

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

(22) Data de pedido: 2006.06.07	(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP. 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY NJ 07065-0907 US
(30) Prioridade(s): 2005.06.10 US 689726 P 2005.11.07 US 734188 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.03.19	(72) Inventor(es): PHILIP E. SANDERSON US JIABING WANG US DONNA J. ARMSTRONG US ESSA H. HU US MICHAEL J. III KELLY US
(45) Data e BPI da concessão: 2013.03.27 121/2013	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DA ATIVIDADE DE AKT**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA COMPOSTOS DE NAFTIRIDINA SUBSTITUÍDOS QUE INIBEM A ATIVIDADE DE AKT. EM PARTICULAR, OS COMPOSTOS REVELADOS INIBEM SELETIVAMENTE UMA OU DUAS DAS ISOFORMAS DE AKT. A INVENÇÃO TAMBÉM PROPORCIONA COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO TAIS COMPOSTOS INIBIDORES E MÉTODOS DE INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE AKT PELA ADMINISTRAÇÃO DO COMPOSTO A UM PACIENTE COM NECESSIDADE DE TRATAMENTO DE CANCRO.

RESUMO

"INIBIDORES DA ATIVIDADE DE AKT"

A presente invenção proporciona compostos de naftiridina substituídos que inibem a atividade de Akt. Em particular, os compostos revelados inibem seletivamente uma ou duas das isoformas de Akt. A invenção também proporciona composições compreendendo tais compostos inibidores e métodos de inibição da atividade de Akt pela administração do composto a um paciente com necessidade de tratamento de cancro.

DESCRIÇÃO**"INIBIDORES DA ATIVIDADE DE AKT"****ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A presente invenção diz respeito a compostos de naftiridina substituídos que são inibidores da atividade de uma ou mais das isoformas da serina/treonina-cinase, Akt (também conhecida como PKB, a seguir referida como "Akt"). A presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de utilização dos compostos presentes no tratamento do cancro.

A apoptose (morte celular programada) desempenha papéis essenciais no desenvolvimento embrionário e patogênese de várias doenças, tais como as doenças neuronais degenerativas, doenças cardiovasculares e cancro. Um trabalho recente conduziu à identificação de vários produtos do gene pró-apoptótico e antiapoptótico que estão envolvidas na regulação ou execução da morte celular programada. A expressão de genes antiapoptóticos, tais como Bcl2 ou Bcl-x_L, inibe a morte celular apoptótica induzida por vários estímulos. Por outro lado, a expressão de genes pró-apoptóticos, tais como Bax ou Bad, conduz à morte celular programada (Adams *et al.*, *Science*, **281** (1998) 1322-1326). A execução da morte celular programada mediada por

proteínases relacionadas com caspase-1, incluindo a caspase-3, caspase-7, caspase-8 e caspase-9, etc. (Thornberry *et al.*, *Science*, **281** (1998) 1312-1316).

O caminho da fosfatidilinositol 3'-OH-cinase (PI3K)/Akt parece importante para a regulação da sobrevivência celular/morte celular (Kulik *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **17** (1997) 1595-1606; Franke *et al.*, *Cell*, **88** (1997) 435-437; Kauffmann-Zeh *et al.*, *Nature*, **385** (1997) 544-548; Hemmings, *Science*, **275** (1997) 628-630; Dudek *et al.*, *Science*, **275** (1997) 661-665). Fatores de sobrevivência, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento do nervo (NGF) e fator de crescimento 1 do tipo insulina (IGF-1) promovem a sobrevivência celular sob várias condições pela indução da atividade de PI3K (Kulik *et al.* 1997, Hemmings 1997). PI3K ativada conduz à produção de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PtdIns (3,4,5)-P3) que, por sua vez, se liga a, e promove a ativação da serina/treonina-cinase Akt, que contém um domínio de homologia da plecstrina (PH) (Franke *et al.*, *Cell*, **81** (1995) 727-736; Hemmings, *Science*, **277** (1997) 534; Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **10** (1998) 262-267; Alessi *et al.*, *EMBO J.*, **15** (1996) 6541-6551). Inibidores específicos da PI3K ou mutantes de Akt negativos dominantes vão abolir atividades que promovem a sobrevivência desses fatores de crescimento ou citocinas. Foi anteriormente revelado que os inibidores de PI3K (LY294002 ou wortmanina) bloquearam a ativação de Akt por cinases a montante. Além disso, a introdução de PI3K ou

mutantes de Akt constitutivamente ativas promove a sobrevivência de células sob condições nas quais as células normalmente sofrem morte celular apoptótica (Kulik *et al.* 1997, Dudek *et al.* 1997).

Três membros da subfamília de Akt de proteínas serina/treonina-cinases reguladas por segundo mensageiro foram identificados e denominados Akt1/PKB α , Akt2/PKB β e Akt3/PKB γ (daqui em diante referidos como "Akt1", "Akt2" e "Akt3"), respectivamente. As isoformas são homólogas, particularmente nas regiões que codificam para os domínios catalíticos. Akts são ativadas por eventos de fosforilação que ocorrem em resposta à sinalização de PI3K. PI3K fosforila fosfolípidos de inositol da membrana, gerando os segundos mensageiros de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato e fosfatidilinositol 3,4-bifosfato, que foram mostrados a ligarem-se ao domínio de PH da Akt. O modelo corrente de ativação de Akt propõe o recrutamento da enzima para a membrana por fosfoinosítides 3'-fosforilados, onde a fosforilação dos sítios reguladores de Akt pelas cinases a montante ocorre (B. A. Hemmings, *Science*, **275** (1997) 628-630; B. A. Hemmings, *Science*, **276** (1997) 534; J. Downward, *Science*, **279** (1998) 673-674).

A fosforilação da Akt1 ocorre em dois sítios reguladores, Tre³⁰⁸ na ansa de ativação do domínio catalítico e em Sor⁴⁷³ próximo do terminal carboxilo (D. R. Alessi *et al.*, *EMBO J.*, **15** (1996) 6541-6551, e R. Meier *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **272** (1997) 30491-30497). Os sítios de

fosforilação reguladores equivalentes ocorrem em Akt2 e Akt3. A cinase a montante que fosforila Akt no sítio da ansa de ativação foi clonada e denominada proteína-cinase 1 dependente de 3'-fosfoinosítide (PDK1). PDK1 fosforila não só Akt, mas também cinase S6 ribossômica p70, p90RSK, cinase regulada pelo soro e glucocorticóides (SGK) e proteína-cinase C. A fosforilação da cinase a montante do sítio regulador de Akt próximo do terminal carboxilo ainda não foi identificada, mas artigos recentes envolvem um papel para a cinase ligada a integrina (ILK-1), uma proteína serina/treonina-cinase ou autofosforilação.

A análise dos níveis de Akt em tumores humanos mostrou que Akt2 sobre-expressou num número significativo de câncros do ovário (J. Q. Cheng *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, **89** (1992) 9267-9271) e pâncreas (J. Q. Cheng *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, **93** (1996) 3636-3641). De modo semelhante, Akt3 foi encontrado sobre-expresso em linhagens celulares do cancro da mama e da próstata (Nakatani *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **274** (1999) 21528-21532).

O supressor de tumor PTEN, uma fosfatase de lípido e proteína que remove especificamente o 3'-fosfato de PtdIns(3,4,5)-P3, é um regulador negativo do caminho PI3K/Akt (Li *et al.*, *Science*, **275** (1997) 1943-1947, Stambolic *et al.*, *Cell*, **95** (1998) 29-39, Sun *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*, **96** (1999) 6199-6204). Mutações na linhagem germinativa de PTEN são responsáveis por síndromes de cancro humano, tais como a doença de Cowden (Liaw *et*

al., *Nature Genetics*, **16** (1997) 64-67). PTEN é apagado numa grande percentagem de tumores humanos e as linhagens de células tumorais sem PTEN funcional mostram níveis elevados de Akt ativada (Li *et al.*, *supra*; Guldborg *et al.*, *Cancer Research*, **57** (1997) 3660-3663; Risinger *et al.*, *Cancer Research*, **57** (1997) 4736-4738).

Estas observações demonstram que a via PI3K/Akt desempenha papéis importantes para a regulação da sobrevivência celular ou a apoptose em tumorigênese.

A inibição da ativação e da atividade de Akt podem ser conseguidas pela inibição de PI3K com inibidores tais como LY294002 e wortmanina. Contudo, a inibição de PI3K tem o potencial para afetar de forma indiscriminada não apenas todas as três isoenzimas Akt, mas também outras moléculas de sinalização que contêm o domínio de PH que são dependentes de PtdIns(3,4,5)-P₃, tal como a família de tirosina-cinases Tec. Além disso, foi revelado que a Akt pode ser ativada por sinais de crescimento que são independentes da PI3K.

Alternativamente, a atividade de Akt pode ser inibida através do bloqueio da atividade da cinase PDK1 a montante. nenhuns inibidores de PDK1 específicos foram revelados. Mais uma vez, a inibição da PDK1 resultaria na inibição de múltiplas proteínas cinases cujas atividades dependem de PDK1, tais como as atípicas isoformas de PKC, SGK e cinases S6 (Williams *et al.*, *Curr. Biol.*, **10** (2000)

439-448. WO 2004/096130 e US 2003/199511 também revelam inibidores da proteína-quinase.

É um objeto da presente invenção proporcionar novos compostos que são inibidores de Akt.

É também um objeto da presente invenção proporcionar composições farmacêuticas que compreendem os novos compostos que são inibidores de Akt.

É também um objeto da presente invenção proporcionar um método para o tratamento de cancro que compreende a administração de tais inibidores da atividade de Akt.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

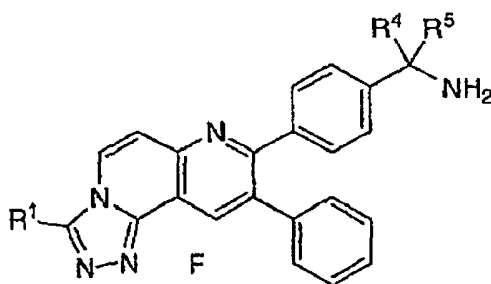
A presente invenção proporciona compostos de naftiridina substituídos que inibem a atividade de Akt. Em particular, os compostos revelados inibem seletivamente uma ou duas das isoformas de Akt. A invenção também proporciona composições compreendendo tais compostos inibidores e métodos de inibição da atividade de Akt pela administração do composto a um paciente com necessidade de tratamento de cancro.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção são úteis na inibição da atividade de serina/treonina-quinase Akt. Numa

primeira forma de realização da presente invenção, os inibidores da atividade de Akt são ilustrados pela Fórmula J tal conforme definido nas reivindicações.

Numa forma de realização, os inibidores da presente invenção são ilustrados pela Fórmula F:



em que:

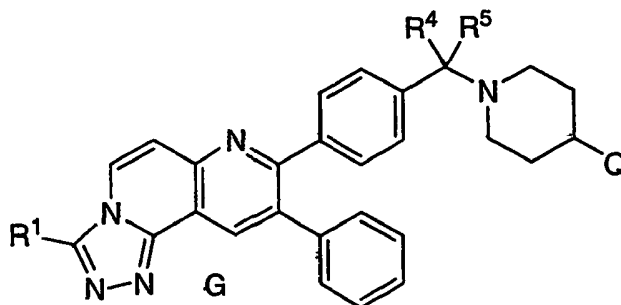
R^4 e R^5 são independentemente: H e alquilo C_1-C_6 , em que o referido alquilo está facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre: OH e halo; e em que R^4 e R^5 podem estar unidos para formarem um cicloalquilo C_3-C_7 ; e

R^1 é conforme definido na reivindicação 3; ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou um seu estereoisômero.

Numa forma de realização, os inibidores da presente invenção são ilustrados pela Fórmula F em que:

R^1 é selecionado de entre: H, NH_2 , OH e alquilo C_1-C_6 ;
 R^4 e R^5 são independentemente: H e alquilo C_1-C_6 ;
ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou um seu estereoisômero.

Numa forma de realização, os inibidores da presente invenção são ilustrados pela fórmula G:



em que:

a é 0 ou 1, b é 0 ou 1, m é 0, 1 ou 2;

Q é selecionado de entre: heterociclo, o qual é facultativamente substituído com um ou mais substituintes selecionados de entre R^{6a};

R¹ é selecionado de entre: H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-alcenilo C₂-C₁₀, (C=O)_aO_b-alcinilo C₂-C₁₀, CO₂H, halogénio, OH, O_b-perfluoroalquilo C₁-C₆, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo C₃-C₈, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo C₁-C₁₀ e (C=O)_aO_b-heterociclilo, em que o referido alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo é facultativamente substituído com um ou mais substituintes selecionados de entre R⁶;

R⁴ e R⁵ são independentemente: H, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₁-C₆, alcinilo C₁-C₆, em que o referido alquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre: OH e halo; e em que R⁴ e R⁵ podem ser tomados em conjunto para formar um cicloalquilo C₃-C₇, em que o referido cicloalquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre R⁶;

R^6 é: $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -arilo, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, CO_2H , halo, CN, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, oxo, CHO, $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo C_1-C_{10} ou $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, heterociclilo e cicloalquilo facultativamente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de entre R^{6a} ;

R^{6a} é selecionado de entre: $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , O_a -perfluoroalquilo C_1-C_3 , (alquileno C_0-C_6)- $S(O)_mR^a$, SH, oxo, OH, halo, CN, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , alquileno C_0-C_6 -arilo, (alquileno C_0-C_6)-heterociclilo, (alquileno C_0-C_6)- $N(R^b)_2$, $C(O)R^a$, (alquileno C_0-C_6)- CO_2R^a , $C(O)H$ e (alquileno C_0-C_6)- CO_2H , sendo os referidos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo e heterociclilo facultativamente substituídos com até três substituintes selecionados de entre R^b , OH, alcoxi C_1-C_6 , halogéneo, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b$ -alquilo C_1-C_6 , oxo e $N(R^b)_2$;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de entre: H, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , SH, SO_2R^a e $(C=O)_aNR^b_2$, sendo os referidos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alcenilo e alcinilo são facultativamente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de entre R^{6a} , ou R^7 e R^8 podem ser tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados para formarem um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 3-7 membros em cada anel e contendo facultativamente, em adição ao azoto, um ou dois hetero-

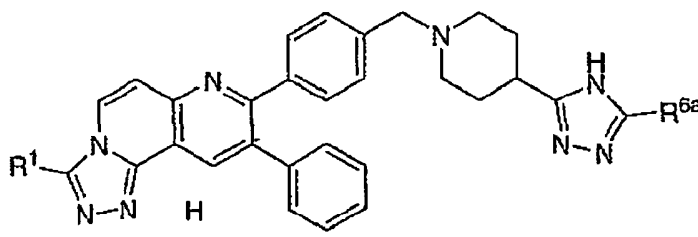
átomos adicionais selecionados de entre N, O e S, sendo o referido heterociclo monocíclico ou bicíclico facultativamente substituído com um ou mais substituintes selecionados de entre R^{6a};

R^a é alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo ou heterociclilo; e

e R^b é independentemente: H, alquilo C₁-C₆, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₆ ou S(O)_mR^a;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu estereoisómero.

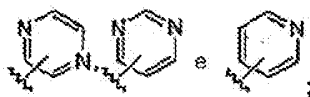
Numa forma de realização os inibidores da presente invenção são ilustrados pela Fórmula H:



em que:

R¹ é heterociclilo, sendo o referido heterociclilo facultativamente substituído com desde um até três substituintes selecionados de entre: alquilo C₁-C₆, OH, halo e NH₂;

R^{6a} é selecionado de entre:



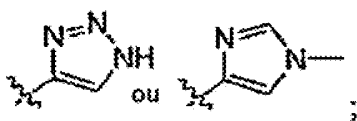
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou seu

estereoisómero.

Numa forma de realização, os inibidores da presente invenção são ilustrados pela Fórmula H:

em que:

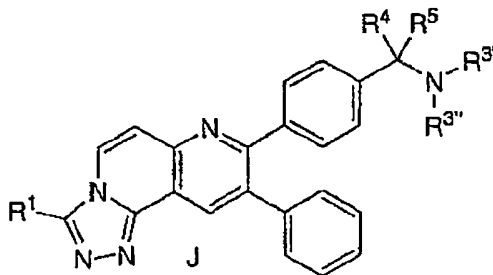
R^1 é selecionado de entre:



e todos os outros substituintes e variáveis são conforme definido na nona forma de realização;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou seu estereoisómero.

Os inibidores da presente invenção são ilustrados pela Fórmula J:



em que:

a é 0 ou 1; b é 0 ou 1; m é 0, 1 ou 2;

R^1 é selecionado de entre: CF_3 , H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alcenilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -alcinilo C_2-C_{10} , CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo C_1-C_{10} e $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e

heterociclilo facultativamente substituídos com um a seis substituintes selecionados de entre R⁶;

R^{3'} e R^{3''} são independentemente selecionados de entre: CF₃, H, oxo, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_b-arilo, (C=O)_aO_b-alcenilo C₂-C₁₀, (C=O)_aO_b-alcinilo C₂-C₁₀, CO₂H, halo, OH, O_b-perfluoroalquilo C₁-C₆, (C=O)_aNR⁷R⁸, CN, (C=O)_aO_b-cicloalquilo C₃-C₈, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo C₁-C₁₀, (C₁-C₆)alquil-heterociclilo e (C=O)_aO_b-heterociclilo, sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R⁶; ou R^{3'} e R^{3''} podem ser tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados para formarem um grupo piperidino ou pirrolidino que pode ser facultativamente substituído com um até cinco substituintes selecionados de entre R⁶;

R⁴ e R⁵ são independentemente: H, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, em que o referido alquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre: OH e halo; e em que R⁴ e R⁵ podem ser tomados em conjunto para formar um cicloalquilo C₃-C₇, em que o referido cicloalquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre R⁶;

R⁶ é: CF₃, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₁₀, (C=O)_aO_barilo, alcenilo C₂-C₁₀, alcinilo C₂-C₁₀, (C=O)_aO_b-heterociclilo, CO₂H, halo, CN, OH, O_b-perfluoroalquilo C₁-C₆, O_a(C=O)_bNR⁷R⁸, oxo, CHO, (N=O)R⁷R⁸, S(O)_mNR⁷R⁸, SH, S(O)_m-alquilo C₁-C₁₀ ou (C=O)_aO_b-cicloalquilo C₃-C₈, sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, heterociclilo, e cicloalquilo

facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R^{6a} ;

R^{6a} é selecionado de entre: CF^3 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , O_a -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenos $C_0-C_6-S(O)_mR^a$, SH, oxo, OH, halo, CN, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilenos C_0-C_6 -arilo, alquilenos C_0-C_6 -heterociclilo, alquilenos $C_0-C_6-N(R^b)_2$, $(C=O)_aNR^b_2$, $C(O)R^a$, alquilenos $C_0-C_6-CO_2R^a$, $C(O)H$, e alquilenos $C_0-C_6-CO_2H$, sendo os referidos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo e heterociclilo facultativamente substituídos com até três substituintes selecionados de entre R^b , OH, alcoxí C_1-C_6 , halogéneo, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b$ -alquilo C_1-C_6 , oxo, e $N(R^b)_2$;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de entre: CF^3 , H, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, -alcenilo C_2-C_{10} , -alcinilo C_2-C_{10} , SH, SO_2R^a , e $(C=O)_aNR^b_2$, sendo os referidos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alcenilo e alcinilo facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R^{6a} , ou R^7 e R^8 podem ser tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados para formarem um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 3-7 membros em cada anel e contendo facultativamente, em adição ao azoto, um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de entre N, O e S, sendo o referido heterociclo monocíclico ou bicíclico facultativamente substituído com um a seis substituintes selecionados de entre R^{6a} ;

R^a é alquilo C_1-C_6 , NR^b_2 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo ou

heterociclilo; e

R^b é independentemente: H, alquilo C₁-C₆, NH₂, arilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃-C₆, (C=O)_aO_b-alquilo C₁-C₆ ou S(O)_mR^a;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou seu estereoisómero.

Os compostos específicos da presente invenção incluem:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);

9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-6**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-tiol (**1-7**);

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-2**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-3**);

3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-4**);

3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-5**); e

2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol (**2-6**);

ou um seu sal ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável.

Exemplos dos compostos da presente invenção incluem sais de TFA dos seguintes compostos:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);

9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-6**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-tiol (**1-7**);

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-2**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-3**);

3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-

-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-4);

3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-
-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-5);

2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-
triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol (2-6);

3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-
-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-9);

3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-
-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-10);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-
-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]-
pirimidin-2-il [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-11);

3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-
-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-12);

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-
-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (13-3);

5-[(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}amino)metil]-
piridin-2-ol (13-8);

N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-
-il)-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
benzil}propano-1,3-diamina (13-9);

N^3 -{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}- N^1 -(4-hidroksifenil)-beta-alaninamida (**14-6**);

1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**16-13**); e

4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (**16-41**);

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1-benzotien-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-metanamina (**16-42**);

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;
(**16-43**);

1-{4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[*c*]-pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina (**16-44**);

1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**16-48**);

1-{4-[9-fenil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-49**);

1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-50**);

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-51**);

4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina (**16-52**);

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-53**);

1-{4-[3-(3-metil-2H-3lambda⁵-imidazol-4-il)-9-fenil-

[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina
(16-54);

4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina (16-55);

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-56);

4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina (16-57);

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-il)-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina
(16-58);

4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (16-59);

1-{4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina
(16-60);

1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-61);

1-{4-[3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]tria-
zolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-62);

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina
(16-63);

4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (16-64);

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2-benzotien-1-
-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina (16-65);

1-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-etano-1,2-diol (16-68);

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}imidazolidin-2-ona **(16-69)**;

(2*R*)-2-amino-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil-
-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol **(16-70)**;

(2*R*)-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2-(metilamino)etanol **(16-71)**;

1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(17-6)**;

1-{4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(17-7)**;

1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina **(33-5)**;

1-{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclo-propanamina
(33-6);

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-
-ciclopropanamina **(33-7)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-4-il-2-furamida **(39-2)**;

(3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]-
ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina
(39-43);

3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(quinolin-3-il-carbonil)-
amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridina **(39-44)**;

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-
-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-46)**;

1-[4-(9-etil-2-fenil-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido-[2,3-b]pirazina-3-il)fenil]-ciclopropanamina (**42-6**); e

1-[4-(9-etil-3-fenil[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pirido-[2,3-b]pirazin-2-il)fenil]-ciclopropanamina (**42-7**);

ou um seu estereoisómero.

Exemplos dos compostos da presente invenção incluem sais de ácido fórmico dos seguintes compostos:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**); e

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);

ou um seu estereoisómero.

Os compostos específicos da presente invenção incluem:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol (**1-5**);

9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-6**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-

-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-tiol (1-7);

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-2);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-3);

3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-4);

3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{([4-(5-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-5);

2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol (2-6);

8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridin-3-ol (3-8);

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3);

4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]-naftiridin-8-il)-benzilamina (5-3);

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2);

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4); e

9-fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridina (8-10)

ou um seu sal ou estereoisómero farmacologicamente aceitável.

Exemplos dos compostos da presente invenção incluem sais de HCl dos compostos seguintes:

8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-[1,6]naftiridin-3-ol (**3-8**);

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**4-3**);

4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]-naftiridin-8-il)-benzilamina (**5-3**);

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**6-2**); e

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**7-4**);

3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridina (**9-5**);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metilcarbamato de *terc*-butilo (**9-6**);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**9-7**);

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (**9-8**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-13);

3-(1H-benzimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-14);

3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-15);

3-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-16);

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-17);

9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-18);

3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (9-19);

3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-20);

4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (9-21);

3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (9-22);

2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol **(9-23)**;

1-{4-[3-(5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida **(9-24)**;

1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil]piperidina-4-carboxamida **(9-25)**;

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(13-3)**;

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(13-4)**;

N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}amina **(13-5)**;

N'-(2-hidroxi-fenil)-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-beta-alaninamida **(13-6)**;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida **(13-7)**;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-[3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)-propan-1-amina **(13-10)**;

2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil]-propan-1-amina **(13-11)**;

2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina
(13-12);

2,3-di-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina (13-13);

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina (13-14);

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina (13-15);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-
-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
benzil}-propan-1-amina (13-16);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo-
[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-
-8-il)benzil]propan-1-amina (13-17);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]-
pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-
benzil]propan-1-amina (13-18);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-
triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
benzil}-propan-1-amina (13-19);

N-{4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-3-hidroxi-2,2-dimetil-propan-
-1-amina (13-21);

N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N¹-(2-hidroxifenil)-beta-
-alaninamida (14-4);

(8-{4-[(ciclo-hexilamino)metil]fenil}-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metanol (14-5);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**14-7**);

1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida (**14-8**);

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-4**);

1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**16-5**);

1-{4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-6**);

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}benzitrilo (**16-7**);

4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina (**16-8**);

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-9**);

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}piridina-2-ol (**16-10**);

1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**16-11**);

4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina (**16-12**);

1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**16-14**);

1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-15**);

1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (**16-16**);

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-17)**;

1-{4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-18)**;

1-{4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina
(16-19);

1-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-20)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-21)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-22)**;

1-{4-[9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-23)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina **(16-24)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol **(16-25)**;

1-{4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-26)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil) [1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-27)**;

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridina-3-carboxamida **(16-28)**;

1-{4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-29)**;

1-(4-{3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-30)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}acetonitrilo (16-31);

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol (16-32);

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)acetamida (16-33);

1-[4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-36);

1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-38);

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-40);

1-(4-{9-fenil-3-[(2*R*)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina (16-44);

1-(4-{9-fenil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina (16-45);

4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il]-benzilamina (16-46);

1-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-47);

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]-
piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
fenil}metanamina (16-66);

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-propan-2-amina (16-67);

1-{4-[3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-72);

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-
-3-ona (16-73);

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-4,5-di-hidropiridazin-3(2H)-
-ona (16-74);

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}piridazin-3(2H)-ona (16-75);

N-(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)acetamida (16-76);

1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-77);

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-78);

(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)metanol (16-79);

4-[3-(4-ciclo-hexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (16-80);

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ona
(16-81);

1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-82);

4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (16-83);

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-84);

1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-85);

1-[4-(3-imidazol[1,2-*a*]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-86);

1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]metanamina (17-4);

N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-amina (17-5);

9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (21-4);

1-{4-[9-fenil-3-(3H-1 λ ⁴,3-tiazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-4);

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4 λ ⁵-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-5);

1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-6);

1-{4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (26-3);

1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida (26-4);

1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (26-5);

2-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il[metil]amino]etanol (26-6);

1-(4-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina (26-7);

4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina (26-8);

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina (26-9);

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina (26-10);

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**31-1**);

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]-piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}ciclo-propanamina (**33-8**);

1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina (**33-9**);

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopropanamina (**33-10**);

(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**34-5**);

(1*R*)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**34-6**);

(1*R*)-1-{4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina (**35-1**);

(1*R*)-1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina (**35-2**);

(1*R*)-1-{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamida (**35-3**);

(1*R*)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etanamina (**35-4**);

(1*R*)-1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**35-5**);

(1*R*)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**35-6**);

- (1*R*)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-1-amina (**36-1**);
- 2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina (**37-4**);
- 2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina (**38-1**);
- 3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina (**39-1**);
- N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-2-furamida (**39-3**);
- N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-1*H*-pirrole-3-carboxamida (**39-4**);
- 4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)morfolina (**39-7**);
- 2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-amino}-2-oxoetanamina (**39-8**);
- 4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina (**39-9**);
- 2,4-di-hidroxi-6-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-pirimidina (**39-10**);
- 2-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)piridina (**39-11**);
- 3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-amino}-2-oxoetil)-piridina (**39-12**);
- 3-metil-9-fenil-8-[4-({[(piridin-3-ilamino)carbonil]-amino}metil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**39-14**);

3-metil-9-fenil-8-(4-{{(piridin-3-ilcarbonil) amino}-metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-20);

3-metil-9-fenil-8-(4-{{(quinolin-3-ilcarbonil) amino}-metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-26);

8-(4-{{(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil) amino}metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-29);

8-(4-{{(1*H*-benzimidazol-2-ilacetil) -amino}-metil}-fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-30);

3-metil-8-[4-{{(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-carbonil} amino}metil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-34);

3-metil-9-fenil-8-(4-{{(3-piridin-3-il-propanoil) amino}-metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-37);

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{{(piridin-3-ilacetil) amino}metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-38);

9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-{{(piridin-3-ilacetil) amino}metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (39-39);

N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-47); e

N-{(1*R*)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida (39-49);

ou um seu estereoisómero.

