	6,5	6,4
12	5,1	5,5
13	5,5	5,3
16	7,3	8,0
17	7,9	8,3
18	4,7	4,7
19	6,5	5,4
20	7,1	5,8
21	6,9	6,1
22	7,5	6,2
23	6,4	5,4
24	5,8	4,9
25	6,7	5,8
26	8,0	6,9
27	6,6	5,5
28	6,4	5,0
29	6,8	5,5
30	5,9	5,5
31	4,7	4,7
32	8,0	6,7
33	7,4	6,1
34	7,8	6,6
35	6,5	5,6
36	6,9	6,0
37	7,2	5,8
38	7,5	6,0
39	8,7	7,5
40	7,3	5,9
41	8,4	7,3
42	8,2	6,9
43	6,1	4,9

44	6,9	5,8
45	7,2	5,7
46	6,6	5,8
47	6,9	5,6
48	6,6	5,3
49	7,0	5,7
50	7,1	5,8
51	8,3	6,8
52	8,0	6,7
53	7,9	6,6
54	5,7	4,5
55	6,0	4,9
56	6,2	5,0
57	7,1	5,8
58	6,5	5,5
59	5,2	4,7
60	6,1	5,0
61	5,2	4,7
62	5,8	4,9
63	6,2	5,2
64	5,6	4,7
65	5,7	5,2
66	5,4	4,7
67	6,6	5,3
68	5,6	4,7
69	6,2	5,0
70	6,3	5,0
71	6,1	5,3
72	6,9	5,7
73	6,8	5,5
74	6,1	5,1
75	7,5	6,1
76	7,2	6,0
77	7,2	5,8
78	5,4	5,0
79	6,9	5,6
80	7,8	6,4
81	8,3	6,9
82	8,7	7,4
83	7,9	6,6
84	6,7	5,5
85	7,0	5,8
86	7,6	6,4
87	8,5	7,3
88	8,8	7,6

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> COMPOSTOS DE DIHIDROPIRROLONAFTIRRIDINONA COMO INIBIDORES DE JAK

<130> P046096EP

<140> 10725338.7

<141> 2010-06-08

<150> US 61/185,157

<151> 2009-06-08

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Substrato marcado com fluorescência para JAK2 e JAK3

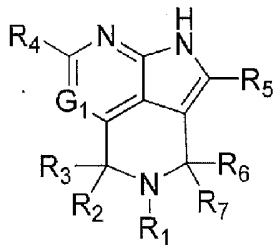
<400> 1

Lys Lys Lys Lys Glu Glu Ile Tyr Phe Phe Phe Gly
1 5 10

Lisboa, 29 de Junho de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

G_1 é selecionado do grupo consistindo de N e CR_8;

R_1 é selecionado do grupo consistindo de cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído, heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente substituído, arilo C_{5-14} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído;

R_2 e R_3 são cada um independente selecionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, ou R_2, R_3, e o átomo de carbono a que estão ligados forma um carbonilo;

R_4 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, halo, hidroxi e amino;

R_5 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, cicloalquilo C_{3-8}, e halo;

R_6 e R_7 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogénio e alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, ou R_6, R_7, e o átomo de carbono a que estão ligados forma um carbonilo;

R_8 é selecionado do grupo consistindo de hidrogénio, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-4} opcionalmente substituído, amida C_{1-9}, oxicarbonilo C_{1-5}, ciano, cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente substituído, arilo C_{5-14} opcionalmente substituído, heteroarilo C_{1-10} opcionalmente substituído, e halo; e em que arilo C_{5-14} refere-se a um hidrocarboneto conjugado monocíclico ou policíclico insaturado possuindo carácter aromático e inclui fenilo, bifenilo, indenilo, ciclopentadienilo, fluorenilo e naftilo; e

com a ressalva de que não mais de um carbonilo é formado a partir de R_2 e R_3 e R_6 e R_7.

2. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que cada um de R_4 e R_5 são hidrogénio.

3. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que G_1 é CR_8.

4. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que G_1 é CR_8 e R_8 é selecionado a partir de hidrogénio, halo, e alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído.

5. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 4, em que G_1 é CR_8 e R_8 é selecionado a partir de hidrogénio, halo, e alquilo C_{1-4}.

6. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R_1 é alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído.

7. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que R_2, R_3, e o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um carbonilo.

8. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 7, em que cada um de R_6 e R_7 é hidrogénio.

9. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que R_6, R_7, e o átomo de carbono ao qual estão ligados formam um carbonilo.

10. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9, em que cada um de R_2 e R_3 é hidrogénio.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é selecionado a partir de:

4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(piperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;
3-oxo-3-(4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)propanenitrilo;

4-metil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

4-(4-metilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

3-(4-metil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)-3-oxopropanonitrilo;

4-etil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

4-(4-etilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

3-(4-etil-4-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-il)-3-oxopropanenitrilo;

4-(pentano-3-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

4-(1-ciclopropil-3-hidroxipropil)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

3-((5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

4-(pirrolidina-3-ilmetil)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

3-(5-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo;

4-(piperidina-3-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

4-(4-etil-1-propionilpiperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

4-(4-etil-1-(pirimidina-4-il)piperidina-4-il)-3,4-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-5(1*H*)-ona;

(*S*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(3-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(4-metil-1-oxo-1-(pirrolidina-1-il)pentano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(2*R*,3*R*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida;
(2*R*,3*S*)-N-ciclopentil-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)pentanamida;
(*R*)-N-ciclopentil-2-ciclopropil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida:
(*R*)-N-ciclopentil-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N,2-diciclopentil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)acetamida;
(*R*)-N-ciclopentil-4,4,4-trifluoro-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-ciclopentil-3-hidroxi-3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-ciano-N-ciclopentilpropanamida;

N-ciclopentil-1-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)ciclopentanocarboxamida;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(cianometil)-3-metilbutanamida;

1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-3-carbonitrilo;

(*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)piperidina-4-carbonitrilo;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(4-cianofenil)-3-metilbutanamida;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H* -il)-N-(3-cianofenil)-3-metilbutanamida;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((*S*)-1-cianobutano-2-il)-3-metilbutanamida;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((*R*)-1-cianobutano-2-il)-3-metilbutanamida;

(*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo;

(*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-(2-cianoetil)-3,3-dimetilbutanamida;

(*R*)-1-(2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3,3-dimetilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo;

(*R*)-1-(2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)azetidina-3-carbonitrilo;

Ácido (*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3-,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanóico;

(2R)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(tetrahidrofurano-3-il)butanamida;

(*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotieno-3-il)butanamida;

(*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metil-N-(2-(metilsulfonil)etil)butanamida;

(*R*)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopirano-4-il)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida;

4-{(1R)-1-[(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)carbonil]-2-metilpropil}-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;

(*R*)-N-(ciclopropilmetoxi)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida;

(2R)-N-(3,3-difluorociclopentil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida;

(*R*)-3-(fluorometil)-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo;

(*R*)-1-(2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)-3-metilazetidina-3-carbonitrilo;
(*R*)-3-metil-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)-azetidina-3-carbonitrilo;
(*R*)-4-(1-morfolina-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(1-(4-metilpiperazina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
4-((2R)-1-(3-hidroxipirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-N-ciclopentil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
4-((2R)-1-(3-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
4-((2R)-1-(3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
4-((2R)-1-(3-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
4-((2R)-1-(3-metilpiperidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(1-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;

(*R*)-4-(1-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-il)-1-oxobutano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-4-(1-oxo-1-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-il)butano-2-il)-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-N-ciclopropil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-(ciclopropilmetil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-isobutil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-isobutil-N-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(2R)-N-(1-hidroxipropano-2-il)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-N-((*S*)-2,3-dihidroxipropil)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*R*)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-fenilbutanamida;
(*R*)-N-(1-(metilsulfonil)piperidina-4-il)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(2R)-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)butanamida;
(2R)-N-(1-cianoetil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanamida;

(*R*)-4-(1-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-3 (1*H*)-ona;
(*R*)-4-(1-(1,1-dioxidotiazolidina-3-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N,3-dimetil-N-(2-(metilsulfonil)etil)butanamida;
(*R*)-N-(cianometil)-2-(6-fluoro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-N,3-dimetilbutanamida;
(*R*)-4-(1-(3-(difluorometil)azetidina-1-il)-3-metil-1-oxobutano-2-il)-6-fluoro-4,5-dihidropirrolo[4,3,2-de][2,6]naftiridina-3(1*H*)-ona;
(*R*)-1-(3-metil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo;
(*R*)-1-(3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo;
(*R*)-N-(cianometil)-3,3-dimetil-2-(3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanamida;
(*S*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
(*R*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carbonitrilo;
(2*S*,4*S*)-1-((*R*)-2-(6-cloro-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)-3-metilbutanoil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo;

(*R*)-1-(3,3-dimetil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo;
(*R*)-1-(3-metil-2-(6-metil-3-oxopirrolo[4,3,2-*de*][2,6]naftiridina-4(1*H*,3*H*,5*H*)-il)butanoil)azetidina-3-carbonitrilo;

estereoisómeros de qualquer um dos compostos acima mencionados; e
sais farmacologicamente aceitáveis de qualquer um dos estereoisómeros ou compostos acima mencionados.

12. Uma composição farmacológica, compreendendo um composto ou sal farmacologicamente aceitável conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

13. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11 para uso como um medicamento.

14. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11 para uso no tratamento de uma doença, distúrbio ou condição selecionado de rinite alérgica, asma alérgica, dermatite atópica, artrite reumatóide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico, psoríase, púrpura trombocitopénica imune, doença pulmonar obstrutiva crónica, e trombose.

15. Uma combinação de uma quantidade eficaz de um composto ou sal farmacologicamente aceitável conforme definido

em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, e pelo menos um agente farmacologicamente ativo adicional.

Lisboa, 29 de Junho de 2015