Outros compostos específicos do invenção incluem:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina **(1-4)**;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-ol **(1-5)**;

9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazol[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina **(1-6)**;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-tiol **(1-7)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(2-2)**;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(2-3)**;

3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(2-4)**;

3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{([4-(5-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina **(2-5)**;

2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol **(2-6)**;

8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol (**3-8**);

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**4-3**);

4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzilamina (**5-3**);

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina (**6-2**);

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (**7-4**);

9-fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**8-10**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**9-4**);

3-(1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**9-5**);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metilcarbamato de *terc*-butilo (**9-6**);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**9-7**);

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-di-hidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona (**9-8**);

3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-9);

3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-10);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-11);

3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-12);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-13);

3-(1H-benzimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-14);

3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-15);

3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-16);

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (9-17);

9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-18);

3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**9-19**);

3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina (**9-20**);

4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-21**);

3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-22**);

2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]fenol (**9-23**);

1-{4-[3-(5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}benzil]-piperidina-4-carboxamida (**9-24**);

1-[4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}benzil]piperidina-4-carboxamida (**9-25**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**10-4**);

9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**11-4**);

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**12-1**);

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**13-3**);

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**13-4**);

N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}benzil}amina (**13-5**);

N¹-(2-hidroxi-fenil)-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}-benzil}-beta-alaninamida (**13-6**);

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}benzil}-piperidina-4-carboxamida (**13-7**);

5-[(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}benzil)amino]metil-piridin-2-ol (**13-8**);

N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}-benzil}-propano-1,3-diamina (**13-9**);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-propan-1-amina (**13-10**);

2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina (**13-11**);

2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina (**13-12**);

2,3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina (**13-13**);

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina (**13-14**);

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina (**13-15**);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-propan-1-amina (**13-16**);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina (**13-17**);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]propan-1-amina (**13-18**);

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-propan-1-amina (**13-19**);

{[8-(4-{(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino}metil)-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-metil}carbamato de *terc*-butilo (**13-20**);

N-{4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-3-hidroxi-2,2-dimetil-propan-1-amina (**13-21**);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (**14-3**);

N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N¹-(2-hidroxifenil)-beta-alaninamida (**14-4**);

(8-{4-[(ciclo-hexilamino)metil]fenil}-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il)metanol (14-5);

N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N¹-(4-hidroxifenil)-beta-
-alaninamida (14-6);

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-
-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-il]metanol (14-7);

1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-piperidina-4-carboxamida (14-8);

{8-[4-(1-aminociclopropil)-fenil]-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (15-2);

1-[4-(9-fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-3);

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-4);

1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-5);

1-{4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (16-6);

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}benzotrilo (16-7);

4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzilamina (16-8);

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metamina (16-9);

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}piridina-2-ol (16-10);

1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-11);

4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina **(16-12)**;

1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-13)**;

1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-14)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-15)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-16)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-17)**;

1-{4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-18)**;

1-{4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-19)**;

1-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-20)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-21)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-22)**;

1-{4-[9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-23)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina **(16-24)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol **(16-25)**;

1-{4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-26)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil)[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-27)**;

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridina-3-carboxamida **(16-28)**;

1-{4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-29)**;

1-(4-{3-[(metilsulfonil)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-30)**;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}acetitrilo **(16-31)**;

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol **(16-32)**;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)acetamida **(16-33)**;

4-[3-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina
(16-34);

1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-35)**;

1-[4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-36)**;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,2-benzisoxazol-
-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina **(16-37)**;

1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-38)**;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-39)**;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-40)**;

4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-41)**;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1-benzotien-3-
-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina **(16-42)**;

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-43)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[*c*]-
pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
fenil}metanamina **(16-44)**;

1-(4-{9-fenil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina **(16-45)**;

4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
naftiridin-8-il]benzilamina **(16-46)**;

1-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-47)**;

1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-48)**;

1-{4-[9-fenil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-49)**;

1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-50)**;

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-51)**;

4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-52)**;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-53)**;

1-{4-[3-(3-metil-2H-3lambda⁵-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-54)**;

4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-55)**;

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-56)**;

4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-57)**;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-il)-1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-58)**;

4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-59)**;

1-{4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanamina **(16-60)**;

1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-61)**;

1-{4-[3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-62)**;

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-63)**;

4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-64)**;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2-benzotien-1-il)] [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-metanamina **(16-65)**;

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]-piridin-2-il)] [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina **(16-66)**;

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-propan-2-amina **(16-67)**;

1-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-iletano-1,2-diol **(16-68)**;

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}imidazolidin-2-ona **(16-69)**;

(2*R*)-2-amino-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol **(16-70)**;

(2*R*)-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2-(metilamino)etanol **(16-71)**;

1-{4-[3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-72)**;

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2,4-di-hidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona **(16-73)**;

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-4,5-di-hidropiridazin-3(2*H*)-ona **(16-74)**;

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}piridazin-3(2*H*)-ona **(16-75)**;

N-(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)acetamida; **(16-76)**;

1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-77)**;

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-78)**;

(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)metanol **(16-79)**;

4-[3-(4-ciclo-hexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-80)**;

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ona **(16-81)**;

1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-82)**;

4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(16-83)**;

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-84)**;

1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(16-85)**;

1-[4-(3-imidazol[1,2-*a*]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(16-86)**;

5-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}metil)piridin-2-ol **(17-3)**;

1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]metanamina **(17-4)**;

N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amina **(17-5)**;

1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(17-6)**;

1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina **(17-7)**;

N-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(18-1)**;

4-([4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino)metil)fenol **(19-1)**;

1-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanamina **(20-1)**;

9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(21-4)**;

1-{4-[3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(22-3)**;

1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda⁴,3-tiazol-5-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(22-4)**;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda⁵-[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(22-5)**;

1-(4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina **(22-6)**;

4-[9-fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(26-2)**;

1-{4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(26-3)**;

1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida **(26-4)**;

1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina **(26-5)**;

2-[(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il[metil]amino)etanol **(26-6)**;

1-(4-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina **(26-7)**;

4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina **(26-8)**;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina **(26-9)**;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina **(26-10)**;

[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanol **(28-1)**;

{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}metanol **(28-2)**;

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-
-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanol
(29-2);

9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-
-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina
(30-1);

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il-
-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridina **(31-1)**;

9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-
-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol
(32-1);

1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina **(33-5)**;

1-{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil}ciclo-propanamina
(33-6);

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina **(33-7)**;

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}ciclo-propanamina **(33-8)**;

1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina **(33-9)**;

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopropanamina **(33-10)**;

(1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina **(34-5)**;

(1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina **(34-6)**;

(1R)-1-{4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina **(35-1)**;

(1R)-1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina **(35-2)**;

(1R)-1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina **(35-3)**;

(1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etanamina **(35-4)**;

(1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina **(35-5)**;

(1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina **(35-6)**;

(1R)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-1-amina **(36-1)**;

2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina **(37-4)**;

2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina **(38-1)**;

3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina **(39-1)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-4-il-2-furamida **(39-2)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-2-furamida **(39-3)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-1*H*-pirrole-3-carboxamida **(39-4)**;

2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-5)**;

(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo **(39-6)**;

4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)morfolina **(39-7)**;

2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetanamina **(39-8)**;

4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina **(39-9)**;

2,4-di-hidroxi-6-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-

triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-
-oxoetil)-pirimidina **(39-10)**;

2-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina **(39-11)**;

3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina **(39-12)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]-2-pirazin-2-ilacetamida **(39-13)**;

3-metil-9-fenil-8-[4-({[(piridin-3-ilamino)carbonil]-
amino}metil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina
(39-14);

2-(2-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-15)**;

2-(3-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-16)**;

2-(4-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]tri-
azolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-17)**;

2-(3,4-di-hidroxifenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-18)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]-2-fenilacetamida **(39-19)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-({[(piridin-3-ilcarbonil)amino]-
metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-20)**;

2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-benzamida **(39-21)**;

2-(4-hidroxifenil)-2-metil-*N*-[4-(3-metil-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-
propanamida **(39-22)**;

4-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-nafti-
ridin-8-il)benzil]amino}-4-oxobutanoato de metilo **(39-23)**;

2-hidroxi-*N*-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-benzamida **(39-24)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-acetamida; **(39-25)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-{[(quinolin-3-ilcarbonil)amino]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-26)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida; **(39-27)**;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)-acetamida; **(39-28)**;

8-(4-{[(1*H*-benzimidazol-1-ilacetil)amino]metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-29)**;

8-(4-{[(1*H*-benzimidazol-2-ilacetil)-amino]-metil}-fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-30)**;

2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-acetamida **(39-31)**;

2-(1*H*-indazol-1-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-32)**;

2-(5,6-dimetil-4-oxotieno[2,3-*d*]pirimidin-3(4*H*)-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-33)**;

3-metil-8-[4-({[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-

carbonil]amino}metil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-34)**;

2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-35)**;

3-ciano-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propanamida **(39-36)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-{[(3-piridin-3-il-propanoil)-amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-37)**;

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[(piridin-3-ilacetil)amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-38)**;

9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-{[(piridin-3-ilacetil)amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-39)**;

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida **(39-40)**;

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-{4-{3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida; **(39-41)**;

{2-[[4-(3-{(terc-butoxicarbonil)amino}metil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil](3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino]-2-oxoetil}carbamato de terc-butilo **(39-42)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]-ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-43)**;

3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(quinolin-3-ilcarbonil)-amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-44)**;

N-{1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropil}-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)acetamida; **(39-45)**;

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina **(39-46)**;

N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida **(39-47)**;

N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida **(39-48)**;

N-{(1*R*)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida **(39-49)**;

N-{1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida **(39-50)**; e

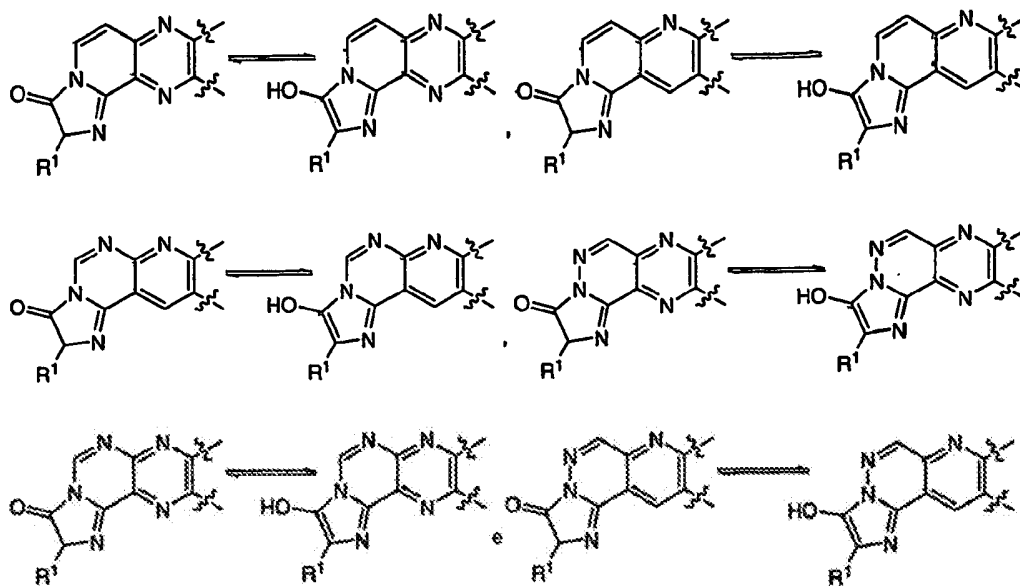
N-{1-metil-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida **(39-51)**;

ou um seu sal ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável.

Os compostos da presente invenção podem ter centros assimétricos, eixos quirais e planos quirais (conforme descrito em: E. L. Eliel e S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons,

Nova Iorque, 1994, páginas 1119-1190), e ocorrem como racematos, misturas racêmicas e como diastereómeros individuais, com todos os isômeros possíveis e as suas misturas, incluindo isômeros óticos, estando todos estes estereoisômeros incluídos na presente invenção.

Além disso, os compostos aqui revelados podem existir como tautômeros e ambas as formas tautoméricas destinam-se a ser abrangidas pelo âmbito e alcance da invenção, mesmo apesar de apenas uma estrutura tautomérica estar delineada. Por exemplo, o que se segue está dentro do âmbito e alcance da presente invenção:



Os tetrazóis existem como uma mistura de tautômeros 1H/2H. As formas tautoméricas da porção tetrazol também estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção.

Quando qualquer variável (por exemplo, R², etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte, a sua definição em cada ocorrência é independente de qualquer outra ocorrência. Além disso, as combinações de substituintes e variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultarem em compostos estáveis. As linhas desenhadas nos sistemas anelares a partir de substituintes representam que a ligação indicada pode estar anexada a qualquer dos átomos do anel substituíveis. Se o sistema de anel é bicíclico, pretende-se que a ligação seja efetuada a qualquer um dos átomos adequados em qualquer anel da porção bicíclica.

Entende-se que um ou mais átomos de silício (Si) pode ser incorporado nos compostos da presente invenção no lugar de um ou mais átomos de carbono por um perito vulgar na técnica para produzir compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados por técnicas conhecidas na técnica a partir de materiais de partida prontamente disponíveis. O carbono e o silício diferem no seu raio covalente levando a diferenças na distância de ligação e arranjo estérico quando se comparam ligações do elemento C e do elemento Si análogas. Tais diferenças conduzem a alterações subtis no tamanho e na forma de compostos contendo silício, quando se compara com o carbono. Um perito vulgar na técnica compreenderá que as diferenças no tamanho e forma podem conduzir a alterações subtis ou dramáticas na potência, solubilidade, falta de atividade fora do alvo, propriedades de empacotamento e

assim por diante (J. O. Diass *et al.*, *Organometallics*, **5** (2006) 1188-1198; G. A. Showell *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **16** (2006) 2555-2558).

Entende-se que substituintes e padrões de substituição nos compostos da presente invenção podem ser selecionados por um perito vulgar na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados por técnicas conhecidas na técnica, bem como aquelas métodos descritos abaixo, a partir de materiais de partida prontamente disponíveis. Se um substituinte é ele próprio substituído com mais do que um grupo, é entendido que estes múltiplos grupos podem estar no mesmo carbono ou em carbonos diferentes, desde que a estrutura resulte estável. A frase "facultativamente substituído com um ou mais substituintes" deve ser tomada como sendo equivalente à frase "facultativamente substituído com pelo menos um substituinte" e em tais casos a forma de realização preferida terá desde zero a quatro substituintes, e a forma de realização mais preferida terá desde zero a três substituintes.

Tal como aqui usado, "alquilo" destina-se a incluir grupos hidrocarboneto alifáticos saturados de cadeia não só ramificada mas também linear tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C₁-C₁₀, como em "alquilo C₁-C₁₀" é definido para incluir grupos tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono num arranjo linear ou ramificado. Por exemplo, "alquilo C₁-C₁₀" inclui

especificamente metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *i*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, e assim por diante.

O termo "cicloalquilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado monocíclico tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "cicloalquilo" inclui ciclopropilo, metilciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclo-hexilo e assim por diante.

"Alcoxi" representa um grupo alquilo ou cíclico ou não cíclico do número indicado de átomos de carbono ligados através de uma ponte de oxigênio. "Alcoxilo" por conseguinte abrange as definições acima de alquilo e cicloalquilo.

Se nenhum número de átomos de carbono está especificado, o termo "alcenilo" diz respeito a um radical hidrocarboneto não aromático, linear, ramificado ou cíclico, contendo de 2 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Preferivelmente, uma ligação dupla carbono-carbono está presente, e até quatro ligações duplas carbono-carbono não-aromáticas podem estar presentes. Deste modo, "alcenilo C₂-C₁₀" significa um radical alcenilo tendo desde 2 a 10 átomos de carbono. Os grupos alcenilo incluem etenilo, propenilo, butenilo, 2-metilbutenilo e ciclo-hexenilo. A porção linear, ramificada ou cíclica do grupo alcenilo pode conter

ligações duplas e pode ser substituída se um grupo alcenilo substituído está indicado.

O termo "alcinilo" diz respeito a um radical hidrocarboneto linear, ramificado ou cíclico, contendo de 2 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Até três ligações triplas carbono-carbono podem estar presentes. Por conseguinte, "alcinilo C₂-C₁₀" significa um radical alcinilo tendo de 2 a 10 átomos de carbono. Os grupos alcinilo incluem etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo e assim sucessivamente. A porção linear, ramificada ou cíclica do grupo alcinilo pode conter ligações triplas e pode ser substituída se um grupo alcinilo substituído estiver indicado.

Em certos casos, os substituintes podem ser definidos com uma gama de carbonos que inclui zero, tal como (alquileno C₀--C₆)-arilo. Se arilo for tomado como sendo fenilo, esta definição incluirá o próprio fenilo, bem como -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph e assim por diante.

Conforme aqui usado, "arilo" pretende significar qualquer anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais elementos arilo incluem fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo e bifenilo. Nos casos em que o substituinte arilo seja bicíclico e um anel seja não aromático, é entendido que a ligação é feita através do anel aromático.

O termo heteroarilo, conforme aqui usado, representa um anel monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático e contém desde 1 até 4 heteroátomos selecionados do grupo constituído por O, N e S. Os grupos heteroarilo dentro do âmbito e alcance desta definição incluem, mas sem constituir limitação: acridinilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetra-hidroquinolina. Como com a definição abaixo de heterociclo, "heteroarilo" é também entendido incluir o derivado N-óxido de qualquer heteroarilo contendo azoto. Nos casos em que o substituinte heteroarilo seja bicíclico e um anel é não aromático ou não contém heteroátomos, é entendido que a ligação se faz via o anel aromático ou através do anel que contém o heteroátomo, respetivamente. Tais porções heteroarilo para o substituinte Q incluem, mas sem constituir limitação: 2-benzimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo e 4-isoquinolinilo.

O termo "heterociclo" ou "heterociclilo", conforme aqui usado, pretende significar um heterociclo aromático ou não aromático de 3 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados a do grupo constituído por O, N e S, e inclui grupos bicíclicos. "Heterociclilo" inclui

por conseguinte os heteroarilos acima mencionados, bem como os seus análogos di-hidro e tetra-hidro. Exemplos adicionais de "heterociclilo" incluem, mas sem constituir limitação, os seguintes: benzoimidazolilo, benzoimidazolonoilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolililo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftopiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetra-hidropiranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidililo, 1,4-dioxanilo, hexa-hidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, di-hidrobenzoimidazolilo, di-hidrobenzofuranilo, di-hidrobenzotiofenilo, di-hidrobenzoxazolilo, di-hidrofuranilo, di-hidroimidazolilo, di-hidroindolilo, di-hidroisoxazolilo, di-hidroisotiazolilo, di-hidro-oxadiazolilo, di-hidro-oxazolilo, di-hidropirazinilo, di-hidropirazolilo, di-hidropiridinilo, di-hidropirimidinilo, di-hidropirrolilo, di-hidroquinolinilo, di-hidrotetrazolilo, di-hidro-tiadiazolilo, di-hidrotiazolilo, di-hidrotienilo, di-hidrotriazolilo, di-hidroazetidililo, metilendioxibenzoílo, tetra-hidrofuranilo e tetra-hidrotienilo, e seus N-óxidos. A ligação de um substituinte heterociclilo pode ocorrer através de um átomo de carbono ou através de um heteroátomo.

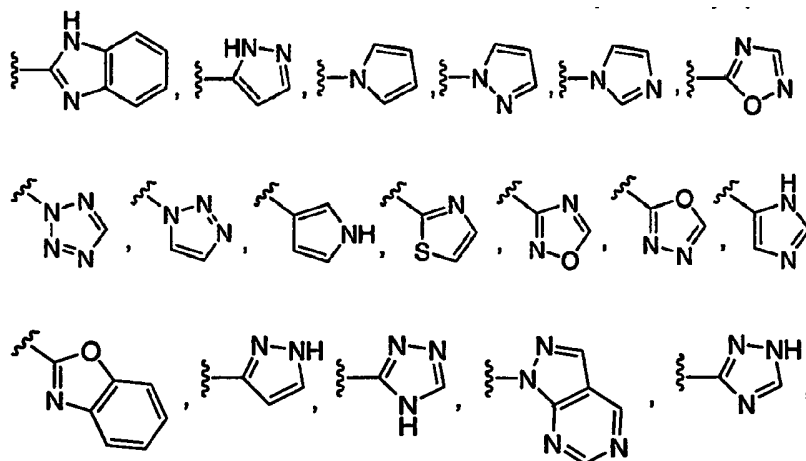
Conforme apreciado pelos peritos na técnica, "halo" ou "halogénio", conforme aqui usado, pretende incluir cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) e iodo (I).

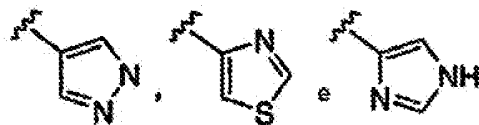
Numa forma de realização, Q é selecionado a partir de: benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetra-hidropirranilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexa-hidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, di-hidrobenzoimidazolilo, di-hidrobenzofuranilo, di-hidrobenzotiofenilo, di-hidrobenzoxazolilo, di-hidrofuranilo, di-hidroimidazolilo, di-hidroindolilo, di-hidroiso-oxazolilo, di-hidroisotiazolilo, di-hidro-oxadiazolilo, di-hidro-oxazolilo, di-hidropirazinilo, di-hidropirazolilo, di-hidropiridinilo, di-hidropirimidinilo, di-hidropirrolilo, di-hidroquinolinilo, di-hidrotetrazolilo, di-hidrotiadiazolilo, di-hidrotiazolilo, di-hidrotienilo, di-hidrotriazolilo, di-hidroazetidino, metilenodioxibenzoílo, tetra-

hidrofuranilo e tetra-hidrotienilo, e seus N-óxidos, facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de R^{6a}. A ligação de um substituinte heterociclilo pode ocorrer via um átomo de carbono ou via um heteroátomo.

Numa outra forma de realização, Q é selecionado a partir de: 2-azepinona, benzimidazolilo, benzimidazonilo, 2-diazapinona, imidazolilo, 2-imidazolidinona, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2-pirolidinona, quinolinilo, tetrazolilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidroisoquinolinilo e tienilo, facultativamente substituído com um a três substituintes selecionados a partir de R^{6a}. A ligação de um substituinte heterociclilo pode ocorrer via um átomo de carbono ou via um heteroátomo.

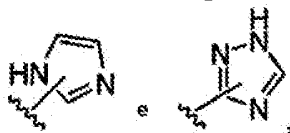
Numa ainda outra forma de realização, quando Q é heterociclilo, Q é selecionado a partir de:





que são facultativamente substituídos com um a três substituintes selecionados a partir de R^{6a} .

Ainda numa outra forma de realização, quando Q é heterociclilo, Q é selecionado a partir de:



o qual é facultativamente substituído com um substituinte selecionado a partir de R^{6a} .

Numa forma de realização, R^1 é selecionado a partir de: oxo, $(C=O)_{aO_b}$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_{aO_b}$ -arilo, $(C=O)_{aO_b}$ -alcenilo C_2-C_{10} , $(C=O)_{aO_b}$ -alcinilo C_2-C_{10} , CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_{aO_b}$ -cicloalquilo C_8-C_8 , $S(O)_2NR^7R^8$, SH, $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_{10} e $(C=O)_{aO_b}$ -heterociclilo, em que o referido alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo é facultativamente substituído com R^{6a} .

Numa outra forma de realização, R^1 é selecionado a partir de: oxo, $(C=O)_{aO_b}$ -alquilo C_1-C_{10} , CO_2H , halo, OH, CN, alcoxi C_1-C_6 , $S(O)_2NR^7R^8$, SH, $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_{10} , $O(C=O)$ -alquilo C_1-C_6 e $N(R^b)_2$, sendo o referido alquilo facultativamente substituído com R^{6a} .

Numa outra forma de realização, R^1 é selecionado

a partir de: oxo, NH_2 , OH, SH, O_a -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, estando o referido alquilo facultativamente substituído com R^{6a} .

Numa forma de realização, R^1 é selecionado de entre: H, oxo, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -arilo, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -alcinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$, CN, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_8$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, SH, $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ e $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -heterociclilo, em que o referido alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo é facultativamente substituído com R^{6a} .

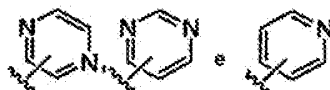
Numa outra forma de realização, R^1 é selecionado de entre: H, oxo, $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, CO_2H , halo, OH, CN, -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, SH, $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, O $(\text{C}=\text{O})$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e $\text{N}(\text{R}^b)_2$, O referido alquilo está facultativamente substituído com R^{6a} .

Numa outra forma de realização, R^1 é selecionado de entre: H, oxo, NH_2 , OH, SH, O_a -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, estando o referido alquilo facultativamente substituído com R^{6a} .

Numa outra forma de realização, R^4 e R^5 são H.

Numa forma de realização, quando Q é substituído com R^{6a} , o referido R^{6a} é heterociclilo facultativamente substituído com até três substituintes selecionados a partir de R^b , OH, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halogéneo, CO_2H , CN, $\text{O}_a(\text{C}=\text{O})_b$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, oxo e $\text{N}(\text{R}^b)_2$.

Numa outra forma de realização, quando Q é substituído com R^{6a}, o referido R^{6a} é selecionado a partir de:



facultativamente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados de entre oxo, OH, N(R^b)₂, halogéneo e O_a-alquilo C₁-C₆.

Em uma forma de realização R^b é independentemente selecionado a partir de H e alquilo C₁-C₆.

Em uma forma de realização da Fórmula J, R⁴ e R⁵ são independentemente H e CH₃, ou R⁴ e R⁵ podem estar ligados para formarem ciclopropilo.

Incluída na presente invenção está a forma livre dos compostos de Fórmula A, assim como os seus sais e estereoisómeros farmacologicamente aceitáveis. Alguns dos compostos específicos isolados aqui exemplificados são os sais protonados de compostos de amina. O termo "forma livre" diz respeito aos compostos de amina em forma de não sal. Os sais farmacologicamente aceitáveis englobados incluem não só os sais isolados exemplificados para os compostos específicos aqui descritos, mas também todos os sais farmacologicamente aceitáveis típicos da forma livre dos compostos de Fórmula A. A forma livre dos compostos de sal específicos descritos podem ser isolados usando técnicas

conhecidas na técnica. Por exemplo, a forma livre pode ser regenerada por tratamento do sal com uma solução de base aquosa diluída adequada tal como NaOH aquoso diluído, carbonato de potássio, amoníaco aquoso e bicarbonato de sódio. As formas livres podem diferir das suas respectivas formas salinas um pouco em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas os sais de ácido e de base são de outro modo farmacologicamente equivalentes às suas respectivas formas livres para os fins da invenção.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos presentes podem ser sintetizados a partir dos compostos desta invenção que contêm uma porção básica ou acídica por métodos químicos convencionais. Geralmente, os sais dos compostos básicos são preparados quer por cromatografia de permuta iónica quer por reação da base livre com quantidades estequiométricas ou com um excesso do ácido inorgânico ou orgânico formador de sal desejado num solvente ou várias combinações de solventes adequados. De modo semelhante, os sais dos compostos acídicos são formados por reações com a base inorgânica ou orgânica apropriada.

Assim, os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos deste invenção incluem os sais não tóxicos convencionais dos compostos deste invenção, conforme formados por reação de um composto presente básico com um ácido inorgânico ou orgânico. Por exemplo, os sais não

tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes, bem como os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como os ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzóico, fumarico, toluenossulfónico, metanossulfónico, etanodissulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético (TFA) e semelhantes.

Quando o composto da presente invenção é ácido, "sais farmacologicamente aceitáveis" adequados diz respeito a sais preparados a partir de bases não tóxicas farmacologicamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amónio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Os sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas que ocorrem naturalmente, amins cíclicas e resinas de permuta iónica básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etil-

piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes.

A preparação dos sais farmacologicamente aceitáveis descritos acima e outros sais farmacologicamente aceitáveis típicos é mais completamente descrita por Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts" in *J. Pharm. Sci.*, **66** (1977) 1-19.

Também irá ser notado que os compostos da presente invenção são potencialmente sais internos ou zwitteriões, uma vez que sob condições fisiológicas uma porção ácida desprotonada no composto, tal como um grupo carboxilo, pode ser aniônica, e esta carga eletrônica pode em seguida ser retirada do equilíbrio internamente contra a carga catiônica de uma porção básica protonada ou alquilada, tal como um átomo de azoto quaternário.

UTILIDADE

Os compostos da presente invenção são inibidores da atividade de Akt e são por conseguinte úteis no tratamento do cancro, em particular cancros associados com irregularidades na atividade de Akt e alvos celulares a jusante de Akt. Tais cancros incluem, mas sem constituir limitação, do ovário, do pâncreas, da mama e da próstata,

bem como cânceros (incluindo glioblastoma), onde o PTEN supressor de tumor é mutado (Cheng *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **89** (1992) 9267-9271; Cheng *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **93** (1996) 3636-3641; Bellacosa *et al.*, *Int. J. Cancer*, **64** (1995) 280-285; Nakatani *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **274** (1999) 21528-21532; Graff, *Expert. Opin. Ther. Targets*, **6(1)** (2002) 103-113; e Yamada e Araki, *J. Cell Science*, **114** (2001) 2375-2382; Mischel e Cloughesy, *Brain Pathol.*, **13(1)** (2003) 52-61).

Os compostos, composições e métodos aqui proporcionados são considerados particularmente úteis para o tratamento do câncer. Os cânceros que podem ser tratados pelos compostos, composições e métodos da invenção incluem, mas sem constituir limitação: Cardíaco: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rhabdomyosarcoma, lipossarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogénico (de células escamosas, de pequenas células indiferenciadas, de não pequenas células indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinooma, tumor carcinóide, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumor carcinóide, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma), cólon, colorretal,

retal; Trato geniturinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionais, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de célula intersticial, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Ossos: sarcoma osteogénico (osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiplo, cordoma tumor maligno de células gigantes, osteocronfoma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes; Sistema nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante), meninges (meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma da medula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endométrico), colo do útero (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumoral), ovários (carcinoma do ovário [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de células da granulosa e tecais, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial,

adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras (carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdiossarcoma embrionário), trompas de Falópio (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mieloide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásico), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de célula escamosa, sarcoma de Kaposi, sinais nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoríase; e Glândulas suprarrenais: neuroblastoma. Deste modo, o termo "célula cancerosa", conforme aqui proporcionado, inclui uma célula atingida por qualquer uma das condições acima identificadas.

Os cancros que podem ser tratados pelos compostos, composições e utilizações da invenção incluem, mas sem constituir limitação: da mama, próstata, cólon, colorretal, pulmão, cérebro, testículo, estômago, pâncreas, pele, intestino delgado, intestino grosso, garganta, cabeça e pescoço, oral, osso, fígado, bexiga, rim, tiroide e sangue.

Os cancros que podem ser tratados pelos compostos, composições e utilizações da invenção incluem: da mama, da próstata, do cólon, do ovário, colorretal e do pulmão.

Os cancros que podem ser tratados pelos com-

postos, composições e utilizações da invenção incluem: da mama, do cólon, (colorretal) e pulmão.

Os cancros que podem ser tratados pelos compostos, composições e utilizações da invenção incluem: linfoma e leucemia.

A sinalização de Akt regula múltiplos passos críticos em angiogénese. Shiojima e Walsh, *Circ. Res.*, **90** (2002) 1243-1250. A utilidade dos inibidores de angiogénese no tratamento do cancro é conhecida na literatura: ver J. Rak *et al.*, *Cancer Research*, **55** (1995) 4575-4580, e Dredge *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2(8)** (2002) 953-966, por exemplo. O papel da angiogénese no cancro tem sido demonstrado em numerosos tipos de cancro e tecidos: carcinoma da mama (G. Gasparini e A. L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, **13** (1995) 765-782; M. Toi *et al.*, *Japan. J. Cancer Res.*, **85** (1994) 1045-1049; carcinomas da bexiga (A. J. Dickinson *et al.*, *Br. J. Urol.*, **74** (1994) 762-766); carcinomas do cólon (L. M. Ellis *et al.*, *Surgery*, **120(5)** (1996) 871-878); e tumores da cavidade oral (J. K. Williams *et al.*, *Am. J. Surg.*, **168** (1994) 373-380). Outros tipos de cancro incluem tumores avançados, leucemia de células pilosas, melanoma, avançado da cabeça e pescoço, de célula renal metastática, linfoma não Hodgkin, da mama metastático, adenocarcinoma da mama, melanoma avançado, pancreático, gástrico, glioblastoma, do pulmão, do ovário, de pulmão de não pequenas células, da próstata, do pulmão de pequenas células, carcinoma de células renais, vários

tumores sólidos, mieloma múltiplo, metástases da próstata, glioma maligno, cancro renal, linfoma, doença metastática refratária, mieloma múltiplo refratário, cancro cervical, sarcoma de Kaposi, gliomas anaplásico recorrente e cancro de cólon metastático (Dredge *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2(8)** (2002) 953-966). Assim, os inibidores da Akt revelados no presente pedido são também úteis no tratamento destes cancros relacionados com angiogénese.

Os tumores que tenham sido submetidos a neovascularização mostram um potencial aumentado para a metástase. Na verdade, a angiogénese é essencial para o crescimento de tumores e metástases. (S. P. Cunningham, *et al.*, *Can. Research*, **61** (2001) 3206-3211). Os inibidores de Akt revelados no presente pedido são por conseguinte também úteis para prevenir ou diminuir a metástase das células tumorais.

Ainda incluídos dentro do âmbito e alcance da invenção está um composto para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença em que a angiogénese está implicada. Doenças neovasculares oculares são um exemplo de condições em que muito do resultante dano do tecido pode ser atribuído à infiltração aberrante de vasos sanguíneos no olho (ver WO 00/30651, publicado em 2 de Junho de 2000). A infiltração indesejável pode ser desencadeada por retinopatia isquémica, tal como a resultante de retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, oclusão da veia da retina, etc., ou por doenças degenerativas, tais como a

neovascularização coroide observada na degeneração macular relacionada com a idade. Inibindo o crescimento de vasos sanguíneos por meio da administração dos compostos presentes, prevenir-se-á por conseguinte a infiltração de vasos sanguíneos e prevenir ou tratar doenças em que está implicada a angiogénese, tais como doenças oculares como a vascularização da retina, retinopatia diabética, degeneração macular relacionada com a idade e outras semelhantes.

Ainda incluído dentro do âmbito e alcance da invenção está um composto para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença não maligna na qual a angiogénese está implicada, incluindo, mas sem constituir limitação: doenças oculares (tais como vascularização retiniana, retinopatia diabética e degeneração macular relacionada com a idade), aterosclerose, artrite, psoríase, obesidade e doença de Alzheimer (Dredge *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **2(8)** (2002) 953-966). Numa outra forma de realização, um composto para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença na qual a angiogénese está implicada inclui: doenças oculares (tal como, vascularização retiniana, retinopatia diabética e degeneração macular relacionada com a idade), aterosclerose, artrite e psoríase.

Ainda incluídos dentro do âmbito e alcance da invenção é um composto para utilização no tratamento de doenças hiperproliferativas tais como restenose, inflamação, doenças autoimunes e alergia/asma.

Ainda incluído dentro do âmbito e alcance da presente invenção está a utilização dos presentes compostos para revestimento de «stents» e portanto os compostos presentes para uso em «stents» revestidos para o tratamento e/ou prevenção de restenose (WO 03/032809).

Ainda incluídos dentro do âmbito e alcance da presente invenção estão os compostos presentes para utilização no tratamento e/ou prevenção da osteoartrite (WO 03/035048).

Ainda incluídos dentro do âmbito e alcance da invenção está um composto para utilização no tratamento de hiperinsulinismo.

Os compostos da invenção são também úteis na preparação de um medicamento que é útil no tratamento das doenças descritas acima, em particular o cancro.

Numa forma de realização da invenção, o composto em causa é um inibidor seletivo cuja eficácia inibitória está dependente do domínio de PH. Nesta forma de realização, o composto exhibe uma diminuição na atividade inibidora *in vitro* ou nenhuma atividade inibidora *in vitro* contra as proteínas Akt truncadas faltando o domínio de PH.

Numa outra forma de realização, o presente composto é selecionado de entre o grupo de um inibidor

seletivo de Akt1, um inibidor seletivo de Akt2 e um inibidor seletivo de ambas Akt1 e Akt2.

Numa outra forma de realização, o presente composto é selecionado do grupo constituído por um inibidor seletivo de Akt1, um inibidor seletivo de Akt2, um inibidor seletivo de Akt3 e um inibidor seletivo de duas das três isoformas de Akt.

Numa outra forma de realização, o presente composto é um inibidor seletivo de todas as três isoformas de Akt, mas não é um inibidor de uma, duas ou todas essas isoformas de Akt, que tenham sido modificadas para apagar o domínio de PH, a região de charneira ou ambos o domínio de PH e a região de charneira.

A presente invenção é ainda dirigida para um composto para utilização na inibição da atividade de Akt.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, incluindo humanos, quer sozinhos quer em combinação com agentes de suporte, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, numa composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão. Os compostos podem ser administrados oralmente ou parentericamente, incluindo as vias de administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, retal e tópica.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar numa forma adequada para uso oral, por exemplo, na forma de comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo constituído por agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes de modo para proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina, polivinilpirrolidona ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para mascarar o sabor desagradável do fármaco ou retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, o material solúvel em água de

dissimulação do sabor, tal como hidroxipropil-metilcelulose ou hidroxipropilcelulose, ou um material de retardamento, tal como etilcelulose, acetato butirato de celulose podem ser empregues.

As formulações para utilização oral também podem ser apresentadas na forma de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou na forma de cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com um agente de suporte solúvel em água tal como polietilenoglicol ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm o material ativo em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanta e goma acácia; agentes dispersantes ou molhantes podem ser um fosfatido de ocorrência natural, por exemplo lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia comprida, por exemplo heptadecaetileno-oxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como

polioxi-etileno-mono-oleato de sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo polietileno-mono-oleato de sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo *p*-hidroxibenzoato de etilo ou *n*-propilo, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose, sacarina ou aspartamo.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente ativo num óleo vegetal, por exemplo óleo de aráquis, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou em óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes tais como os estabelecidos acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar uma preparação oral de sabor agradável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como hidroxianisol butilado ou alfa-tocoferol.

Pós e grânulos dispersíveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou molhante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já

mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes, também podem estar presentes. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de uma emulsão de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite ou óleo de aráquis, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsionantes apropriados podem ser fosfatidos de ocorrência natural, por exemplo lecitina de soja, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo mono-oleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo polioxietileno-mono-oleato de sorbitano. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes e antioxidantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo glicerol, propileno-glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um demulcente, um conservante, agentes aromatizantes e corantes e antioxidantes.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de soluções aquosas injetáveis estéreis. Entre os agente de suportes e solventes aceitáveis que podem ser empregues

estão a água, solução de Ringer e solução isotónica de cloreto de sódio.

A preparação injetável estéril também pode ser uma microemulsão de óleo em água injetável estéril em que o ingrediente ativo está dissolvido na fase oleosa. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser primeiro dissolvido numa mistura de óleo de soja e lecitina. A solução de óleo, em seguida, é introduzida numa mistura de água e glicerol e processada para formar uma microemulsão.

As soluções injetáveis ou microemulsões podem ser introduzidos na corrente sanguínea de um paciente por injeção de bolo local. Alternativamente, pode ser vantajoso administrar a solução ou microemulsão de maneira tal para manter uma concentração constante de circulação do composto em causa. A fim de manter uma tal concentração constante, um dispositivo de entrega intravenosa contínua pode ser utilizado. Um exemplo de um tal dispositivo é a bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril para administração intramuscular e subcutânea. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando os adequados agentes de dispersão ou molhantes e os agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou

solvente não-tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Em adição, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregues como um meio solvente ou de suspensão. Para este fim qualquer óleo fixo brando pode ser empregue incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tais como ácido oleico encontram utilização na preparação de injetáveis.

Os compostos da Fórmula A podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado que é sólido a temperaturas normais mas líquido à temperatura retal e por conseguinte fundirá no reto para libertar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietilenoglicóis de várias massas moleculares e ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicol.

Para utilização tópica, pomadas, cremes, geleias, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto de Fórmula A, são empregues. (Para os fins deste pedido, a aplicação tópica deverá incluir lavagens de boca e gargarejos.)

Os compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal via utilização tópica de agentes de suporte intranasais e dispositivos de entrega

adequados, ou por vias transdérmicas, utilizando aquelas formas de adesivos na pele transdérmicos bem conhecidos dos peritos vulgares na técnica. Para ser administrado na forma de um sistema de administração transdérmica, a administração da dosagem será, é claro, contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem. Os compostos da presente invenção também podem ser entregues na forma dum supositório, empregando bases tais como manteiga de cacau, gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietilenoglicóis de várias massas moleculares e ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicol.

Quando uma composição de acordo com esta invenção é administrado a um indivíduo humano, a dosagem diária será normalmente determinada pelo médico prescritor com a dosagem variando geralmente de acordo com a idade, peso e resposta do paciente individual, bem como a severidade dos sintomas do paciente.

O regime de dosagem utilizando os compostos da presente invenção pode ser selecionado de acordo com uma variedade de fatores incluindo tipo, espécie, idade, peso, sexo e tipo de cancro a ser tratado; gravidade (isto é, fase) do cancro a ser tratado; via de administração; função renal e hepática do paciente; e composto particular ou seu sal empregue. Um médico ou um veterinário perito vulgar pode prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para tratar, por exemplo, para prevenir, inibir (total ou parcialmente) ou parar o progresso da doença.

Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dose diária total de até 10 000 mg. Os compostos da presente invenção podem ser administrados uma vez por dia (QD), ou divididos em doses múltiplas diárias, como duas vezes por dia (BID) e três vezes por dia (TID). Os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dosagem diária total de até 10 000 mg, por exemplo, 2000 mg, 3000 mg, 4000 mg, 6000 mg, 8000 mg ou 10 000 mg, a qual pode ser administrada numa única dose diária, ou pode ser dividida em múltiplas doses diárias, tal como descrito acima.

Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dose diária total de até 1000 mg. Os compostos da presente invenção pode ser administrada uma vez por dia (QD), ou divididos em doses múltiplas diárias, como duas vezes por dia (BID) e três vezes por dia (TID). Os compostos da presente invenção podem ser administrados numa dosagem diária total de até 1000 mg, por exemplo, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg, que pode ser administrada numa única dose diária, ou pode ser dividida em múltiplas doses diárias, tal como descrito acima.

Além disso, a administração pode ser contínua, ou seja, todos os dias, ou intermitente. Os termos "intermitente" ou "intermitentemente", conforme aqui usado, significa parar e iniciar em quaisquer intervalos regulares

ou irregulares. Por exemplo, a administração intermitente de um composto da presente invenção pode ser a administração de um a seis dias por semana ou pode significar a administração em ciclos (por exemplo, administração diária durante duas a oito semanas consecutivas, em seguida um período de repouso sem administração de até um semana) ou pode significar administração em dias alternados.

Em aditamento, os compostos da presente invenção podem ser administrados de acordo com qualquer dos horários acima descritos, consecutivamente, durante umas poucas semanas, seguido de um período de repouso. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados de acordo com qualquer um dos horários acima descritos desde duas a oito semanas, seguido de um período de repouso de uma semana, ou duas vezes por dia com uma dose de 100-500 mg durante três a cinco dias por semana. Numa outra forma de realização particular, os compostos da presente invenção podem ser administrados três vezes ao dia durante duas semanas consecutivas, seguido por uma semana de repouso.

Qualquer uma ou mais das dosagens específicas e horários de dosagem dos compostos da presente invenção, também podem ser aplicados a qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos a serem usados no tratamento de combinação (daqui em diante referido como o "segundo agente terapêutico").

Além disso, a dosagem e o horário de dosagem específicos deste segundo agente terapêutico podem variar ainda mais, e a dose, horário de dosagem e via de administração ótimos serão determinados com base no segundo agente terapêutico específico que esteja a ser usado.

Claro que a via de administração dos compostos da presente invenção é independente da via de administração do segundo agente terapêutico. Numa forma de realização, a administração de um composto da presente invenção é a administração oral. Numa outra forma de realização, a administração de um composto da presente invenção é a administração intravenosa. Por conseguinte, de acordo com estas formas de realização, um composto da presente invenção é administrado oralmente ou intravenosamente, e o segundo agente terapêutico pode ser administrado por via oral, parentérica, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, por inalação, vaginal, intraocular, entrega local por cateter ou «stent», por via subcutânea, intra-adiposal, intra-articular, intratecal ou numa forma de dosagem de libertação lenta.

Além disso, um composto da presente invenção e o segundo agente terapêutico podem ser administrados pelo mesmo modo de administração, isto é, ambos os agentes administrados por exemplo oralmente, por via IV. Contudo, também está dentro do âmbito e alcance da presente invenção administrar um composto da presente invenção por um modo de

administração, por exemplo oral, e administrar o segundo agente terapêutico por outro modo de administração, por exemplo IV ou quaisquer outros dos modos de administração anteriormente descritos.

O primeiro procedimento de tratamento, a administração de um composto da presente invenção, pode ter lugar antes do segundo procedimento de tratamento, ou seja, o segundo agente terapêutico, após o tratamento com o segundo agente terapêutico, ao mesmo tempo que o tratamento com o segundo agente terapêutico, ou uma sua combinação. Por exemplo, um período de tratamento total pode ser decidido para um composto da presente invenção. O segundo agente terapêutico pode ser administrado antes do início do tratamento com um composto da presente invenção, ou após o tratamento com um composto da presente invenção. Além disso, o tratamento anticâncer pode ser administrado durante o período de administração de um composto da presente invenção, mas não precisa de ocorrer ao longo de todo o período de tratamento de um composto da presente invenção.

Os presentes compostos também são úteis em combinação com agentes terapêuticos, quimioterapêuticos e anticâncer. Combinações dos compostos presentemente revelados com agentes terapêuticos, quimioterapêuticos e anticâncer estão dentro do âmbito e alcance da invenção. Exemplos de tais agentes podem ser encontrados em *Cancer Principles and Practice of Oncology*, V. T. Devita e S. Hellman (editores), 6^a edição (15 de fevereiro de 2001),

Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Uma pessoa com conhecimentos correntes na técnica seria capaz de discernir quais as combinações de agentes que seriam úteis com base nas características particulares dos fármacos e do cancro envolvido. Tais agentes incluem os seguintes: moduladores de recetor de estrogénio, moduladores do recetor de androgénio, moduladores do recetor de retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inibidores de prenil-proteína-transferase, inibidores da HMG-CoA-redutase e outros inibidores da angiogénese, inibidores da proteinase do VIH, inibidores da transcriptase reversa, inibidores da sinalização da proliferação e sobrevivência celulares, bisfosfonatos, inibidores da aromatase, terapêutica siRNA, inibidores da γ -secretase, agentes que interferem com tirosina-cinases recetoras (RTKs) e agentes que interferem com «checkpoints» do ciclo celular. Os presentes compostos são particularmente úteis quando coadministrados com terapia de radiação.

"Moduladores do recetor de estrogénio" diz respeito a compostos que interferem com ou inibem a ligação do estrogénio ao recetor, independentemente do mecanismo. Exemplos de moduladores do recetor de estrogénio incluem, mas sem constituir limitação, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]fenil-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropionato, 4,4'-di-hidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, e SH646.

"Moduladores do recetor de androgénio" diz respeito a compostos que interferem ou inibem a ligação dos androgénios ao recetor, independentemente do mecanismo. Exemplos de moduladores do recetor de androgénio incluem finasteride e outros inibidores da 5 α -reductase, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozole e acetato de abiraterona.

"Moduladores do recetor de retinoide" diz respeito a compostos que interferem ou inibem a ligação de retinoides ao recetor, independentemente do mecanismo. Exemplos de tais moduladores de recetores de retinoide incluem bexaroteno, tretinoína, ácido 13-*cis*-retinóico, ácido 9-*cis*-retinóico, α -difluorometilomitina, ILX23-7553, *trans*-N-(4'-hidroxifenil)retinamida e N-4-carboxifenil-retinamida.

"Agentes citotóxicos/citostáticos" referem-se a compostos que causam a morte celular ou inibem a proliferação celular primariamente por interferirem diretamente com o funcionamento da célula, ou inibirem ou interferirem com a meiose celular, incluindo agentes alquilantes, fatores de necrose tumoral, intercaladores, compostos ativáveis por hipoxia, agentes inibidores de microtúbulos/estabilizantes dos microtúbulos, inibidores de cinesinas mitóticas, inibidores da histona-desacetilase, inibidores de cinases envolvidas na progressão mitótica, inibidores de cinases envolvidas em vias de transdução de sinal do fator de

crescimento e de citocinas, antimetabolitos, modificadores da resposta biológica, agentes terapêuticos hormonais/anti-hormonais, fatores de crescimento hematopoiéticos, agentes terapêuticos direcionados a anticorpos monoclonais, inibidores da topoisomerase, inibidores de proteossomas, inibidores de ubiquitina-ligase e inibidores de aurora-cinase.

Exemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluem, mas sem constituir limitação, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improssulfano, trofosfamida, nimustina, cloreto de dibrospídio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulveno, dexifosfamida, *cis*-aminadicloro(2-metil-piridina)platina, benzilguanina, glufosfamida, GPX100, (*trans,trans,trans*)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platina(II)]bis(diamina(cloro)platina(II)]tetracloro, diarizidinilespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafide, valrubicina, amrubicina, antineoplastão, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafide, MEN10755, 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (ver WO 00/50032), inibidores de Raf-cinase (tal como Bay43-9006) e inibidores de mTOR (tais como CCI-779 de Wyeth).

Um exemplo de um composto ativável por hipoxia é tirapazamina.

Exemplos de inibidores de proteossoma incluem, mas sem constituir limitação, lactacistina e MLN-341 (Velcade).

Exemplos de inibidores de microtúbulos/agentes de estabilização de microtúbulos incluem paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didesidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzenossulfonamida, anidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258, epotilonas (ver, por exemplo Pats. dos E.U.A. N^{os} 6 284 781 e 6 288 237) e BMS188797. Numa forma de realização as epotilonas não estão incluídos nos inibidores de microtúbulos/agentes de estabilização dos microtúbulos.

Alguns exemplos de inibidores da topoisomerase são topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benzilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-di-hidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2-b]-quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropil-amino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915,

BN80942, fosfato de etoposido, teniposido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etoposido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5',5a,6,8,8a,9-hexa-hidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilenodioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridínio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-di-hidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina-7-ona e dimesna.

Exemplos de inibidores de cinesinas mitóticas, e em particular a cinesina humana mitótica KSP, são descritos em publicações WO 03/039460, WO 03/050064, WO 03/050122, WO 03/049527, WO 03/049679, WO 03/049678, WO 04/039774, WO 03/079973, WO 03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO 04/03717, WO 04/058148, WO 04/058700, WO 04/126699, WO 05/018638, WO 05/019206, WO 05/019205, WO 05/018547, WO 05/017190, US 2005/0176776. Numa forma de realização, os inibidores de cinesinas mitóticos incluem, mas sem constituir limitação, inibidores de KSP, inibidores de MKLP1, inibidores de CENP-E, inibidores de MCAK e inibidores de Rab6-KIFL.

Exemplos de "inibidores de histona-desacetilase"

incluem, mas sem constituir limitação, SAHA, TSA oxamflatina, PXD101, MG98 e scriptaid. Outras referências a outros inibidores da histona-desacetilase podem ser encontradas no seguinte manuscrito; T. A. Miller et al., *J. Med. Chem.*, **46(24)** (2003) 5097-5116.

"Inibidores de cinases envolvidos na progressão mitótica" incluem, mas sem constituir limitação, inibidores de aurora-cinase, inibidores de cinases do tipo Polo (PLK, em particular inibidores de PLK-1), inibidores de bub-1 e inibidores de bub-R1. Um exemplo de um "inibidor de aurora-cinase" é VX-680.

"Agentes antiproliferativos" inclui oligonucleótidos de RNA e DNA antissentido, tais como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, e antimetabolitos tais como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, hidrato de fosteabina sódica, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidenocitidina, 2'-fluorometileno-2'-desoxicididina, N-[5-(2,3-di-hidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)ureia, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]-glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabine, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetra-hidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il(S)-etil]2,5-tienoil-L-glutâmico, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster do ácido 11-acetil-8-(carba-

moiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il)acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninase, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino-furanosil-citosina, 3-aminopiridina-2-carboxaldeído, tiossemicarbazona e trastuzumabe.

Exemplos de agentes terapêuticos dirigidos a anticorpos monoclonais incluem os agentes terapêuticos que têm agentes citotóxicos ou radioisótopos ligados a um anticorpo monoclonal específico de células do cancro ou específico da célula-alvo. Os exemplos incluem Bexxar.

"Inibidores de HMG-CoA-redutase" diz respeito a inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-redutase. Exemplos de inibidores da HMG-CoA-redutase que podem ser usados incluem, mas sem constituir limitação lovastatina (MEVACOR[®]; ver Patentes dos E.U.A. N^{os} 4 231 938, 4 294 926 e 4 319 039), sinvastatina (ZOCOR[®], ver Patente dos E.U.A. N^{os} 4 444 784 4 820 850 e 4 916 239), pravastatina (PRAVACOL[®] ver Patentes dos E.U.A. N^{os} 4 346 227, 4 537 859, 4 410 629, 5 030 447 e 5 180 589), fluvastatina (LESCOL[®] ver Patentes dos E.U.A. N^{os} 5 354 772, 4 911 165, 4 929 437, 5 189 164, 5 118 853, 5 290 946 e 5 356 896), atorvastatina (Lipitor[®] ver Patentes dos E.U.A. N^{os} 5 273 995, 4 681 893, 5 489 691 e 5 342 952) e cerivastatina (também conhecida como rivastatina e BAYCHOL[®] ver Pat. dos E.U.A. N^o 5 177 080). As fórmulas estruturais destes e de inibidores da HMG-CoA-redutase adicionais que podem ser usados nos métodos presentes são descritos na

página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs" in *Chemistry & Industry*, 5 de fevereiro de 1996, pp 85-89 e Patente dos E.U.A. N^{os} 4 782 084 e 4 885 314. O termo inibidor da HMG-CoA-redutase, conforme aqui usado, inclui todas as formas farmacêuticamente aceitáveis de lactona e de ácido aberto (isto é, onde o anel de lactona está aberto para formar o ácido livre) bem como as formas de sal e éster dos compostos que têm atividade inibidora de HMG-CoA-redutase, e por conseguinte a utilização de tais formas de sais, ésteres, ácido aberto e lactona está incluída no âmbito e alcance da presente invenção.

"Inibidor de prenil-proteína-transferase" diz respeito a um composto que inibe qualquer uma ou qualquer combinação das enzimas prenil-proteína-transferase, incluindo farnesil-proteína-transferase (FPTase), geranyl-geranyl-proteína-transferase tipo I (GGPTase-I) e geranyl-geranyl-transferase-proteína tipo II (GGPTase-II, também chamado de Rab GGPTase).

Exemplos de inibidores da prenil-proteína-transferase podem ser encontrados nas seguintes publicações e patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Patente dos E.U.A. N^o 5 420 245, Patente dos E.U.A. N^o 5 523 430, Patente dos E.U.A. N^o 5 532 359, Patente dos E.U.A. N^o 5 510 510, Patente dos E.U.A. N^o 5 589 485, Patente dos E.U.A. N^o 5 602 098, Publ. Patente Europeia 0 618 221, Publ. Patente Europeia 0 675 112, Publ. Patente

Europeia 0 604 181, Publ. Patente Europeia 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente dos E.U.A. N° 5 661 152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente dos E.U.A. N° 5 571 792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, Patente dos E.U.A. N° 5 532 359. Para um exemplo do papel de um inibidor da prenil-proteína-transferase na angiogénese ver *European J. of Cancer*, **35 (9)** (1999) 1394-1401.

"Inibidores da angiogénese" diz respeito a compostos que inibem a formação de novos vasos sanguíneos, independentemente do mecanismo. Exemplos de inibidores da angiogénese incluem, mas sem constituir limitação, inibidores da tirosina-cinase, tais como inibidores dos recetores da tirosina-cinase Flt-1 (VEGFR1) e flk-1/KDR (VEGFR2), inibidores derivados da epiderme, derivados de fibroblastos, ou fatores de crescimento derivados de plaquetas, inibidores de MMP (metaloproteinase da matriz), bloqueadores de integrina, interferão- α , interleucina-12, polissulfato de pentosano, inibidores da ciclo-oxigenase, incluindo anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como

aspirina e ibuprofeno, bem como inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 como o celecoxibe e rofecoxibe (*PNAS*, **89** (1992) 7384; *JNCI*, **69** (1982) 475; *Arch. Ophthalmol.*, **108** (1990) 573; *Anat. Rec.*, **238** (1994) 68; *FEBS Letters*, **372**, (1995) 83; *Clin. Orthop.*, **313** (1995) 76; *J. Mol. Endocrinol.*, **16** (1996) 107; *Jpn. J. Pharmacol.*, **75** (1997) 105; *Cancer Res.*, **57** (1997) 1625; *Cell*, **93** (1998) 705; *Intl. J. Mol. Med.*, **2** (1998) 715; *J. Biol. Chem.*, **274** (1999) 9116), anti-inflamatórios esteroides (tais como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona), carboxiamidotriazole, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas da angiotensina II (ver Fernandez *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.*, (1985) 141-145), e anticorpos para VEGF (ver, *Nature Biotechnology*, **17** (outubro de 1999) 963-968; Kim *et al.*, *Nature*, **362** (1993) 841-844; WO 00/44777; e WO 00/61186).

Outros agentes terapêuticos que modulam ou inibem a angiogênese e podem também ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem agentes que modulam ou inibem os sistemas de coagulação e de fibrinólise (ver revisão em *Clin. Chem. La. Med.*, **38** (2000) 679-692). Exemplos de tais agentes que modulam ou inibem os caminhos da coagulação e fibrinólise incluem, mas sem constituir limitação, heparina (ver *Thromb. Haemost.*, **80** (1998) 10-23), heparinas de baixa massa molecular e inibidores de carboxipeptidase U (também conhecidos como

inibidores de inibidor de fibrinólise ativável por trombina ativa [TAFIa]) (ver *Thrombosis Res.*, **101** (2001) 329-354). Os inibidores TAPIa foram descritos em U.S. Ser. N^{os} 60/310 927 (apresentado em 8 de agosto de 2001) e 60/349 925 (apresentado em janeiro de 2002).

"Agentes que interferem com «checkpoints» do ciclo celular" referem-se a compostos que inibem as proteína-cinases que fazem a transdução dos sinais do checkpoint do ciclo celular, sensibilizando assim a célula cancerosa para agentes danificadores do DNA. Tais agentes incluem inibidores da ATR, ATM, as cinases CHK11 e CHK12 e inibidores da cinase cdk e cdc e são especificamente exemplificados por 7 hidroxistaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) e BMS-387032.

"Agentes que interferem com tirosina-cinases recetoras (RTK)" refere-se a compostos que inibem RTKs e por conseguinte os mecanismos envolvidos na oncogénese e progressão do tumor. Tais agentes incluem inibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 e c-Met. Outros agentes incluem inibidores de RTKs conforme descrito por Bume-Jensen e Hunter, *Nature*, **411** (2001) 355-365.

"Inibidores da via de sinalização da proliferação e sobrevivência celular" refere-se a compostos que inibem cascatas de transdução de sinal a jusante dos recetores da superfície celular. Esses agentes incluem inibidores de serina/treonina-cinases (incluindo, mas sem constituir

limitação, inibidores de Akt como descrito em WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), Inibidores de Raf cinase (por exemplo, BAY-43-9006), inibidores de MEK (por exemplo, CI-1040 e PD-098059), inibidores de mTOR (por exemplo Wyeth CCI-779) e inibidores de PI3K (por exemplo LY294002).

Conforme descrito acima, as combinações com AINEs estão direcionadas para a utilização de NSAIDs que são agentes de inibição potentes da COX-2. Para os fins desta especificação é um AINE é potente se possuir uma CI_{50} para a inibição da COX-2 de 1 μ M ou menos, conforme medido por ensaios celulares ou microssômicos.

A invenção também abrange combinações com AINEs que são inibidores seletivos da COX-2. Para os fins desta especificação AINEs que são inibidores seletivos da COX-2 são definidos como aqueles que possuem uma especificidade para a inibição da COX-2 em relação à COX-1 de pelo menos 100 vezes conforme medido pela razão da CI_{50} para COX-2 pela CI_{50} para COX-1 avaliadas por ensaios celulares ou microssômicos. Tais compostos incluem, mas sem constituir limitação, os descritos em Patente dos E.U.A. N° 5 474 995, Patente dos E.U.A. N° 5 861 419, Patente dos E.U.A. N°

6 001 843, Patente dos E.U.A. N° 6 020 343, Patente dos E.U.A. N° 5 409 944, Patente dos E.U.A. N° 5 436 265, Patente dos E.U.A. N° 5 536 752, Patente dos E.U.A. N° 5 550 142, Patente dos E.U.A. N° 5 604 260, Patente dos E.U.A. N° 5 698 584, Patente dos E.U.A. N° 5 710 140, WO 94/15932, Patente dos E.U.A. N° 5 344 991, Patente dos E.U.A. N° 5 134 142, Patente dos E.U.A. N° 5 380 738, Patente dos E.U.A. N° 5 393 790, Patente dos E.U.A. N° 5 466 823, Patente dos E.U.A. N° 5 633 272 e Patente dos E.U.A. N° 5 932 598, sendo todas aqui incorporadas por referência.

Os inibidores de COX-2, que são particularmente úteis no método de tratamento presente são: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona, e 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os compostos que têm sido descritos como inibidores específicos de COX-2 e são por conseguinte úteis na presente invenção incluem, mas sem constituir limitação, os seguintes: parecoxibe, Bextra® e CELEBREX® ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Outros exemplos de inibidores da angiogênese incluem, mas sem constituir limitação, endostatina, ucraína, ranpirnase, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxazpiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-cloro-

benzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, esqualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato manopentaose sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrole]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno-dissulfonato) e 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

Conforme utilizado acima, "bloqueadores da integrina" diz respeito a compostos que seletivamente antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligando fisiológico à $\alpha_v\beta_3$ integrina, a compostos que seletivamente antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligando fisiológico à $\alpha_v\beta_5$ integrina, a compostos que antagonizam, inibem ou neutralizam a ligação de um ligando fisiológico não só à $\alpha_v\beta_3$ integrina mas também à $\alpha_v\beta_5$ integrina, e a compostos que antagonizam, inibem ou neutralizam a atividade da ou das integrinas particulares, expressa em células endoteliais capilares. O termo também se refere a antagonistas das $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$ integrinas. O termo também se refere a antagonistas de qualquer combinação de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ e $\alpha_6\beta_4$ integrinas.

Alguns exemplos específicos de inibidores da tirosina-cinase incluem N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilindol-2-il]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxi]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-me-

toxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexa-hidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-di-indolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodincin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinometanossulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina e EMD121974.

As combinações com outros compostos que não compostos anticâncer estão também englobadas nos métodos presentes. Por exemplo, as combinações dos compostos presentemente reivindicados com agonistas de PPAR- γ (isto é, PPAR-gama) e agonistas de PPAR- δ (isto é, PPAR-delta) são úteis no tratamento de certas malignidades. PPAR- γ e PPAR- δ são os receptores nucleares γ e δ ativados por proliferadores de peroxissomas. A expressão do PPAR- γ em células endoteliais e seu envolvimento na angiogênese tem sido relatado na literatura (ver *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31** (1998) 909-913; *J. Biol. Chem.*, **274** (1999) 9116-9121; *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41** (2000) 2309-2317). Mais recentemente, os agonistas de PPAR- γ foram mostradas a inibir a resposta angiogênica ao VEGF *in vitro*; ambos os maleatos de troglitazona e rosiglitazona inibem o desenvolvimento da neovascularização da retina em ratinhos (*Arch. Ophthalmol.*, **119** (2001) 709-717). Exemplos de agonistas de PPAR- γ e agonistas e PPAR- γ/α incluem, mas sem constituir limitação, tiazolidinodionas (tais como DRF2725,

CS-011, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (revelado em USSN 09/782 836) e 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)-propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (revelado em USSN 60/235 708 e 60/244 697).

Outra forma de realização da presente invenção é o uso dos compostos presentemente revelados em combinação com a terapia genética para o tratamento do cancro. Para uma visão geral das estratégias genéticas para o tratamento do cancro ver Hall *et al.* (*Am. J. Hum. Genet.*, **61** (1997) 785-789; e Kufe *et al.*, *Cancer Medicine*, 5^a Ed., pp 876-889, B. C. Decker, Hamilton 2000). A terapia genética pode ser usada para entregar qualquer gene supressor de tumor. Exemplos de tais genes incluem, mas sem constituir limitação, p53, que podem ser entregues por meio de transferência de genes mediada por vírus recombinantes (ver Patente dos E.U.A. N° 6 069 134, por exemplo), um antagonista uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", *Gene Therapy*, **5(8)** (agosto de 1998) 1105-13) e interferão gama (*J. Immunol.*, **164** (2000) 217-222).

Os compostos da presente invenção também podem

ser administrados em combinação com um inibidor da inerente multirresistência a fármaco (MDR), em particular MDR associada com altos níveis de expressão de proteínas transportadoras. Tais inibidores de MDR incluem inibidores da *p*-glicoproteína (P-gp), tais como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 e PSC833 (valspodar).

Um composto da presente invenção pode ser empregue em conjunção com agentes antieméticos no tratamento de náuseas ou vômitos, incluindo emese aguda, retardada, de fase tardia e de antecipação, o que pode resultar da utilização de um composto da presente invenção, isolado ou com terapia de radiação. Para a prevenção ou tratamento de emese, um composto da presente invenção pode ser usado em conjugação com outros agentes antieméticos, especialmente antagonistas dos recetores de neurocinina-1, antagonistas de recetores 5HT₃, tais como ondansetrom, granisetrom, tropisetrom e zatisetrom, agonistas do recetor de GABAB tais como baclofeno, um corticosteroide como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten ou outros tais como os revelados nas Patentes dos E.U.A. N^{os} 2 789 118, 2 990 401, 3 048 581, 3 126 375, 3 929 768, 3 996 359, 3 928 326 e 3 749 712, um antidopaminérgico, tal como as fenotiazinas (por exemplo, proclorperazina, flufenazina, tioridazina e mesoridazina), metoclopramida ou dronabinol. Numa outra forma de realização, a terapia conjunta com um agente antivômito selecionado a partir de um antagonista do recetor da neurocinina-1, um antagonista do recetor 5HT₃ e um

corticosteroide é revelada para o tratamento ou prevenção da emese que pode resultar na administração dos presentes compostos.

Os antagonistas dos recetores de neurocinina-1 de utilização em conjugação com os compostos da presente invenção estão completamente descritos, por exemplo, em Patentes dos E.U.A. N^{os} 5 162 339, 5 232 929, 5 242 930, 5 373 003, 5 387 595, 5 459 270, 5 494 926, 5 496 833, 5 637 699, 5 719 147, Publicações de Patente Europeia N^{os} EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 e 0 776 893; Publicações de Patente Internacional N^{os} WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740,

94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22523, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 e 97/21702, e nas Publicações de Patente Britânica N^{os} 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 e 2 302 689. A preparação de tais compostos está completamente descrita nas patentes e publicações acima mencionadas, que são aqui incorporadas por referência.

Numa forma de realização, o antagonista do recetor da neurocinina-1 para uso em conjunção com os compostos da presente invenção é selecionado a partir de: 2(R)-(1(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)-morfolina, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, o qual é descrito na Patente dos E.U.A. N^o 5 719 147.

Um composto da presente invenção pode também ser administrado com um agente útil no tratamento de anemia. Um tal agente de tratamento da anemia é, por exemplo, um ativador do recetor de eritropoiese contínua (tal como epoetina alfa).

Um composto da presente invenção também pode ser administrado com um agente útil no tratamento de neutropenia. Um tal agente de tratamento de neutropenia é, por exemplo, um fator de crescimento hematopoiético que regula a produção e função de neutrófilos, tais como um fator estimulador de colónias de granulócitos humanos (G-CSF). Exemplos de um G-CSF incluem filgrastim.

Um composto da presente invenção também pode ser administrado com um fármaco imunológico de reforço, tal como levamisole, isoprinosina e Zadaxin.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção do cancro em combinação com inibidores de P450, incluindo: xenobióticos, quinidina, tiramina, cetoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenelzina, doxorubicina, troleandomicina, ciclo-benzaprina, eritromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfano, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamil, cortisol, itraconazol, mibefradil, nefazodona e nelfinavir.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção do cancro em combinação com Pgp e/ou inibidores de BCRP, incluindo: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremophorEL, fumitremorgina C, Ko132, Ko134, Iressa, mesilato de imatinibe, EKI-785, C11033, novobiocina, dietilestilbestrol, tamoxifeno, resperpina, VX-710, triprostatina A, flavonoides, ritonavir, saqui-

navir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamil, terfenadina, cetoconazol, nifedipina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina e talinolol.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção de cancro, incluindo cancro ósseo, em combinação com bifosfonatos (entendido para incluir bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bifosfônicos e ácidos difosfônicos). Exemplos de bisfosfonatos incluem, mas sem constituir limitação: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato ou cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato tiludronato incluindo qualquer e todos os seus sais, derivados, hidratos e suas misturas farmacologicamente aceitáveis.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção do cancro da mama em combinação com inibidores da aromatase. Exemplos de inibidores de aromatase incluem, mas sem constituir limitação: anastrozol, letrozol e exemestano.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção do cancro em combinação com terapêuticas siRNA.

Os compostos da presente invenção também podem

ser administrados em combinação com inibidores da γ -secretase e/ou inibidores da sinalização de NOTCH. Tais inibidores incluem os compostos descritos em WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957 251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 e WO 02/47671 (incluindo LY-450139).

Os inibidores da Akt, conforme revelados nas seguintes publicações, WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 021083138, US 2004/0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469, e incluindo compostos da presente invenção, são também úteis em combinação com os sais de potássio, sais de magnésio, betabloqueadores (tais como atenolol) e antagonistas de endotelina (ETa) com o objetivo de manter a homeostase cardiovascular.

Os inibidores da Akt, divulgados nas seguintes publicações, WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/

096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469, e incluindo os compostos da presente invenção, são também úteis em combinação com insulina, secretores de insulina, agonistas de PPAR-gama, metformina, agonistas do recetor de somatostatina tais como octreotide, inibidores de DPP4, sulfonilureias e inibidores da alfa-glicosidase com o objetivo de manter a homeostase da glicose.

Um composto da invenção também pode ser útil para o tratamento ou prevenção do cancro em combinação com inibidores de PARP.

Um composto da presente invenção também pode ser útil para o tratamento de cancro em combinação com os seguintes agentes terapêuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleucina (Prokine[®]); aldesleucina (Proleukin[®]); alem-tuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Acetato[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido de arsénio (Trisenox[®]); asparaginase (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); bexaroteno cápsulas (Targretin[®]); bexarotene gel (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomibe (Velcade[®]); bussulfano intravenoso (Busulfex[®]); bussulfano oral (Myleran[®]); calusterona (Metosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatina (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina (Gliadel[®]); carmustina com Polifeprosano 20 Implant (Gliadel Wafer[®]); celecoxib (Celebrex[®]);

cetuximab (Erbitux[®]); clorambucil (Leukeran[®]); cisplatina (Platinol[®]); cladribina (Leustatin[®], 2-CdA[®]); clofarabina (Clolar[®]); ciclofosfamida (Cytosan[®], Neosar[®]); ciclofosfamida (Cytosan Injection[®]); ciclofosfamida (Cytosan Tablet[®]); citarabina (Cytosar-U[®]); citarabina lipossômica (DepoCyt[®]); dacarbazina (DTIC-Dome[®]); Dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen[®]); Darbepoetina alfa (Aranesp[®]); Daunorrubicina lipossomal (DanuoXome[®]); Daunorubicina, daunomicina (daunorubicina[®]); Daunorubicina, daunomicina (Cerubidine[®]); Denileucina diftitox (Ontak[®]); Dexrazoxane (Zinecard[®]); Docetaxel (Taxotere[®]); Doxorubicina (adriamicina PFS[®]); doxorubicina (adriamicina[®], Rubex[®]); doxorubicina (adriamicina PFS Injection[®]); doxorubicina lipossomal (Doxil[®]); propionato de dromostanolona (dromostanolona[®]); propionato de dromostanolona (masterone infection[®]); solução B de Elliott (Elliott's B Solution[®]); epirubicina (ELLENCE[®]); epoetina alfa (Epogen[®]); erlotinib (Tarceva[®]); estramustina (Emcyt[®]); fosfato de etoposido (NEXVEP[®]); etoposide, VP-16 (Vepesid[®]); exemestano (Aromasin[®]); filgrastim (Neupogen[®]); floxuridina (intra-arterial) (FUDR[®]); fludarabina (Fludara[®]); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil[®]); fulvestrant (Faslodex[®]); gefitinib (Iressa[®]); gencitabina (Gemzar[®]); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®]); acetato de goserrelina (Zoladex Implant[®]); acetato de goserrelina (Zoladex[®]); acetato de histrelina (implante Histrelin[®]); hidroxiiureia (Hydrea[®]); ibritumomab tiuxetano (Zevalin[®]); idarrubicina (Idamycin[®]); ifosfamida (IFEX[®]); mesilato de imatinib (Gleevec[®]); interferão alfa 2a (Roferon A[®]); Interferão alfa-2b (Intron A[®]);

irinotecano (Camptosar[®]); lenalidomida (Revlimid[®]); letrozole (Femara[®]); leucovorina (Wellcovorin[®], Leucovorin[®]); acetato de leuprolide (Eligard[®]); levamisol (Ergamisol[®]); lomustina, CCNU (CeeBU[®]); mecloretamina, mostarda de azoto (Mustargen[®]); acetato de megestrol (Megace[®]); melfalano, L-PAM (Alkeran[®]); mercaptopurina, 6-MPurinetol[®]; mesna (Mesnex[®]); mesna (Mesnex tabs[®]); metotrexato (Metotrexate[®]); metoxsaleno (Uvadex[®]); mitomicina C (Mitocin[®]); mitotano (Lysodren[®]); mitoxantrona (Novantrone[®]); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50[®]); nelarabina (Arranon[®]); nofetumomab (Verluma[®]); oprelvecina (oprelvecina[®]); oxaliplatina (Eloxatin[®]); paclitaxel (Paxene[®]); paclitaxel (Taxol[®]); paclitaxel partículas ligados a proteínas (Abraxane[®]); palifermina (Kepivance[®]); pamidronato (Aredia[®]); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)[®]); pegaspargase (Oncaspar[®]); pegfilgrastim (Neulasta[®]); pemetrexed dissódico (Alimta[®]); pentostatina (Nipent[®]); pipobromano (Vercyte[®]); plicamicina, mitramicina Mithracin[®]); porfímero sódico (Photofrin[®]); procarbazona (Matulane[®]); quinacrina (Atabrine[®]); rasburicase (Elitek[®]); rituximab (Rituxan[®]); sargramostim (Leukine[®]); sargramostim (Prokine[®]); sorafenibe (Nexavar[®]); estreptozocina (Zanosar[®]); maleato de sunitinib (Sutent[®]); talco (Sclerosol[®]); tamoxifeno (Nolvadex[®]); temozolomida (Temodar[®]); teniposide, VM-26 (Vumon[®]); testolactona (Teslac[®]); tioguanina, 6-TG (Tioguanina[®]); tiotepa (Thioplex[®]); topotecano (Hycamtin[®]); toremifeno (Fareston[®]); tositumomab (Bexxar[®]); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar[®]); trastuzumab (Herceptin[®]); tretinoína, ATRA (Vesanoid[®]); Uracil Mustard (Uracil Mustard Capsules[®]); valrubicina (Valstar[®]);

vinblastina (Velban[®]); vincristina (Oncovin[®]); vinorelbina (Navelbine[®]) e zoledronato (Zometa[®]).

Assim, o âmbito e alcance da presente invenção abrange a utilização dos compostos presentemente reivindicados, em combinação com um segundo composto selecionado de entre: um modulador do recetor de estrogénio, um modulador do recetor de androgénio, um modulador do recetor de retinoide, um agente citotóxico/citostático, um agente antiproliferativo, um inibidor da prenil-proteína-transferase, um inibidor da HMG-CoA-redutase, um inibidor da proteinase do VIH, um inibidor da transcriptase reversa, um inibidor da angiogénese, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , um inibidor da multirresistência a fármacos inerente, um agente antiemético, um agente útil no tratamento de anemia, um agente útil no tratamento de neutropenia, um medicamento imunológico de reforço, um inibidor da sinalização da proliferação e sobrevivência celular, um bifosfonato, um inibidor de aromatase, uma terapêutica siRNA, inibidores de γ -secretase, agentes que interferem com as tirosina-cinases recetoras (RTKs), um agente que interfere com um checkpoint do ciclo celular e qualquer um dos agentes terapêuticos acima listados.

O termo "administração" e suas variantes (por exemplo, "administrando" um composto) em referência a um composto da invenção significa a introdução do composto ou um pró-fármaco do composto no sistema do animal em necessidade de tratamento. Quando um composto da invenção

ou seu pró-fármaco é fornecido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (por exemplo, um agente citotóxico, etc.), "administração" e suas variantes são cada uma entendidas como incluindo a introdução concorrente e sequencial do composto ou seu pró-fármaco e outros agentes.

Conforme aqui usado, o termo "composição" destina-se a abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, a partir da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme aqui usado, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal num tecido, sistema, animal ou ser humano que está a ser procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico .

O termo "tratar o cancro" ou "tratamento do cancro" diz respeito à administração a um mamífero afligido com uma condição cancerosa e diz respeito a um efeito que alivia a condição cancerosa matando as células cancerosas, mas também a um efeito que resulta na inibição do crescimento e/ou metástase do cancro.

Numa forma de realização, o inibidor de angiogênese a ser usado como o segundo composto é selecionado de

entre um inibidor da tirosina-cinase, um inibidor do fator de crescimento derivado da epiderme, um inibidor do fator de crescimento derivado de fibroblastos, um inibidor do fator de crescimento derivado de plaquetas, um inibidor da MMP (metaloproteínase da matriz), um bloqueador de integrina, interferão- α , interleucina-12, polissulfato de pentosano, um inibidor da ciclo-oxigenase, carboxiamidotriazole, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloro-acetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1, ou um anticorpo para VEGF. Numa forma de realização, o modulador do recetor de estrogénio é o tamoxifeno ou raloxifeno.

Também está incluído no âmbito e alcance das reivindicações um método de tratamento do cancro que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com radioterapia de radiação e/ou em combinação com um segundo composto selecionado de entre: um modulador do recetor de estrogénio, um modulador do recetor de androgénio, um modulador do recetor de retinoide, um agente citotóxicocitostático, um agente antiproliferativo, um inibidor da prenil-proteína-transferase, um inibidor da HMG-CoA-redutase, um inibidor da proteinase do VIH, um inibidor da transcriptase reversa, um inibidor da angiogénese, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , um inibidor da multirresistência a fármacos inerente, um agente antiemético, um agente útil no tratamento de anemia, um agente útil no tratamento de neutropenia, um fármaco

imunológico de reforço, um inibidor da sinalização da proliferação e sobrevivência celulares, um bifosfonato, um inibidor de aromatase, uma terapêutica siRNA, inibidores de γ -secretase, agentes que interferem com tirosina-cinases recetoras (RTKs), um agente que interfere com um checkpoint do ciclo celular e qualquer um dos agentes terapêuticos acima mencionados.

E ainda uma outra forma de realização da invenção é um método de tratamento do cancro que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com paclitaxel ou trastuzumab.

A invenção engloba ainda um método de tratamento ou prevenção do cancro que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com um inibidor de COX-2.

A presente invenção também inclui uma composição farmacêutica útil para o tratamento ou prevenção do cancro que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção e um segundo composto selecionado de entre: um modulador do recetor de estrogénio, um modulador do recetor de androgénio, um modulador do recetor de retinoide, um agente citotóxico/citostático, um agente antiproliferativo, um inibidor da prenil-proteína-transferase, um inibidor da HMG-CoA-redutase, um inibidor da proteinase do VIH, um inibidor da transcriptase reversa, um

inibidor da angiogênese, um agonista de PPAR- γ , um agonista de PPAR- δ , um inibidor da sinalização da proliferação e sobrevivência celular, um bifosfonato, um inibidor de aromatase, uma terapêutica siRNA, inibidores da γ -secretase, agentes que interferem com as tirosina-cinase recetoras (RTK), um agente que interfere com um checkpoint do ciclo celular e qualquer um dos agentes terapêuticos listados acima.

As abreviaturas utilizadas na descrição da química e nos Exemplos que se seguem são: AEBSF (fluoreto de p-aminoetilbenzenossulfonilo); BSA (albumina de soro bovino); BuLi (n-butil-lítio); CDCl_3 (clorofórmio-d); CuI (iodeto de cobre); CuSO_4 (sulfato de cobre); DCE (dicloroetano); DCM (diclorometano); DEAD (azodicarboxilato de dietilo); DMF (N,N-dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DTT (ditiotreitól); EDTA (ácido etilenodiamina-tetra-acético); EGTA (ácido etilenoglicol-tetra-acético); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HOAc (ácido acético); HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência); HRMS (espectro de massa de alta resolução); LCMS (cromatografia líquida-espetrometria de massa); LHMDs bis(trimetilsilil)azoteto de lítio; LRMS (espectro de massa de baixa resolução); MeOH (metanol); MP-B(CN) H_3 (tetra-hidreto-cianoborato macroporoso); NaHCO_3 (bicarbonato de sódio); Na_2SO_4 (sulfato de sódio); $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (triacetoxi-hidreto-borato de sódio); NH_4OAc (acetato de amônio); NBS (N-bromossuccinamida); NMR (ressonância nuclear magnética); PBS (salina tamponada com fosfato); PCR (reação em cadeia da polimerase); Pd(dppf) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferro-

ceno]paládio); Pd(Ph₃)₄ (tetraquis-trifenilfosfina paládio (0)); POCl₃ (cloreto de fosforilo); PS-DIEA (polistireno-diisopropiletilamina); PS-PPh₃ (polistireno-trifenilfosfina); FTBA (fluoreto de tetrabutylamônio); THF (tetra-hidrofurano); TFA (ácido trifluoroacético); TMSCH₂N₂ (trimetil-silildiazometano) e Ac (acetilo); BOC (t-butoxicarbonilo); Bu (butilo); calc° (calculado); DIEA (diisopropiletilamina); DMAP (4-dimetilaminopiridina); EDC (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida); eq. (equivalentes); Et (etilo); HOBT (hidroxibenzotriazole); IPA (isopropanol); LC/MS (cromatografia líquida-espetrometria de massa); Me (metilo); MeCN (acetonitrilo); NMP (N-metilpirrolidinona); Pr (propilo); Pyr ou Pir (piridina); sat° (saturado) e Tonic (ácido *p*-toluenossulfônico).

Os compostos desta invenção podem ser preparados empregando reações como se mostra nos seguintes Esquemas de Reação, em adição a outras manipulações padrão que são conhecidas na literatura ou exemplificadas nos procedimentos experimentais. Os Esquemas de Reação ilustrativos abaixo, por conseguinte, não são limitados pelos compostos listados ou por quaisquer substituintes particulares empregues para propósitos ilustrativos. A numeração do substituinte, conforme mostrado nos Esquemas de Reação, não se correlaciona necessariamente com a utilizada nas reivindicações e muitas vezes por razões de clareza, é mostrado um único substituinte ligado ao composto em que múltiplos substituintes são permitidos sob as definições da Fórmula A acima mencionada.

As sínteses iniciais dos presentes compostos são mostradas nos Esquemas de Reação I-IX. As reações finais que podem ser utilizadas para gerar os compostos desta invenção são mostradas nos Esquemas de Reação X-XIV.

SINOPSE DE ESQUEMAS DE REAÇÃO

Os esquemas de reação seguintes, Esquemas de Reação I-IX, proporcionam detalhes úteis para a preparação de porções bicíclicas.

Os compostos intermédios necessários estão em alguns casos comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados de acordo com procedimentos da literatura. Conforme ilustrado no Esquema de Reação I, um fenil-acetileto adequadamente substituído pode reagir com iodeto de cobre para formar o correspondente acetileto de cobre **I-1** (ver, por exemplo, K. Sonogashira, Y. Toda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 4467). O intermediário **I-1** pode em seguida reagir com uma porção eletrofílica adequadamente substituída para proporcionar **I-2** assimetricamente substituído. A reação com NBS seguida por hidrólise proporciona **I-3** (ver, por exemplo, M. S. Yusybov, V. D. Filimonov, *Synthesis*, **2** (1991) 131). Uma variedade de arilos e heterociclilos substituídos e não substituídos também podem ser obtidos comercialmente.

O Esquema de Reação **II** ilustra a preparação dos compostos, partindo com um **II-1** adequadamente substituído.

Este intermediário pode ser feito reagir com uma amina adequadamente substituída para proporcionar o intermediário **II-2**, o qual pode reagir com uma aril ou heteroarildiamina adequada para proporcionar uma mistura regioisomérica dos presentes compostos, os quais podem geralmente ser separados cromatograficamente.

O Esquema de Reação III ilustra a síntese de um outro heterociclilo bicíclico.

O Esquema de Reação IV ilustra a preparação de compostos partindo com um 4-amino-3-nitrobenzonitrilo **IV-1** adequadamente substituído. Este intermediário pode em seguida ser submetido a uma reação de cicloadição [3+2] promovida por micro-ondas para se produzir o tetrazole **IV-II**. A alquilação do tetrazole ácido com um electrófilo, tal como iodeto de metilo, proporciona uma mistura de tetrazoles alquilados 2-metil (IV-M)II-metil (IV-IV), que são separáveis por cromatografia em coluna. A hidrogenação com Ni-Ra de **IV-III** proporciona a diamina **IV-V**. **Mais sobre** a síntese é conforme descrito nos Esquemas de Reação acima.

O Esquema de Reação V é ilustrativo para a síntese de compostos. A ciclocondensação de Friedlander de um aminoaldeído arilo ou heteroarilo adequadamente substituído com uma cetona adequadamente substituída dá intermediários de fórmula **V-1**. A conversão da funcionalidade ácido carboxílico a uma funcionalidade aldeído dá o intermediário **V-2** e é realizada por métodos bem conhe-

cidos para alguém perito na técnica. A alquilação redutiva com uma amina adequadamente substituída, proporciona compostos de fórmula **V-3**.

O Esquema de Reação VI ilustra uma síntese alternativa do intermediário **V-2**.

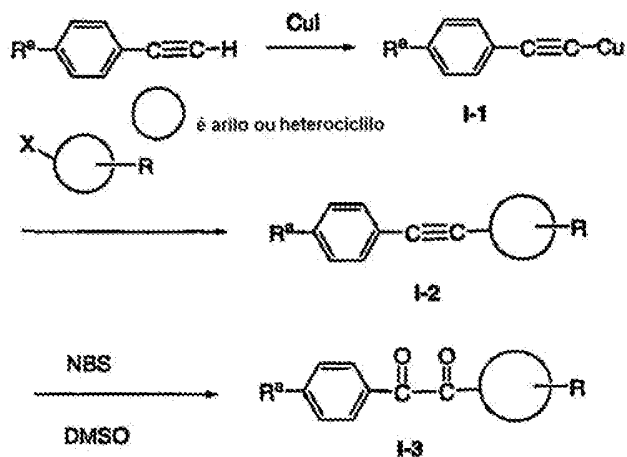
O Esquema de Reação VII ilustra a síntese dos compostos, partindo com a cetona **VII-1** a qual é preparada de acordo com a literatura (O. Renault, P. Dallemagne e S. Rault, *Org. Chem. Prep. Proced. Int.*, **31** (1999) 324). A condensação de **VII-1** com acetal dimetílico da N,N-dimetilformamida dá a ceto-enamina **VII-2**, a qual cicliza com 2-cianoacetamida para dar a piridona **VII-3**. O tratamento de **VII-3** com cloreto de fosforilo produz a cloropiridina **VII-4**. A bromação radical seguida por deslocamento com amins adequadamente substituídas gera as amins **VII-5**. A subsequente reação de cloronicotinonitrilos **VII-5** com vários bisnucleófilos proporciona as estruturas ciclizadas **VII-6**.

O Esquema de Reação VIII ilustra a preparação da 1,6-naftiridin-6(5H)-ona. A síntese inicia-se com um ácido carboxílico comercialmente disponível (**VIII-1**), o qual é convertido em amida de Weinreb (**VIII-2**). A reação da amida com um reagente de aril-lítio, gerado através da reação de troca lítio-halogénio de um brometo de arilo com *n*-butil-lítio, proporciona a cetona (**VIII-3**). A condensação desta

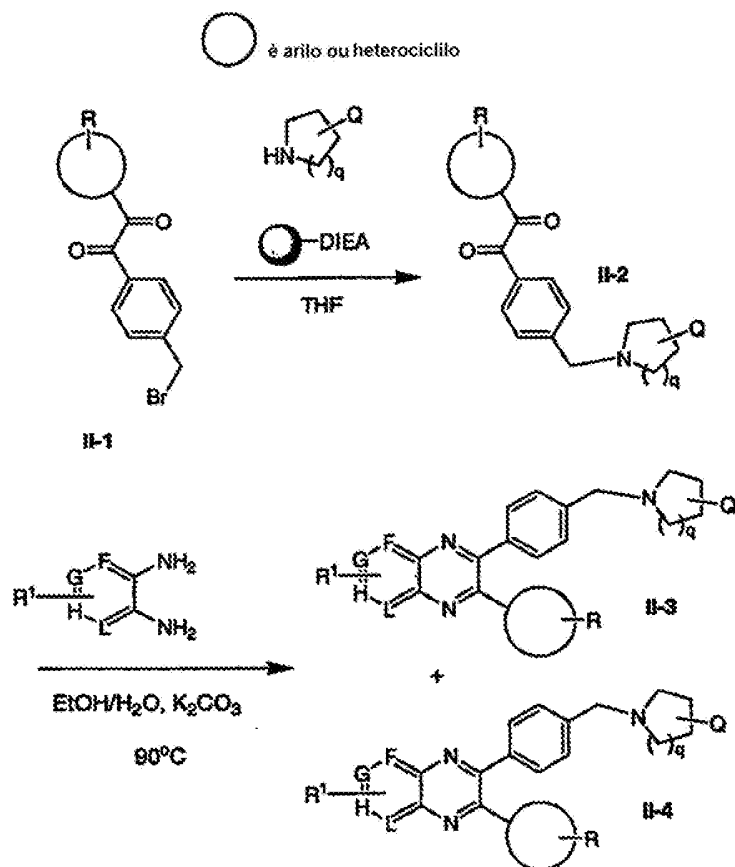
cetona substituída com 4-aminonicotinaldeído na presença de uma base, por exemplo, hidróxido de sódio ou metóxido de sódio, dá a 1,6-naftiridina **(VIII-4)**. O substituinte R no grupo fenilo pode ser um grupo funcional tal como um grupo silil(protegido)-hidroximetilo, um aldeído mascarado (isto é, acetal) ou um ácido carboxílico. Este material pode ser convertido ao aldeído requisitado **VIII-4**. Quando o grupo R é hidroximetilo, a oxidação com um reagente tal como dióxido de manganésio ativado dá o aldeído **VIII-4**. Quando R é um acetal, a hidrólise ácida suave dá o aldeído. A redução do grupo ácido carboxílico por meio de redução de um anidrido misto com um boro-hidreto, também dá o aldeído **VIII-4**. Esse aldeído pode em seguida ser submetido a aminação redutiva com um conjunto diversificado de aminas, por exemplo, uma piperidina substituída em 4, e um boro-hidreto para proporcionar 1,6-naftiridin-5(H)-onas **(VIII-5)**. O tratamento de **(VIII-5)** com hidrocloreto de piridínio a 150 °C fornece o produto final **(VIII-6)**.

O Esquema de Reação IX ilustra uma estratégia alternativa de introduzir heterociclos na posição C3. Ela começa com diclorobenzopirazina comercialmente disponível, que pode ser acoplada a um ácido arilborónico na presença de um catalisador de paládio (reação de Suzuki). Em seguida, uma repetição desta reação com um outro ácido borónico heterocíclico fornece o produto final, sob as mesmas condições de reação.

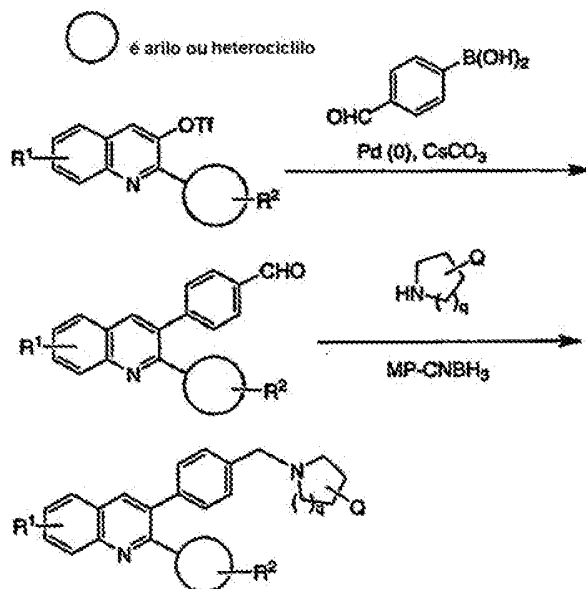
ESQUEMA DE REAÇÃO I



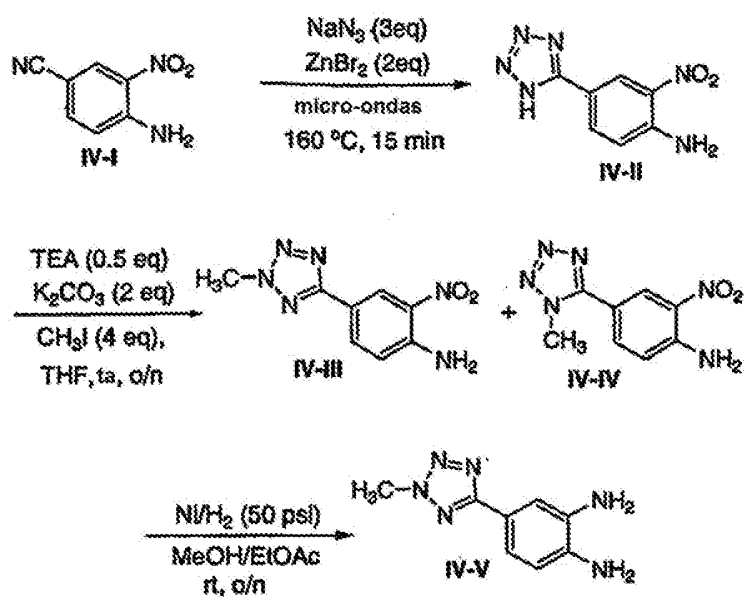
ESQUEMA DE REAÇÃO II



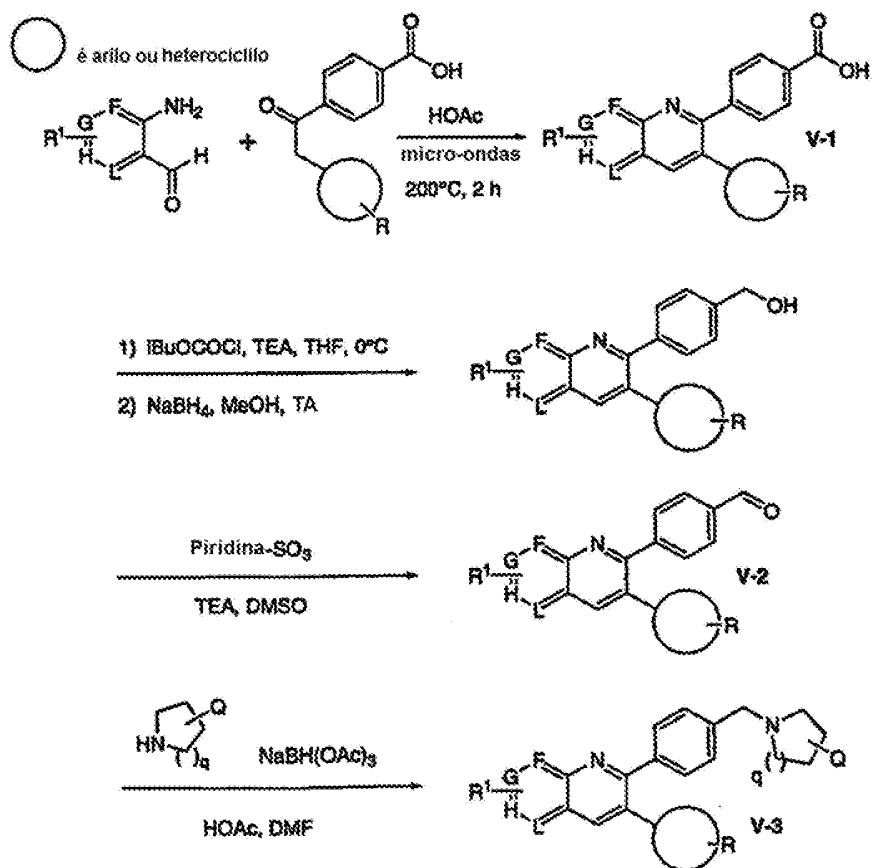
ESQUEMA DE REAÇÃO III



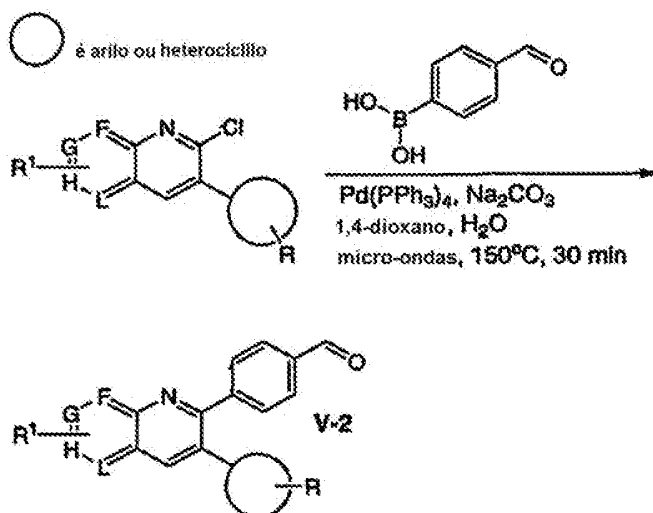
ESQUEMA DE REAÇÃO IV



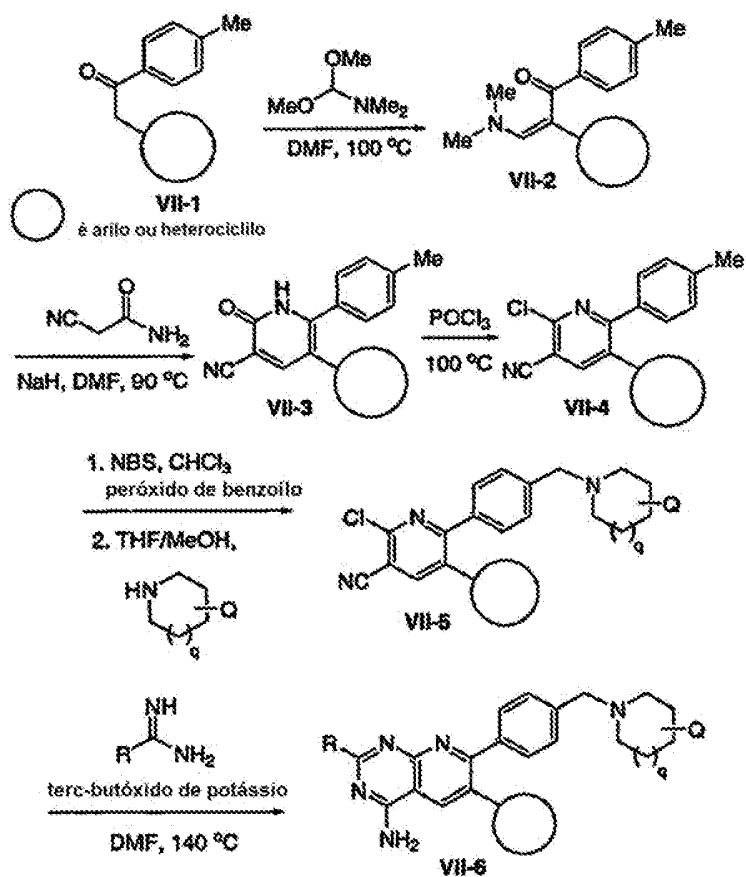
ESQUEMA DE REAÇÃO V



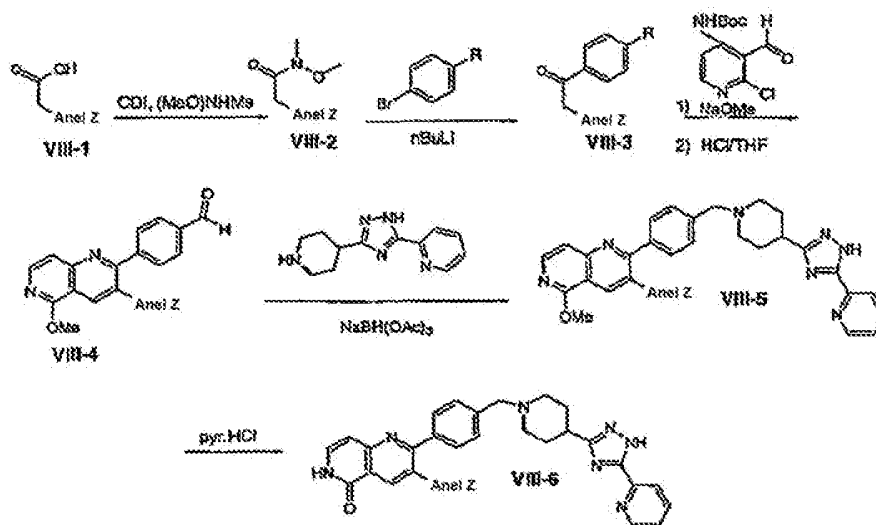
ESQUEMA DE REAÇÃO VI



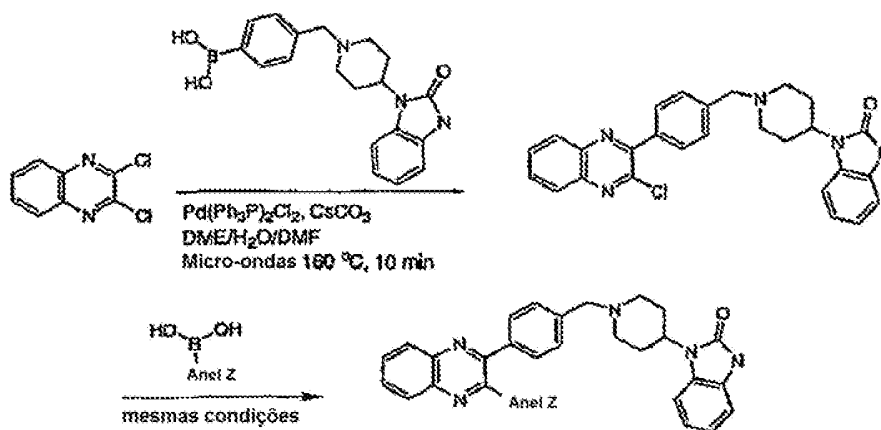
ESQUEMA DE REAÇÃO VII



ESQUEMA DE REAÇÃO VIII



ESQUEMA DE REAÇÃO IX



SINOPSE FINAL DOS ESQUEMAS DE REAÇÃO

Os seguintes Esquemas de Reação, Esquemas de Reação X-XIV, proporcionam detalhes úteis para a preparação de porções tricíclicas dos compostos presentes.

Os compostos intermédios necessários estão em alguns casos comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos da literatura. O tratamento do intermediário **X-1** com POCl_3 dá os intermediários de fórmula **X-2**. A conversão da funcionalidade cloreto a uma funcionalidade hidrazida dá o intermediário **X-3** e é realizada por métodos bem conhecidos para alguém perito na técnica. A ciclização com um precursor diimidazole adequado proporciona compostos de fórmula **X-4**.

O Esquema de Reação XI ilustra uma síntese alternativa de compostos de fórmula **X-4**.

O Esquema de Reação XII ilustra a síntese de compostos de fórmula **XII-2**. A condensação de **X-3** com trimetoxicloroacetato apropriado dá o intermediário de clorometilo **XII-1**, o qual, por meio de um deslocamento nucleófilo, produz a estrutura **XII-2**.

O Esquema de Reação XIII ilustra a preparação dos compostos triazolonaftiridina. A síntese começa com a naftiridona (**XIII-1**) conhecida na literatura/patente, a qual é convertida em cloreto de naftiridina (**XIII-2**) após tratamento com POCl_3 sob a condição de refluxo. A reação deste último composto com hidrazina puro e sob condições de refluxo proporciona a hidrazida (**XIII-3**) que serve como um intermediário-chave para a síntese de compostos triazolonaftiridina. A conversão deste hidrazida (**XIII-4**) aos compostos triazolonaftiridina necessários sob as condições indicadas completa a síntese planeada. O substituinte R na porção triazolo pode ser um grupo funcional tal como um grupo amino, um grupo oxo ou um grupo tiol.

O Esquema de Reação XIV ilustra uma estratégia alternativa de introdução da porção triazolo na porção do lado esquerdo da molécula. Ela começa com a hidrazida intermediária (**XIII-3**) previamente sintetizada que pode ser tratada com um trimetoxi-ortoacetato para fornecer o produto final desejado, os compostos triazolonaftiridina

(XIV-1). O substituinte R na porção triazolo pode ser um grupo funcional, tal como, um protão, um grupo alquilo simples, um grupo clorometilo ou um grupo alquilo funcionalizado.

O Esquema de Reação **XV** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XV-1** utilizando-se três diferentes métodos de aminação redutiva para introduzir uma amina primária na posição benzílica. Os métodos são também aplicáveis a outros aldeídos, tais como os compostos de fórmula **XVII-1**.

O Esquema de Reação **XVI** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XVI-2** usando uma variante das condições para a ciclocondensação mostrada no Esquema de reação **VIII**. O uso de um solvente aprótico e uma base dá acesso a cloronaftiridinas de estrutura **XVI-2**.

O Esquema de Reação **XVII** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XVII-4**. Neste caso, um substituinte metilo é introduzido na posição benzílica via sulfinamida **XVII-2**. Outros substituintes podem ser introduzidos usando reagentes organometálicos tais como reagentes de Grignard. A *t*-butilsulfinimida pode ser clivada usando um ácido tal como HCl para dar a amina.

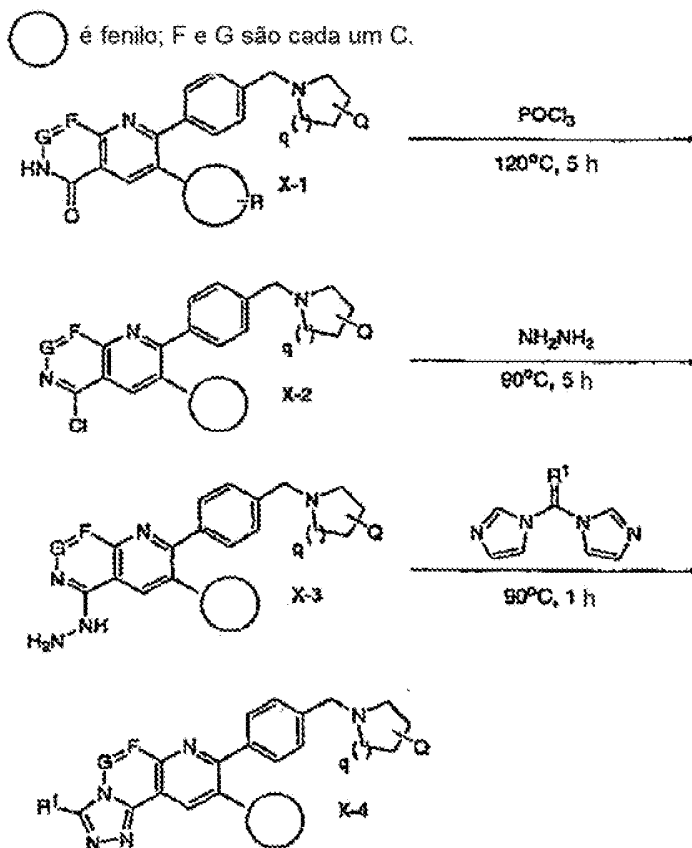
O Esquema de Reação **XVIII** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XVIII-2** como uma variante da síntese

triazole descrita no Esquema de Reação **XI**. Neste caso, a hidrazina **XVIII-1** é acoplada a um ácido carboxílico e a acil-hidrazina intermediária é ciclizada para o triazole condensado sob catálise ácida.

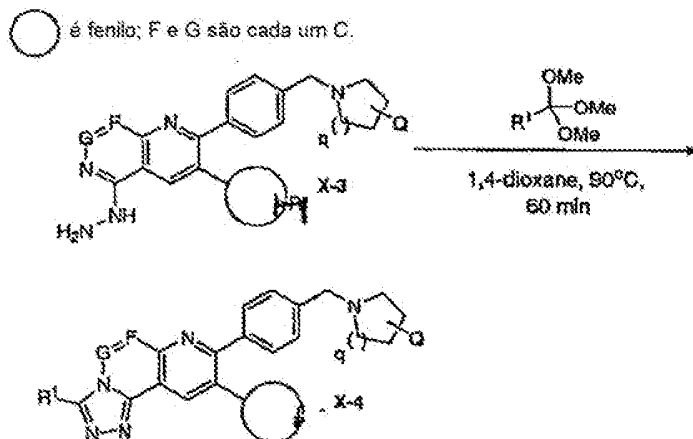
O Esquema de Reação **XIX** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XIX-2** em que a ciclopropilamina é sintetizada a partir do nitrilo **XIX-1**.

O Esquema de Reação **XX** ilustra a síntese de compostos de fórmula **XX-2** a partir de aminas de fórmula **XX-1** sob condições de aminação redutora padrão.

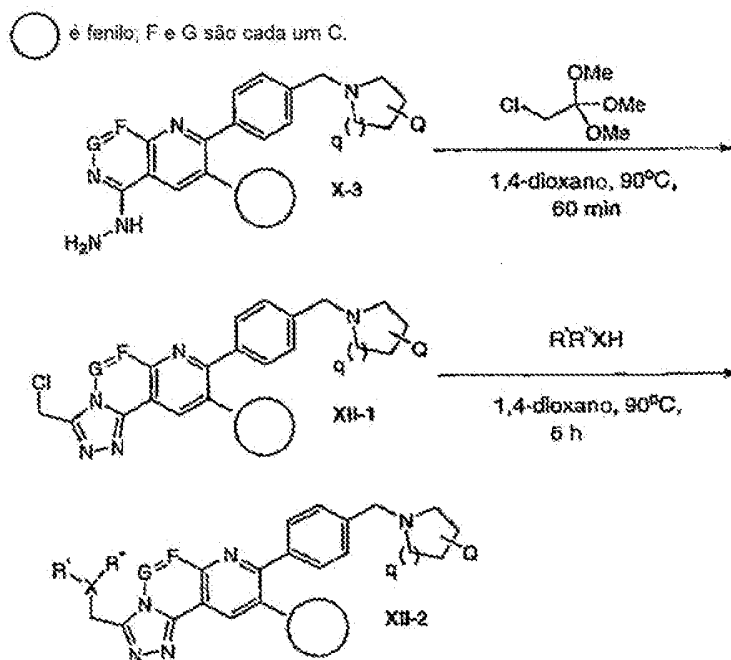
ESQUEMA DE REAÇÃO X



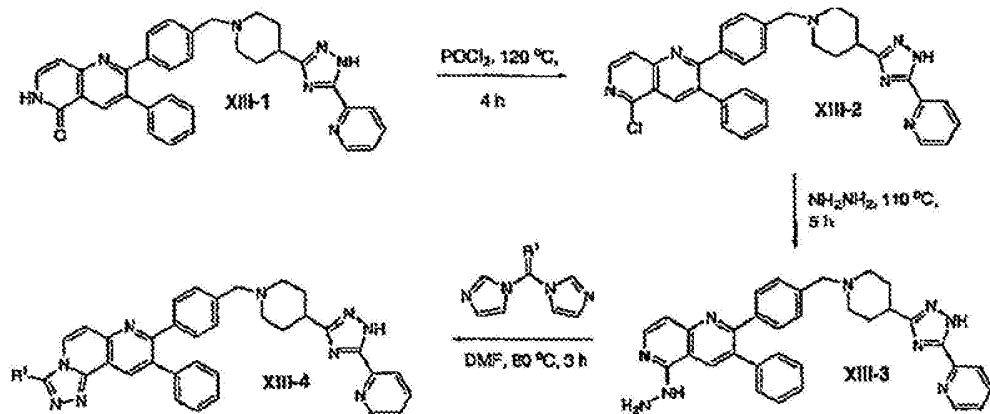
ESQUEMA DE REAÇÃO XI



ESQUEMA DE REAÇÃO XII



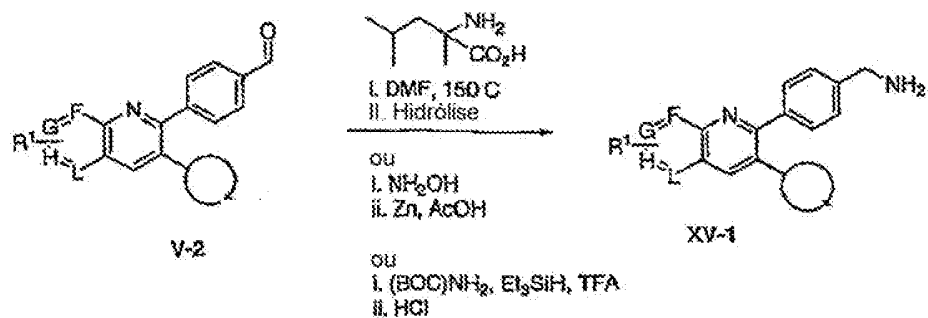
ESQUEMA DE REAÇÃO XIII



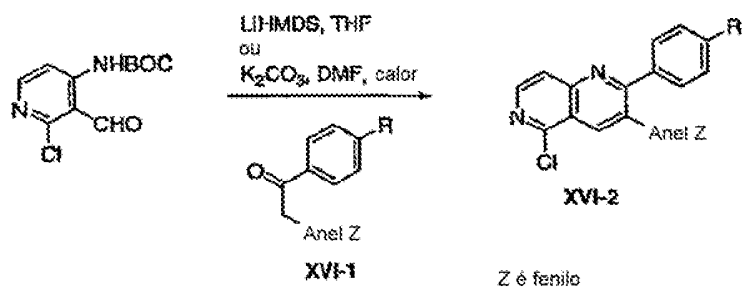
ESQUEMA DE REAÇÃO XIV



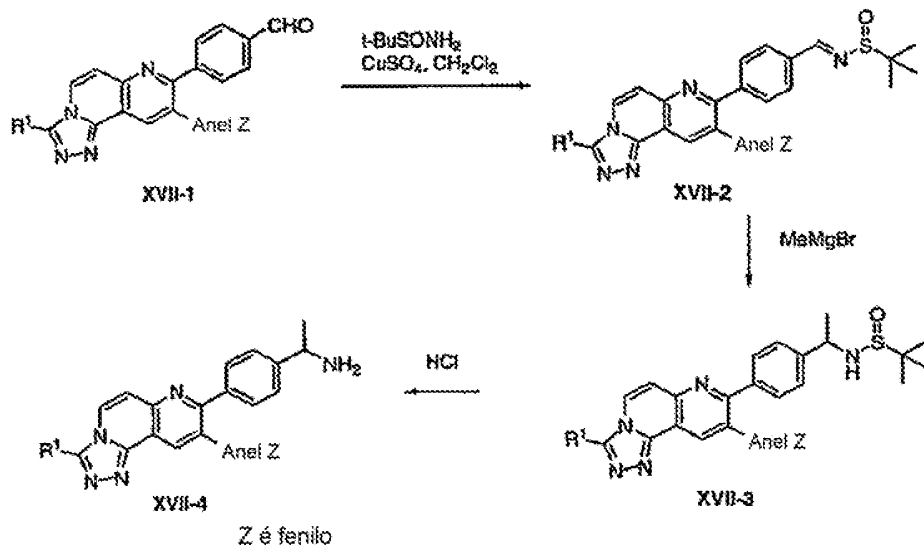
ESQUEMA DE REAÇÃO XV



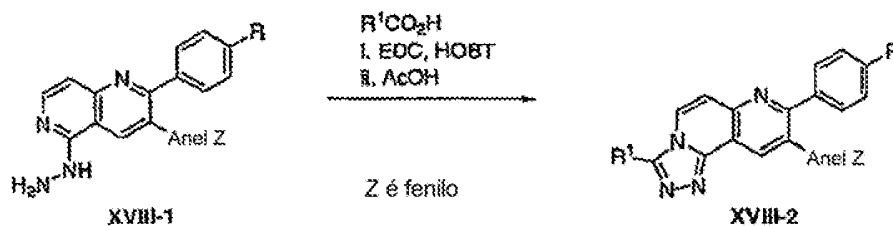
ESQUEMA DE REAÇÃO XVI



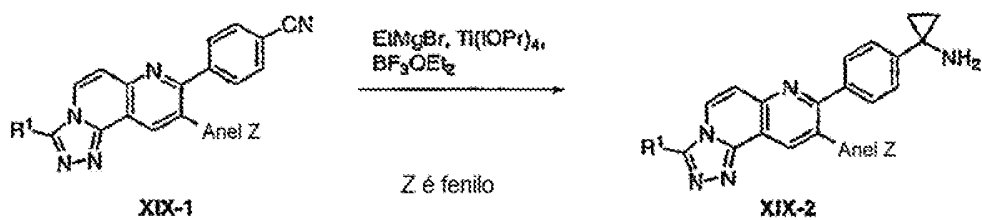
ESQUEMA DE REAÇÃO XVII



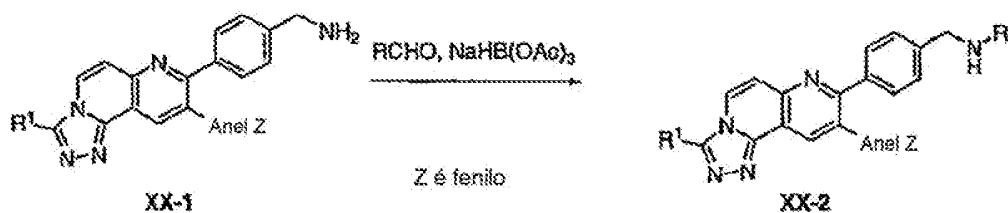
ESQUEMA DE REAÇÃO XVIII



ESQUEMA DE REAÇÃO XIX



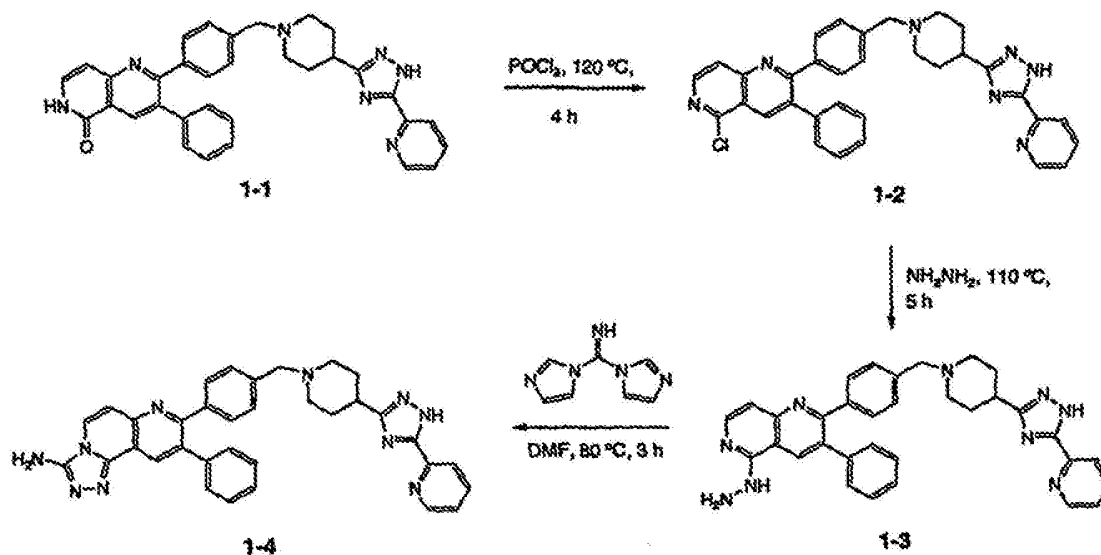
ESQUEMA DE REAÇÃO XX



EXEMPLOS

Os exemplos e esquemas proporcionados têm a intenção de ajudar numa melhor compreensão da invenção. Os materiais particulares empregues, as espécies e condições destinam-se a ser ainda mais ilustrativos da invenção e não limitam o seu âmbito e alcance razoáveis.

ESQUEMA 1



9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-
-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-
-naftiridin-3-amina (1-4)

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-
-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-
-1,6-naftiridina (1-2)

Um balão de fundo redondo de 25 mL com uma barra

de agitação foi carregado com (0,86 g, 1,6 mmol), seguido de POCl₃ anidro (8 mL). A mistura foi aquecida a 120 °C e agitada sob refluxo durante 4 horas. Depois a reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi cuidadosamente adicionada a uma mistura de solução aquosa saturada de NaHCO₃ fria (20 mL) e EtOAc (20 mL). O pH da camada aquosa foi mantido à volta de pH 8-9 ao longo do processo de extinção. A solução aquosa foi ainda extraída duas vezes com EtOAc (15 mL) e o resíduo foi lavado com MeOH (20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e concentradas em vácuo para darem 5-cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (**1-2**) (900 mg). O material em bruto foi utilizado diretamente no passo seguinte sem mais purificações.

5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (1-3)

Um balão de fundo redondo de 25 mL com uma barra de agitação foi carregado com 5-cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (**1-2**) (900 mg, 1,6 mmol), seguido por NH₂NH₂ anidra (8 mL). A suspensão foi aquecida a 110 °C e agitada sob refluxo durante 5 horas. Depois da reação ter sido arrefecida até à temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada em vácuo para dar um pó amarelado

(900 mg). O produto em bruto foi levado ao passo seguinte sem purificação adicional.

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (1-4)

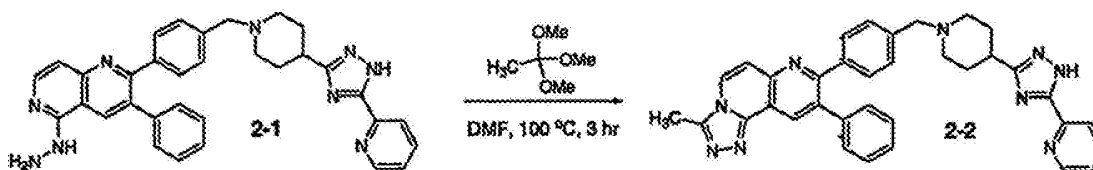
A 5-hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (**1-3**) (70 mg, 0,126 mmol) em DMF (1,5 mL) foi adicionada 1,1-di-1H-imidazol-1-ilmetanimina conhecida da literatura (102 mg, 0,633 mmol). A mistura de reação foi agitada a 85 °C durante 4 horas, concentrada em vácuo e cromatografada para fornecer a desejada 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (**1-4**) (46 mg) na forma do seu sal de ácido trifluoroacético. ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,74 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 5H), 4,43 (s, 2H), 3,65 (d largo, J= 10,9 Hz, 2H), 3,46 (s largo, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H).

Os seguintes compostos na Tabela 1 foram preparados de um modo semelhante conforme apresentado no Esquema 1 e conforme é mostrado nos Esquemas de Reação.

TABELA 1

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
1-5		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-ol	579,3
1-6		9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-amina,	577,3
1-7		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-tiol	595,2

EsQUEMA 2



3-Metil-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (2-2)

A 5-hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (**2-1**) (55 mg, 0,101 mmol) em DMF (1,0 mL) foi

adicionado ortoacetato de trimetilo (0,63 mL, 5,04 mmol). A mistura de reação foi agitada a 100 °C durante 3 horas, e depois concentrada em vácuo e cromatografada para fornecer a desejada 3-metil-9-fenil-8-([4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina (**2-2**) (28 mg) na forma do seu sal de ácido trifluoroacético. ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (d, *J*= 6,4 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,92 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 3 H), 7,36-7,30 (m, 8H), 3,61 (s, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,10-1,83 (m, 4H), 1,97 (s, 3H).

Os seguintes compostos na Tabela 1 foram preparados de uma maneira semelhante à mostrada no Esquema 2 e como é mostrado nos Esquemas de Reação:

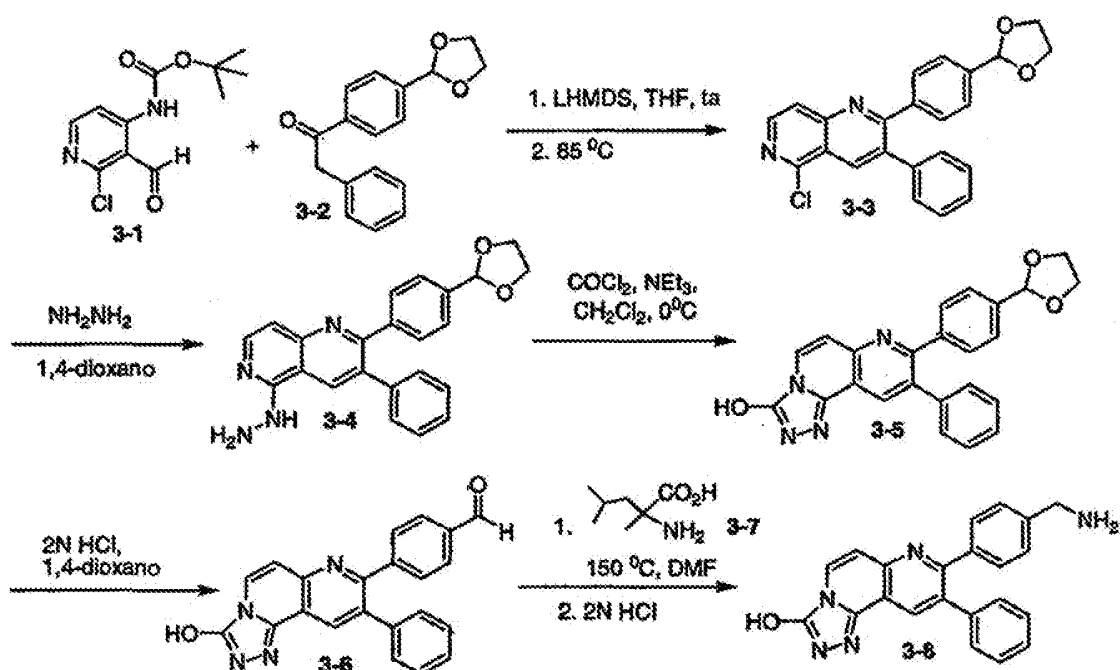
TABELA 2

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
2-3		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	563,3
2-4		3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	610,2

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
2-5		3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-metil}fenil) [1,2,4]triazolo-[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	675,4
2-6		2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il]metil}aminoetanol)	636,3

ESQUEMA 3



**8-(4-Aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-
[1,6]naftiridin-3-ol (3-8)**

**Passo A: (2-Cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de *terc*-
butilo (3-1)**

Uma solução de 4-amino-2-cloropiridina (1,28 g, 10 mmol) e dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,21 g, 10,1 mmol) em THF (20 mL) foi arrefecida a 0 °C e uma solução de bis(trimetilsilil)amideto de lítio 1 M em THF (20 mL, 20 mmol) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente ao longo de uma hora e em seguida extinta pela adição de cloreto de amónio aquoso 1,5 N (15 mL). Após agitação durante várias horas, a reação foi extraída com acetato de etilo, lavada com água salgada, a camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico para dar o (2-cloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo puro. As águas-mães foram cromatografadas sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo 25-45%/hexano para se obter mais produto.

Uma solução de (2-cloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,14 g, 5 mmol) em THF seco (20 mL) foi arrefecida a -70 °C sob uma atmosfera inerte e *t*-butillítio 1,7 M/pentano (8 mL, 13,5 mmol) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada durante duas horas e em seguida DMF anidra (1,2 mL, 15,5 mmol) foi adicionada. A reação foi deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente ao longo de um período de três horas. A mistura de

reação foi extinta com HCl 3 N (12 mL) e eluída com éter dietílico. A camada de éter foi lavada com NaHCO₃ aquoso, seca (sobre Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico frio para se obter o (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de *t*-butilo puro. As águas-mães foram cromatografadas sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo 15-20%/hexano para dar produto adicional. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11,0 (1H, br s), 10,52 (1H, s), 8,38 (1H, d, *J* = 6 Hz), 8,31 (1H, d, *J* = 6 Hz), 1,54 (9H, s); *m/e* (M+1): 257,2.

**Passo B: 1-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona
(3-2)**

A uma solução de 4-cianobenzaldeído (20,0 g, 152,5 mmol) e etilenoglicol (25,5 mL, 457,5 mmol) em tolueno (250 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (300 mg). O balão foi equipado com uma armadilha de Dean-Stark e a mistura foi aquecida até ao refluxo. Após 5 h a mistura foi concentrada. O resíduo foi recebido em acetato de etilo e lavado com NaHCO₃ saturado, água (2x) e água salgada. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para dar 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo na forma dum óleo límpido, que solidificou sob vácuo: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (2H, d, *J* = 8,06 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,30 Hz), 5,85 (1H, s), 4,13-4,05 (4H, m).

A uma solução de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo (5,0 g, 28,54 mmol) em THF anidro (100 mL) foi

adicionado cloreto de benzilmagnésio (36 mL, solução a 20% *m/m* em THF, 43 mmol) lentamente a 0 °C. Após uma hora a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Após quatro horas a mistura foi arrefecida a 0 °C e extinta com NH₄Cl saturado. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e extraída com acetato de etilo (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo 10%/hexanos) deu 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona na forma dum sólido amarelo pálido: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (2H, d, *J* = 8,30 Hz,), 7,57 (2H, d, *J* = 8,30 Hz,), 7,38-7,24 (H, m), 5,86 (1H, s), 4,29 (2H, s), 4,28-4,09 (4H, m).

Passo C: 5-Cloro-2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridina (3-3)

A uma solução de (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)-carbamato de *terc*-butilo (**3-1**, 30,5 g, 118,9 mmol) e 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (**3-2**, 29,0 g, 108,1 mmol) em THF anidro (300 mL) à temperatura ambiente foi adicionado LHMDS (1 M em THF, 248 mL) numa corrente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e em seguida foi submetida a refluxo durante 24 horas. Ela foi arrefecida e concentrada até um xarope e tratada com NaHCO₃ (saturado, 50 mL) e água (300 mL) para formar um sólido que foi recolhido por meio de filtração. O sólido foi seco, lavado com éter e depois seco azeotropicamente com tolueno para dar o composto men-

cionado em título. LRMS m/z (M+1) calc°: 389,1, encontrado 389,1.

Passo D: [2-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]-naftiridin-5-il]-hidrazina (3-4)

Uma suspensão de 5-cloro-2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridina (**3-3**, 5,2 g, 13,4 mmol) e hidrazina anidra (5 mL) em 1,4-dioxano anidro (15 mL) foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 min. A mistura de reação foi arrefecida, concentrada e seca com tolueno azeotropicamente para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido. LRMS m/z (M+1) calc°: 385,2, encontrado 385,3.

Passo E: 8-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-9-fenil-[1,2,4]-triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-3-ol (3-5)

A uma solução de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (**3-4**, 5,3 g, 13,8 mmol) em CH₂Cl₂ (anidro, 40 mL) a 0 °C foi adicionada trietilamina (9,7 mL, 68,9 mmol) seguido de uma adição rápida de fosgénio em tolueno (2 M, 7,6 mL). Após agitação durante 10 min à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e foi adicionada água (30 mL). O sólido foi recolhido e seco azeotropicamente com tolueno para dar o composto mencionado em título que foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LRMS m/z (M+1) calc°: 411,1, encontrado 411,2.

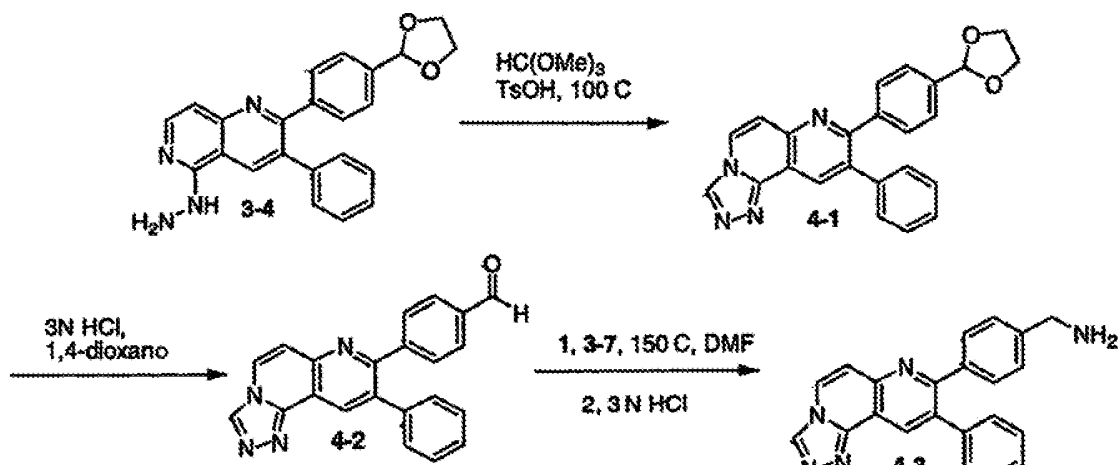
Passo F: 4-(3-Hidroxi-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]-naftiridin-8-il)-benzaldeído (3-6)

Uma suspensão de 8-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridin-3-ol (3-5, 2,7 g, 6,6 mmol) em dioxano (20 mL) e HCl 2 N (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min. Foi concentrada para remover a maior parte dioxano a 25 °C. O resíduo foi vertido em água gelada para dar um sólido castanho que foi recolhido via filtração e seco azeotropicamente com tolueno para dar o composto mencionado em título. LRMS *m/z* (M+1) calc°: 367,1, encontrado 367,1.

Passo G: 8-(4-Aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1-6]naftiridin-3-ol (3-8)

Uma suspensão de 4-(3-hidroxi-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridin-8-il)-benzaldeído (3-6, 2,4 g, 6,6 mmol) e ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (3-7, 1,9 g, 13,1 mmol) em DMF (25 mL) foi aquecida a 150 °C durante 20 min. A mistura de reação foi arrefecida, diluída com dioxano (50 mL) e HCl 2 N (50 mL) e aquecida a 100 °C durante 30 min. A mistura foi arrefecida e purificada através de HPLC de inversão de fases (acetonitrilo 0-60%/água) para dar, após evaporação do solvente, o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo. HRMS *m/z* (M+1) calc°: 368,1506, encontrado 368,1304. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,72 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 4,14 (s, 2H).

ESQUEMA 4



1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-
-il)fenil]metanamina (4-3)

Passo A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (4-1)

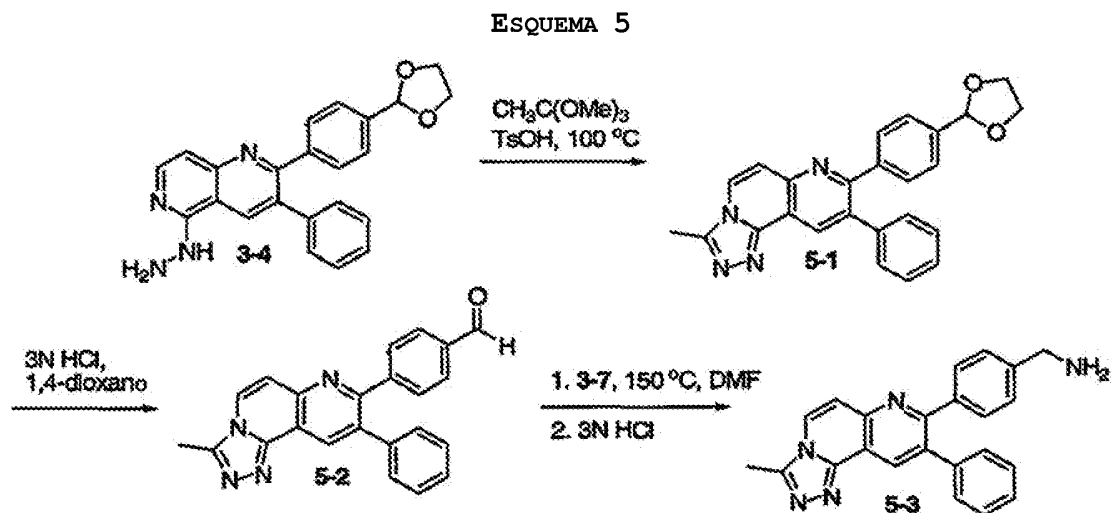
A uma solução de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (3-4, 1,6 g, 4,2 mmol) e mono-hidrato de ácido toluenossulfónico (79 mg, 0,4 mmol) em tolueno:MeOH 3:1 (16 mL) foi adicionado ortoformato de trimetilo (0,58 mL, 12,5 mmol). A mistura foi aquecida até 100 °C num reator de micro-ondas durante 1 hora. A mistura de reação foi em seguida concentrada em vácuo. O sólido foi recolhido e seco azeotropicamente com tolueno para dar o composto mencionado em título o qual foi usado para o passo seguinte sem purificação adicional. LRMS m/z (M+1) calcº: 395,1, encontrado 395,2.

Passo B: 4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-benzaldeído (4-2)

Uma suspensão de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (4-1, 0,80 g, 2,0 mmol) em dioxano (10 mL) e HCl 3 N (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. A mistura foi concentrada a 25 °C para remover a maior parte do dioxano. O resíduo foi vertido em água gelada para dar um sólido castanho que foi recolhido por meio de filtração e seco com tolueno (x2) azeotropicamente para dar o composto mencionado em título. LRMS m/z (M+1) calc°: 351,1, encontrado 351,2.

Passo C: 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (4-3)

Uma suspensão de 4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-benzaldeído (4-2, 0,80 g, 2,3 mmol) e ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (3-7, 0,340 g, 2,3 mmol) em DMF (10 mL) foi aquecida a 150 °C durante 30 min. A mistura de reação foi arrefecida e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo em bruto foi dissolvido em HCl 3 N (8 mL) e foi aquecido a 100 °C durante 30 min. A mistura foi arrefecida e purificada através de HPLC de inversão de fases (acetonitrilo 5-65%/água ao longo de 15 min) para dar, após evaporação dos solventes, o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,39-7,36 (m, 5H), 4,15 (s, 2H).



4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-benzilamina (5-3)

Passo A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (5-1)

A uma solução de [2-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (3-4, 0,35 g, 0,91 mmol) e mono-hidrato de ácido toluenossulfônico (17 mg, 0,09 mmol) em tolueno:MeOH 3:1 (4 mL) foi adicionado ortoacetato de trimetilo (0,157 mL, 1,23 mmol). A mistura foi aquecida até 100 °C num reator de micro-ondas durante 75 min. A mistura de reação foi em seguida concentrada em vácuo. O sólido foi recolhido e seco azeotropicamente com tolueno para dar o composto mencionado em título o qual foi utilizado para o passo seguinte sem purificação adicional. LRMS m/z (M+1) calc°: 409,2, encontrado 409,2.

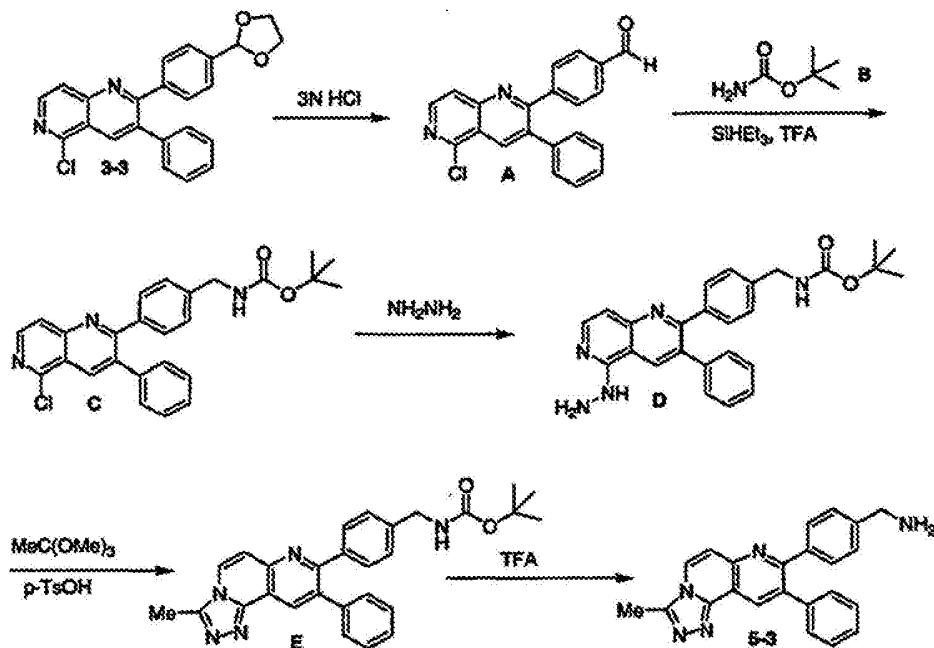
Passo B: 4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzaldeído (5-2)

Uma suspensão de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (5-1, 0,30 g, 0,73 mmol) em dioxano (5 mL) e HCl 3 N (5 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. A mistura foi concentrada a 25 °C para remover a maior parte do dioxano. O resíduo foi vertido em água gelada para se obter um sólido castanho que foi recolhido por meio de filtração e seco com tolueno (x2) azeotropicamente a dar o composto mencionado em título. LRMS m/z (M+1) calc°: 365,1, encontrado 365,2.

Passo C: 4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]-naftiridin-8-il)-benzilamina (5-3)

Uma suspensão de 4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-benzaldeído (13, 0,25 g, 0,69 mmol) e ácido 2-amino-2,4-dimetilpentanoico (3-7, 0,101 g, 0,69 mmol) em DMF (3 mL) foi aquecida a 150 °C durante 30 min. A mistura de reação arrefecida e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo em bruto foi dissolvido em HCl 3 N (2,5 mL) e foi aquecido a 100 °C durante 30 min. A mistura foi arrefecida e purificada através de HPLC de inversão de fases (acetonitrilo 5-65%/água durante 15 min) para dar, após evaporação dos solventes, o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo. HRMS m/z (M+1) calc°: 366,1713, encontrado 366,1715.

ESQUEMA 5 (SÍNTESE ALTERNATIVA)



4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-benzilamina (5-3)

Passo A: 4-(5-Cloro-3-fenil-[1,6]naftiridin-2-il)-benzaldeído (A)

A uma solução de **3-3** (5,0 g, 12,9 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL) a 0 °C foi adicionado 8,5 mL de HCl 3 N (25,7 mmol). A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1,3 horas. A reação foi extinta por NaHCO_3 (sat°) até pH = 7-8. A mistura foi extraída com AcOEt (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada e secas sobre MgSO_4 e concentradas para darem um sólido amarelo como produto **A** desejado. LC/MS encontrado: $M+1 = 345,1$.

Passo B: Éster de terc-butílico do ácido [4-(5-cloro-3-fenil[1,6]naftiridin-2-il)-benzil]carbâmico (C)

A uma solução de **A** (2,8 g, 8,1 mmol) e **B** (1,1 g, 8,9 mmol) em 15 mL de MeCN anidro foi adicionado trietil-silano (8,5 g, 73 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (3,7 g, 32,5 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi em seguida vertida sobre uma solução de bicarbonato de sódio aquoso (30 mL) e extraída com EtOAc (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada e secas sobre MgSO₄. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna "flash" para dar o produto **C** desejado. LC/MS encontrado: M+1 = 446,1.

Passo C: Éster de terc-butílico do ácido [4-(5-hidrazino-3-fenil-[1,6]naftiridin-2-il)-benzil]carbâmico (D)

A uma solução de **C** (3,7 g, 8,3 mmol) em 22 mL de 1,4-dioxano adicionou-se hidrazina (6,1 g, 189,1 mmol) gota a gota. A mistura foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 minutos. Após a remoção do solvente, o resíduo foi recebido em EtOAc e lavado com solução saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com água salgada e seca sobre MgSO₄ e concentrada para se obter o produto **D** desejado, O qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. LC/MS encontrado: M+1 = 442,2.

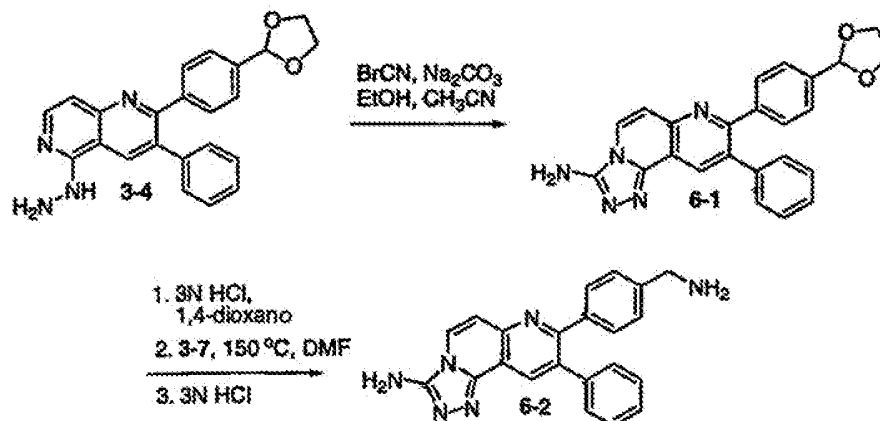
Passo D: Éster de terc-butilo do ácido [4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftiridin-8-il)-benzil]-carbâmico (E)

A uma solução de **D** (3,8 g, 8,6 mmol) e mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico (0,08 g, 0,4 mmol) em 20 mL de tolueno/metanol (3:1) foi adicionado ortoacetato de trimetilo (1,4 g, 11,6 mmol). A solução foi aquecida num reator de micro-ondas a 100 °C durante 35 minutos. A reação foi extinta por NaHCO₃ (0,5 g) sólido. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna "flash" (100% de EtOAc até MeOH 10%/EtOAc 90% durante 35 minutos) para se obter o produto **E** desejado. LC/MS encontrado: M+1 = 466,2.

Passo E: 4-(3-Metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]-naftiridin-8-il)-benzilamina (5-3)

A uma solução de **E** (4,1 g, 8,7 mmol) em 80 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados 40 mL de TFA gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 min. O solvente foi removido. O resíduo foi tratado com NaHCO₃ (sat^o) até pH = 9. A mistura foi extraída com AcOEt (x6). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e secas sobre MgSO₄. Após a remoção do solvente, o produto desejado **5-6** obteve-se na forma dum sólido amarelo. LC/MS encontrado: M+1 = 366,1. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,42-7,34 (m, 5H), 4,15 (s, 2H), 3,00 (s, 3H).

ESQUEMA 6



8-[4-(Aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2)

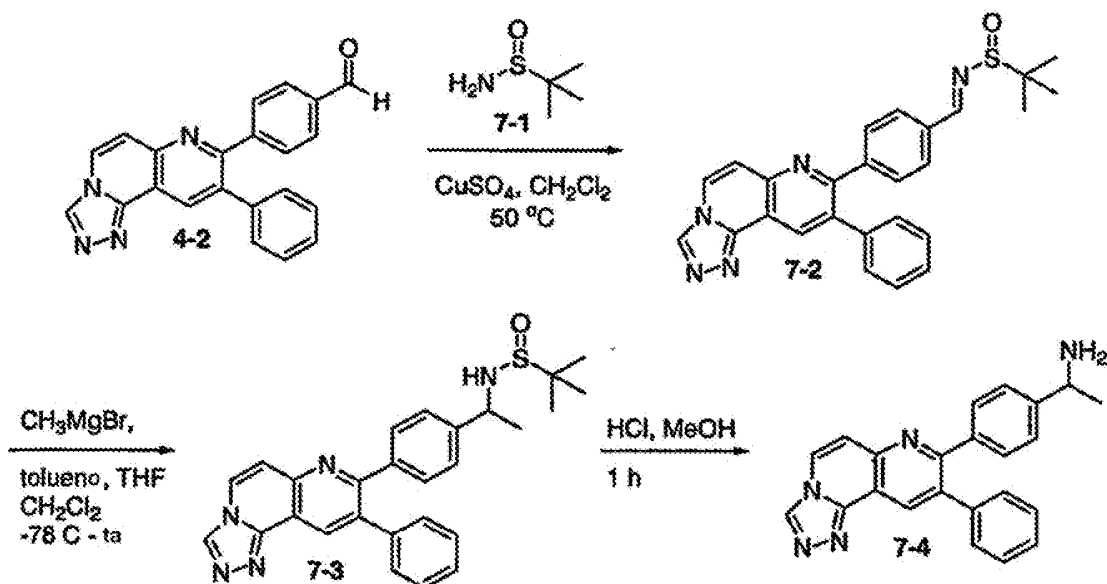
Passo A: 8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-1)

A EtOH seco (1 mL) foi adicionado brometo de cianogénio (0,104 mL, 0,52 mmol, 5 M em MeCN) seguida por carbonato de sódio (96 mg, 0,91 mmol). [2-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-3-fenil-[1,6]naftiridin-5-il]-hidrazina (3-4, 100 mg, 0,26 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o sólido resultante foi utilizado sem purificação adicional. LRMS m/z (M+1) calc^o: 410,2, encontrado 410,1.

Passo B: 8-[4-(Aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-2)

O composto mencionado em título foi preparado a partir de 8-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-amina (6-1) utilizando os procedimentos descritos no Esquema 5 (5-1 a 5-3). LRMS m/z (M+1) calc^o: 367,2, encontrado 367,1.

ESQUEMA 7



1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4)

Passo A: 2-Metil-N-{(1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-metilideno-2-sulfinamida (7-2)

2-Metil-2-propano-sulfinamida racémica (7-1, 647 mg, 5,3 mmol), sulfato de cobre (1,70 g, 7,30 mmol) e aldeído 4-2 (511 mg, 1,45 mmol) foram agitados em cloreto de metileno (10 mL) durante 5 d a $50\text{ }^\circ\text{C}$. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de Celite, concentrada até um volume mínimo e purificada por meio de cromatografia sobre gel de sílica automatizada (0-10% de MeOH em CH_2Cl_2 ao longo de 30 min) para dar o composto mencionado em título na forma duma espuma castanha. LRMS m/z (M+1) calc^o: 454,2, encontrado 454,2.

Passo B: 2-Metil-N-{1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-propano-2-sulfinamida (7-3)

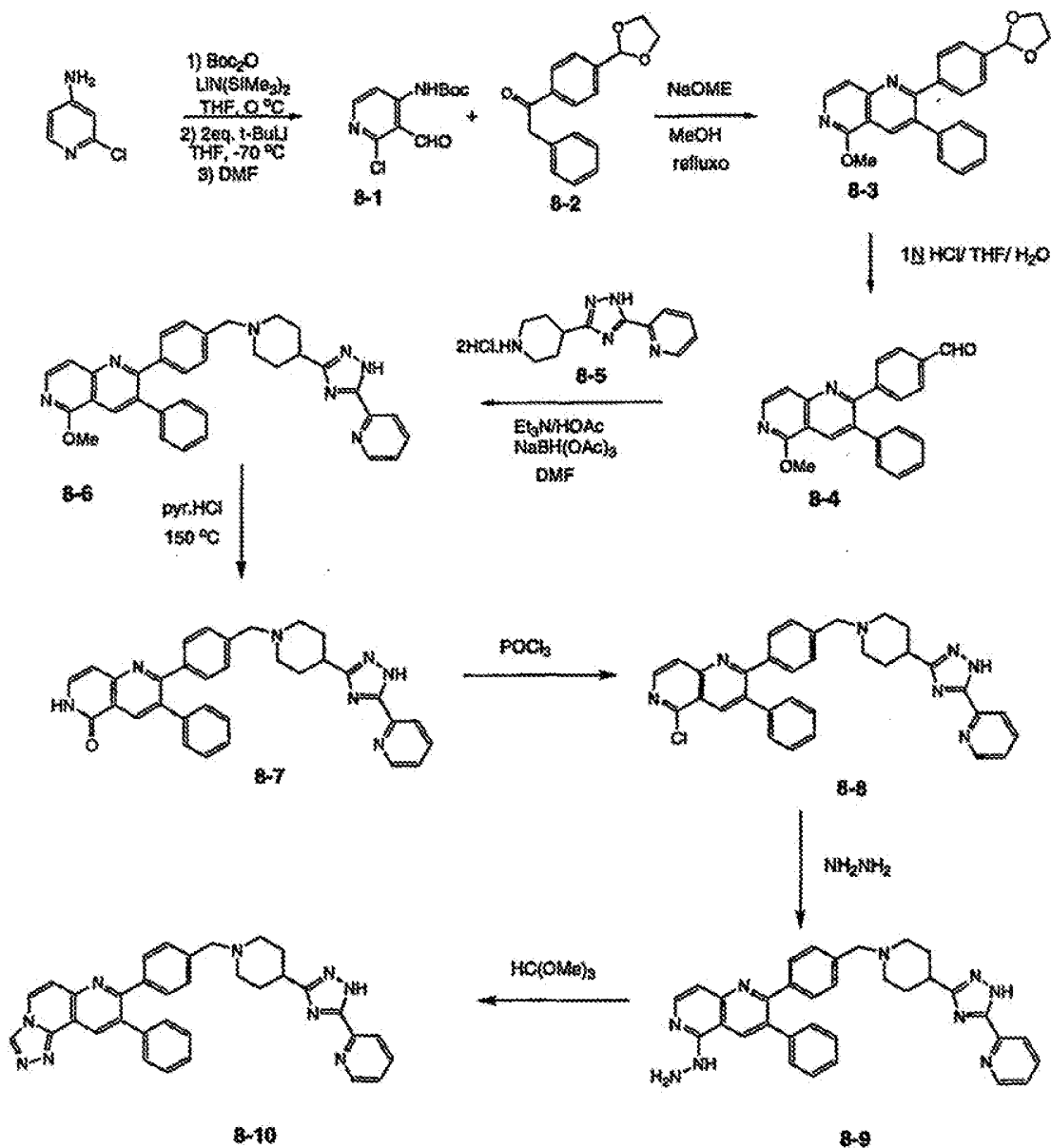
Solução de brometo de metilmagnésio (13,5 mL de solução 1,4 M em tolueno/THF 3:1, 19 mmol) foi adicionada a uma solução agitada de 2-metil-N-{(1E)-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metilideno}-propano-2-sulfinamida (**7-2**, 298 mg, 0,66 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) a -78 °C e a solução foi aquecida até à temperatura ambiente. Após 18 h, a reação foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amónio e extraída com acetato de etilo, lavada com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar uma espuma de cor âmbar, a qual foi purificada por cromatografia sobre gel de sílica (MeOH/CH₂Cl₂ 0-10% durante 30 min) para dar o composto mencionado em título na forma duma espuma amarela. LRMS *m/z* (M+1) calcº: 470,2, encontrado 470,3.

Passo C: 1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (7-4)

A uma solução agitada de 2-metil-N-{1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-propano-2-sulfinamida (**7-3**, 180 mg, 0,38 mmol) em metanol (6 mL) foi adicionado HCl concº (1,5 mL). Após 1 h, foi adicionada água e a mistura foi lavada com cloreto de metileno. A porção aquosa foi basificada com uma solução

saturada de carbonato de sódio e extraída com cloreto de metileno. HCl 2 N (5 mL) foi adicionado à camada orgânica e a mistura foi concentrada até um volume mínimo. O produto em bruto foi purificado utilizando HPLC preparativa de inversão de fases para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo pálido. LRMS m/z (M+1) calc°: 366,2, encontrado 366,3.

ESQUEMA 8



**9-Fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]-tiazol-3-il)-
piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-
[1,6]naftiridina (8-10)**

**(2-Cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de
terc-butilo (8-1)**

Uma solução de 4-amino-2-cloropiridina (1,28 g, 10 mmol) e dicarbonato de *terc*-butilo (2,21 g, 10,1 mmol) em THF (20 mL) foi arrefecida até 0 °C e uma solução 1M de bis(trimetilsilil)amideto de lítio em THF (20 mL, 20 mmol) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante uma hora e, em seguida, extinta pela adição de cloreto de amónio aquoso 1,5 N (15 mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo, lavada com água salgada e a camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico para dar (2-cloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo puro. As águas-mães foram cromatografadas sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo 25-45%/hexano para se obter mais produto.

Uma solução (2-cloropiridin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (1,14 g, 5 mmol) em THF seco (20 mL) foi arrefecida a -70 °C sob uma atmosfera inerte e *t*-butil-lítio 1,7 M/pentano (8 mL, 13,5 mmol) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada durante duas horas e em seguida DMF anidra (1,2 mL, 15,5 mmol) foi adicionada. A

reação foi deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente ao longo de um período de três horas. A mistura de reação foi extinta com HCl 3 N (12 mL) e diluída com éter dietílico. A camada de éter foi lavada com NaHCO₃ aquoso, seca (sobre Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico frio para se obter (2-cloro-3-formilpiridin-4-il)carbamato de *t*-butilo puro. As águas-mães foram cromatografadas sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo 15-20%/hexano para dar produto adicional. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 11,0 (1H, br s), 10,52 (1H, s), 8,38 (1H, d, *J* = 6 Hz), 8,31 (1H, d, *J* = 6 Hz), 1,54 (9H, s). *m/e* (M+1): 257,2.

1-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (8-2)

A uma solução de 4-cianobenzaldeído (20,0 g, 152,5 mmol) e etilenoglicol (25,5 mL, 457,5 mmol) em tolueno (250 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (300 mg). O balão foi equipado com uma armadilha de Dean-Stark e a mistura foi aquecida até ao refluxo. Após 5 h a mistura foi concentrada. O resíduo foi recebido em acetato de etilo e lavado com NaHCO₃ saturado, água (2x) e água salgada. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para dar 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo na forma dum óleo límpido que solidificou sob vácuo: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (2H, d, *J* = 8,06 Hz), 7,59 (2H, d, *J* = 8,30 Hz), 5,85 (1H, s), 4,13-4,05 (4H, m).

A uma solução de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzonitrilo (5,0 g, 28,54 mmol) em THF anidro (100 mL) foi adicionado cloreto de benzil-magnésio (36 mL, solução a

20% *m/m* em THF, 43 mmol) lentamente a 0 °C. Após uma hora, a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Após quatro horas, a mistura foi arrefecida a 0 °C e extinta com NH₄Cl saturado. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e extraída com acetato de etilo (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e concentradas. A cromatografia em coluna "flash" (acetato de etilo 10%/hexanos) deu 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona na forma dum sólido amarelo pálido: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (2H, d, *J* = 8,30 Hz,), 7,57 (2H, d, *J* = 8,30 Hz,), 7,38-7,24 (5H, m), 5,86 (1H, s), 4,29 (2H, s), 4,28-4,09 (4H, m).

2-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina (8-3)

A uma solução parcial de 1-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-2-feniletanona (997 mg, 3,72 mmol) e (2-cloro-3-formilpiridinn-4-il)carbamato de *terc*-butilo (924 mg, 3,6 mmol) em metanol seco (14 mL) foi adicionado metóxido de sódio 25% *m/m*/metanol (2,5 mL, 11,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 65 °C durante quatro horas. A reação arrefecida foi concentrada para remover o metanol e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter frio para dar 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina pura. As águas-mães foram purificadas por cromatografia em gel de sílica e a eluição com acetato de etilo 20-40%/hexano deu produto adicional. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):

δ 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,29-7,30 (3H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 4,16 (3H, s), 4,02-4,11 (4H, 2m). m/e (M+1): 385,1.

**4-(5-Metoxi-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-
-benzaldeído (8-4)**

A uma solução de 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridina (760 mg, 1,98 mmol) em THF (8 mL) adicionado HCl 1 N (6 mL) e a solução foi agitada durante três horas. Acetato de etilo foi adicionado e a mistura foi tornada básica com Na_2CO_3 aquoso. A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi triturado com éter dietílico para dar o produto puro. As águas-mães foram purificadas por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e a eluição com acetato de etilo 10-30%/hexano deu produto adicional. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 10,10 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,26 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,30-7,32 (3H, m), 7,21-7,23 (2H, m), 4,17 (3H, s). m/e (M+1): 341,1.

**Di-hidrocloreto de 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-
-triazol-5-il)piridina (8-5)**

Carbonildi-imidazole (3,57 g, 22 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-carboxílico (4,59 g, 20 mmol) em cloreto de metileno (50 mL) e agitada durante duas horas até cessar a evolução de gás. Em seguida hidrazina (0,8 mL, 26 mmol) foi

adicionada à reação e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante mais duas horas. A reação foi diluída com mais cloreto de metileno e lavada com NaHCO₃ saturado aquoso. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado para dar um resíduo viscoso. A trituração com éter dietílico proporcionou 4-(hidrazinocarbonil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo na forma dum sólido esbranquiçado. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,77 (1H, s), 4,15 (2H, br s), 3,90 (2H, v br s), 2,75 (2H, bs), 2,22 (1H, m), 1,78 (2H, d, *J* = 11,9 Hz), 1,66 (2H, q, *J* = 12,2 Hz, *J* = 27,5 Hz), 1,47 (9H, s).

Este material (2,43 g, 10 mmol) foi dissolvido em 2-etoxietanol anidro (20 mL) e 2-cianopiridina (1,14 g, 11 mmol) foi adicionado à solução. Depois de metóxido de sódio 25% *m/m*/metanol (1,1 mL, 5 mmol) ser adicionado, a mistura foi aquecida a 130 °C durante 16 horas. A reação arrefecida foi neutralizada com ácido acético e repartida entre acetato de etilo e NaHCO₃ aq°. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, os sais foram removidos por filtração e o solvente evaporado sob vácuo. Este resíduo foi triturado com éter dietílico para dar 4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (1H, d, *J* = 3,9 Hz), 8,19 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,87 (1H, dt, *J* = 1,7 Hz, *J* = 8 Hz), 7,40 (1H, m), 4,20 (2H, br s), 3,03 (1H, m), 2,95 (2H, br s), 2,09 (2H, d, *J* = 12 Hz), 1,86 (2H, q, *J* = 4,2 Hz), 1,49 (9H, s). *m/e* (M+1): 330,2.

Este material (2,68 g, 8,14 mmol) foi suspenso em HCl 4 N/dioxano. A mistura de reação rolhada foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e em seguida diluída com éter dietílico. Os sólidos foram isolados por filtração e o sólido higroscópico foi digerido em acetonitrilo. Este sólido foi isolado por filtração e parcialmente dissolvido em metanol quente. Após arrefecimento e adição de algum éter etílico à solução, 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)piridina precipitou lentamente na forma do sal di-hidroclorato. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,10 (1H, br s), 8,92 (1H, br s), 8,73 (1H, d, *J* = 4,9 Hz), 8,10-8,20 (2H, m), 7,64 (1H, t, *J* = 5,7 Hz), 3,33 (2H, d, *J* = 12,7 Hz), 3,16 (1H, m), 3,05 (2H, br q, *J* = 11,9 Hz, *J* = 21,8 Hz), 2,18 (2H, br d, *J* = 11,5 Hz), 1,99 (2H, br q, *J* = 11,0 Hz, *J* = 22,2 Hz); *m/e* (M+1): 230,3.

5-Metoxi-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil-1,6-naftiridina (8-6)

A uma solução de di-hidroclorato de 2-(3-piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-6-il)piridina (542 mg, 1,80 mmol) e 4-(5-metoxi-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldeído (560 mg, 1,65 mmol) em DMF seca (6 mL) foi adicionada trietilamina (0,83 mL, 6 mmol). Após agitação durante 10 minutos, ácido acético (1,03 mL, 18 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, triacetoxi-hidretoborato de sódio (367 mg, 1,73 mmol) foi adicionado numa porção e agitou-se durante seis horas. Após a monitorização por LC/MS ter

determinado que a reação não estava completa, porções adicionais de triacetoxi-hidretoborato de sódio (2x90 mg) foram adicionadas durante as horas seguintes, altura em que a reação estava completa. A mistura foi diluída com acetato de etilo e Na₂CO₃ aquoso foi adicionado. A camada orgânica foi separada e lavada duas vezes com água, seca (Na₂SO₄) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi digerido com acetonitrilo e após arrefecimento o produto sólido foi isolado por filtração. Este sólido foi suspenso em acetato de etilo quente e metanol foi adicionado lentamente até haver dissolução completa. Os solventes foram em seguida reduzidos por ebulição até um pequeno volume e deixou-se arrefecer à medida que o produto puro cristalizou. As águas-mães foram purificadas por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e a eluição com metanol 1-7%/acetato de etilo deu produto adicional. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, dt, J = 1,7 Hz, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (1H, dd), 7,28-7,30 (3H, m), 7,23-7,25 (2H, m), 4,16 (3H, s), 3,54 (2H, s), 2,96 (2H, d, J = 11,5 Hz), 2,85 (1H, t, J = 3,7 Hz), 2,06-2,17 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m). m/e (M+1): 554,3, 277,9 [(M+2)/2].

3-Fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridin-5(6H)-ona (8-7)

Uma mistura de 5-metoxi-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-

fenil)-1,6-naftiridina (725 mg, 1,31 mmol) e hidrocloreto de piridina (6,9 g, 60 mmol) foi aquecida a 150 °C durante dez minutos. O resíduo arrefecido foi dissolvido numa quantidade mínima de água e neutralizado com NaHCO₃ aquoso. O sólido precipitado foi recolhido por filtração e purificado por cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluindo com metanol 1-14%/acetato de etilo (NH₄OH sat°). O produto isolado foi digerido em metanol/acetonitrilo para dar o produto puro. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 11,58 δ (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,68 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,03 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,50 (2H, t, *J* = 6,5 Hz), 7,31-7-33 (5H, m), 7,24-7,25 (4H, m), 6,79 (2H, d, *J* = 7,3 Hz), 3,50 (2H, s), 2,84 (2H, d, *J* = 10,5 Hz), 2,72 (1H, m), 2,08 (2H, t, *J* = 11 Hz), 1,95 (2H, d, *J* = 11,6 Hz), 1,77 (2H, m). *m/e* (M+1): 540,3, 270,9 [(M+2)/2].

5-Cloro-3-fenil-2-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,6]naftiridina (8-8)

Uma mistura de **8-7** (5,5 g, 10,2 mmol) e POCl₃ (50,0 g, 326,1 mmol) e DMF (0,3 g, 4,1 mmol) foi aquecida ao refluxo a 130 °C durante 3 h. A mistura de reação foi arrefecida e concentrada para remover o POCl₃. 40 mL de tolueno foram adicionados e concentrados para se obter um sólido. Ao sólido adicionaram-se 50 mL de H₂O e 40 mL de NaHCO₃ (saturado) e 20 mL de NaOH 1 N até pH = 9. A mistura foi agitada para precipitar um sólido que foi recolhido por meio de filtração como o produto **8-8** desejado. Foi lavado com água e CH₃CN e seco sob vácuo. LC/MS: M+1 = 559,09.

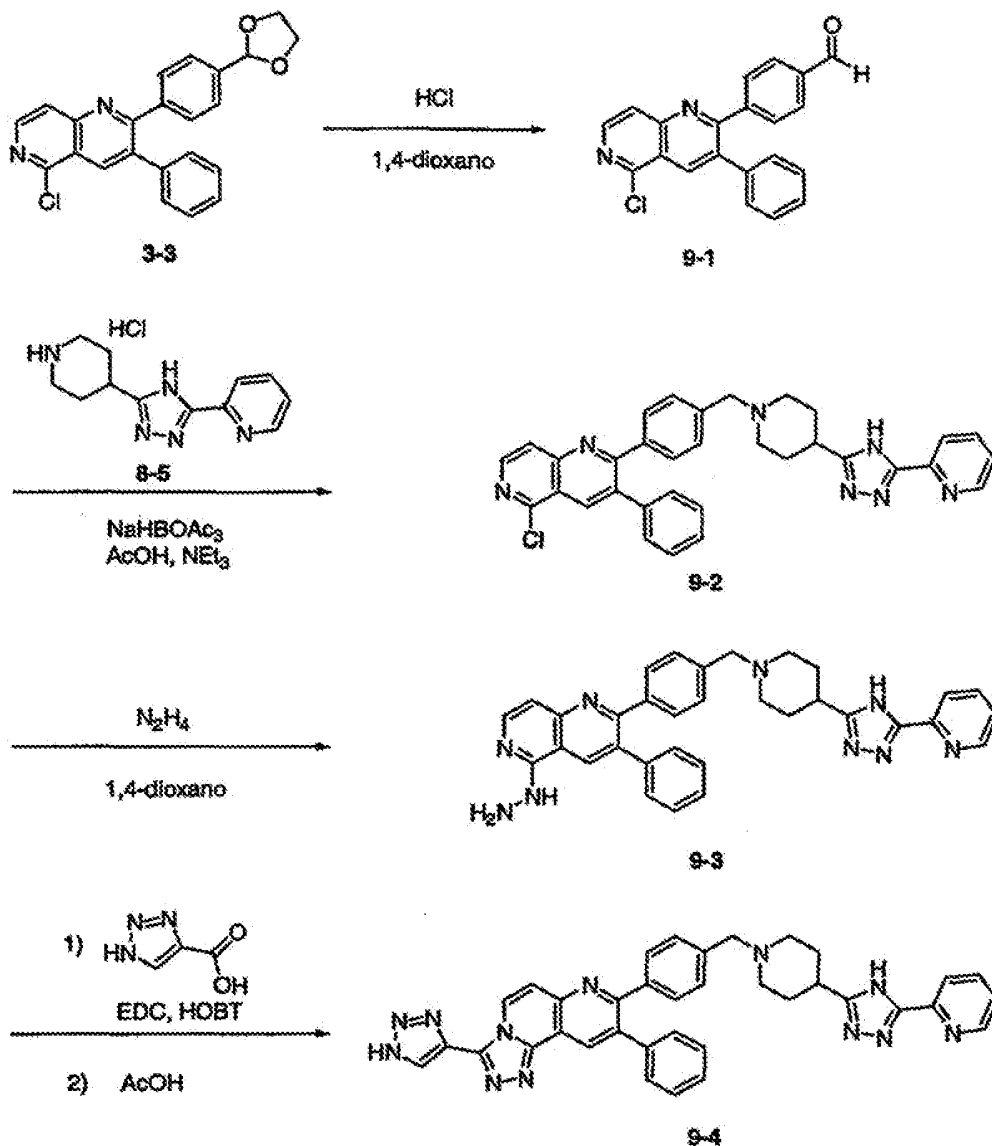
**(3-Fenil-2-{4-[4-(3-piridin-2-il-4H-[1,2,4]-
triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-
-[1,6]naftiridin-5-il)-hidrazina (8-9)**

Uma suspensão de **8-8** (4,3 g, 7,7 mmol) em 30 mL de 1,4-dioxano e hidrazina (7,4 g, 231,1 mmol) foram aquecidos num reator de micro-ondas a 100 °C durante 5 minutos. A mistura foi arrefecida e concentrada para remover solventes. Tolueno 40 mL (3x) foi adicionado e removido sob vácuo para remover a hidrazina residual. O produto desejado **8-9** foi obtido na forma de um sólido. LC/MS: M+1 = 554,4.

**9-Fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]-
triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-
-[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,6]naftidina (8-10)**

A uma solução de **8-9** (4,5 g, 8,1 mmol) em 20 mL de metanol e 60 mL de tolueno foram adicionados trimetoxi ortoformato (3,5g, 32,5 mmol) e ácido toluenossulfônico (0,1 g, 0,8 mmol). A mistura foi submetida a refluxo durante 10 h. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (CHCl₃ 100% até CHCl₃ 50% e metanol 50%) para se obter o produto desejado **8-10**. HRMS: M+1 (calc°) = 564,2619, encontrado = 564,2589. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9,35 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,72 (1H, d), 8,59 (1H, d), 8,28-8,10 (2H, m), 7,68-7,48 (6H, m), 7,40-7,30 (5H, m), 4,40 (2H, s), 3,68-3,20 (5H, m), 2,50-2,10 (4H, m).

ESQUEMA 9



9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-4)

4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-benzaldeído (9-1)

A uma solução agitada de 3-3 (16 g, 41,1 mmol) em

1,4-dioxano anidro (75 mL) a 0 °C foi adicionado HCl 3 N (27 mL). A reação foi em seguida deixada atingir a temperatura ambiente e foi agitada durante cerca de 3 horas. Após o completamento, a reação foi extinta com solução saturada de NaHCO₃ até atingir um pH>7. O produto foi extraído em acetato de etilo (3x150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada, secas com Na₂SO₄ e MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para darem **4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldeído 9-1** na forma dum sólido acastanhado. LC/MS (M+1) calc°: 345,8; observado: 345,0

**5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-
-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-
-1,6-naftiridina (9-2)**

A uma solução agitada de **9-1** (4,9 g, 14,2 mmol) e **8-5** (4,2 g, 15,6 mmol) em NMP (50 mL) foi adicionada trietilamina (6 mL, 42,6 mmol) seguida por ácido acético (1,6 mL, 28,4 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, triacetoxi-hidretoborato de sódio (3,6 g, 17 mmol) foi adicionado em porções. Após a conclusão, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado, seguido por água, em seguida água salgada. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo cru foi purificado usando cromatografia "flash" em sílica (gradiente: MeOH 0% a 10% em CHCl₃ ao longo de 25 min) para produzir **9-2** na forma dum sólido laranja. LC/MS (M+1) calculado: 559,1; observado: 559,2.

5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (9-3)

A uma solução agitada de **9-2** (5 g, 8,9 mmol) em 1,4-dioxano anidro (20 mL) foi adicionada hidrazina (5,9 mL, 188,1 mmol). A solução foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 minutos. O solvente foi removido em vácuo e secou-se azeotropicamente com tolueno três vezes. O sólido cru foi triturado com uma solução saturada de NaHCO₃ durante 20 minutos. A suspensão foi filtrada e lavada com quantidades abundantes de água. O sólido foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes para se produzir **9-3** na forma dum sólido acastanhado. LC/MS (M+1) calculado: 554,6; observado: 554,2.

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (9-4)

A uma solução agitada de **9-3** (2,0 g, 3,6 mmol), HOBT (0,5 g, 3,9 mmol) e ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,4 g, 3,9 mmol) em DMF anidro (20 mL) foi adicionada DIEA (1,2 mL, 7,2 mmol) seguido por EDC (0,76 g, 3,9 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi em seguida tratada com 2 mL de ácido acético e foi aquecida a 80 °C durante 3 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada

por HPLC de inversão de fases C18 para dar **9-4** na forma dum sólido. Massa (M+1) calc^o: 631,2789; observado: 631,2778.

A tabela seguinte (Tabela 3) contém compostos feitos usando os procedimentos do Esquema 9, substituindo **8-9** pela amina apropriada e o ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico pelo ácido carboxílico apropriado. Os Compostos **9-5** a **9-8** e **9-13** a **9-25** foram isolados como sais de HCl. Os Compostos **9-9** a **9-12** foram isolados como sais de TFA.

TABELA 3

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M+H)
9-5		3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f][1,6]naftiridina	630,2831
9-6		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metil-carbamato de terc-butilo	693,3394
9-7		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol	594,2703

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
9-8		5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona	647,2729
9-9		3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	645,2948
9-10		3-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	686,2547
9-11		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	682,2902
9-12		3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina	LRMS (MH)=680 ,3

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
9-13		9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	631,2792
9-14		3-(1H-benzimidazol-6-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	680,2988
9-15		3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	658,3145
9-16		3-imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	681,2949
9-17		5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina	656,2988

(continuação)

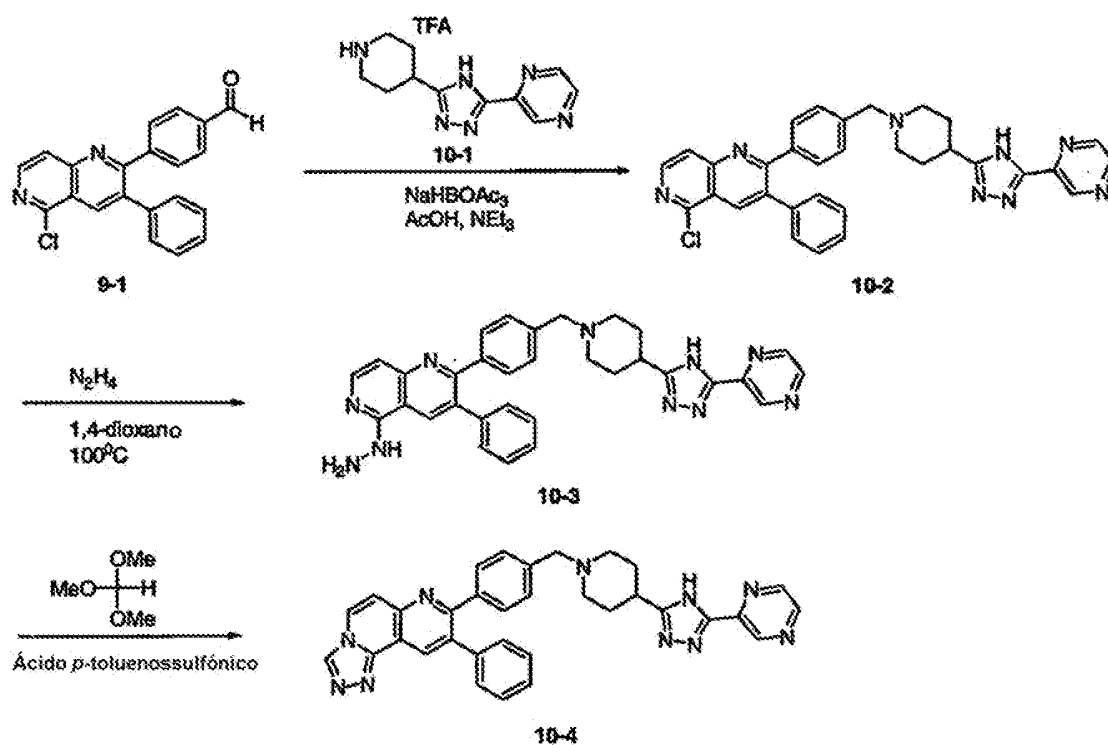
Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
9-18		9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pi- rimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-pi- ridin-2-il-4H-1,2,4-triazol- 3-il)piperidin-1-il]metil}- fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4- f]-1,6-naftiridina	681,2951
9-19		3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)- 9-fenil-8-(4-{[4-(5-piri- din-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)- piperidin-1-il]metil}fenil)- [1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6- naftiridina	644,2998
9-20		3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piri- din-2-il-4H-1,2,4-triazol-3- il)-piperidin-1-il]metil}fe- nil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]- 1,6-naftiridin-3-il]piridin- 2-amina	656,298
9-21		4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piri- din-2-il-4H-1,2,4-triazol-3- il)-piperidin-1-il]metil}fe- nil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]- 1,6-naftiridin-3-il]fenol	656,288
9-22		3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piri- din-2-il-4H-1,2,4-triazol-3- il)-piperidin-1-il]metil}fe- nil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]- 1,6-naftiridin-3-il]fenol	656,288
9-23		2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piri- din-2-il-4H-1,2,4-triazol-3- il)-piperidin-1-il]metil}fe- nil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]- 1,6-naftiridin-3-il]fenol	656,2894

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
9-24		1-[4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil]-piperidina-4-carboxamida	546,2344
9-25		1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil]piperidina-4-carboxamida	579,2598

?

EsQUEMA 10



9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (10-4)

**2-(3-Piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)-
pirazina (10-1)**

A uma solução de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidina-4-carboxílico (120 g, 520 mmol) em DCM (250 mL) foi adicionado carbonildi-imidazole (96 g, 590 mmol) em porções à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a mistura de reação foi adicionada a uma solução recentemente preparada de hidrazina (27 g, 840 mmol) em DCM (100 mL). Após 30 minutos, a reação foi lavada com uma solução saturada de carbonato de sódio, água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O sólido resultante foi suspenso em éter e filtrada para dar 4-(hidrazinocarbonil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 4,15-4,10 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Uma solução de pirazinocarbonitrilo (2,0 g, 19 mmol) em metanol (20 mL) foi tratada com metóxido de sódio em metanol (25% *m/m*, 1,3 mL, 5,7 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, uma solução de 4-(hidrazinocarbonil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,6 g, 19 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada e a reação foi aquecida em refluxo durante 19 horas. A mistura de reação foi concentrada, dissolvida em etoxietanol (50 mL) e aquecida em refluxo durante 22 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, extinta com ácido acético (0,38 mL, 6,6 mmol) e concentrada. O

resíduo foi suspenso em éter e filtrado para dar 4-(5-pirazin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo na forma dum sólido. HRMS ($M+H^+$): observado = 331,1876, calculado = 331,1877; 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Uma solução de 4-(5-pirazin-2-il-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 18 mmol) em ácido trifluoroacético (25 mL) foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 hora, a reação foi concentrada. O sólido resultante foi suspenso em acetato de etilo e metanol e filtrado para dar **10-1** na forma de sal de TFA. O sal foi dissolvido em acetonitrilo:água 1:1, carregado numa resina de troca iónica SCX, lavado com acetonitrilo e eluído com NH_3 10% em etanol para dar **10-1** na forma dum sólido. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,28-9,26 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H).

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (10-2)

A uma solução agitada de **9-1** (1 g, 2,9 mmol) e **10-1** (1,09 g, 3,2 mmol) em NMP (10 mL) foi adicionada

triethylamina (0,8 mL, 5,8 mmol) seguido por ácido acético (0,3 mL, 5,8 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,6 g, 2,9 mmol) foi adicionado em porções. Após o completamento, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado, seguido de água, em seguida com água salgada. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo cru foi purificado usando cromatografia "flash" sobre sílica (gradiente: MeOH 0% a 10% em CHCl₃ ao longo de 25 min) para produzir **10-2** na forma dum sólido. LC/MS (M+1) calculado: 560,1; observado: 560,2.

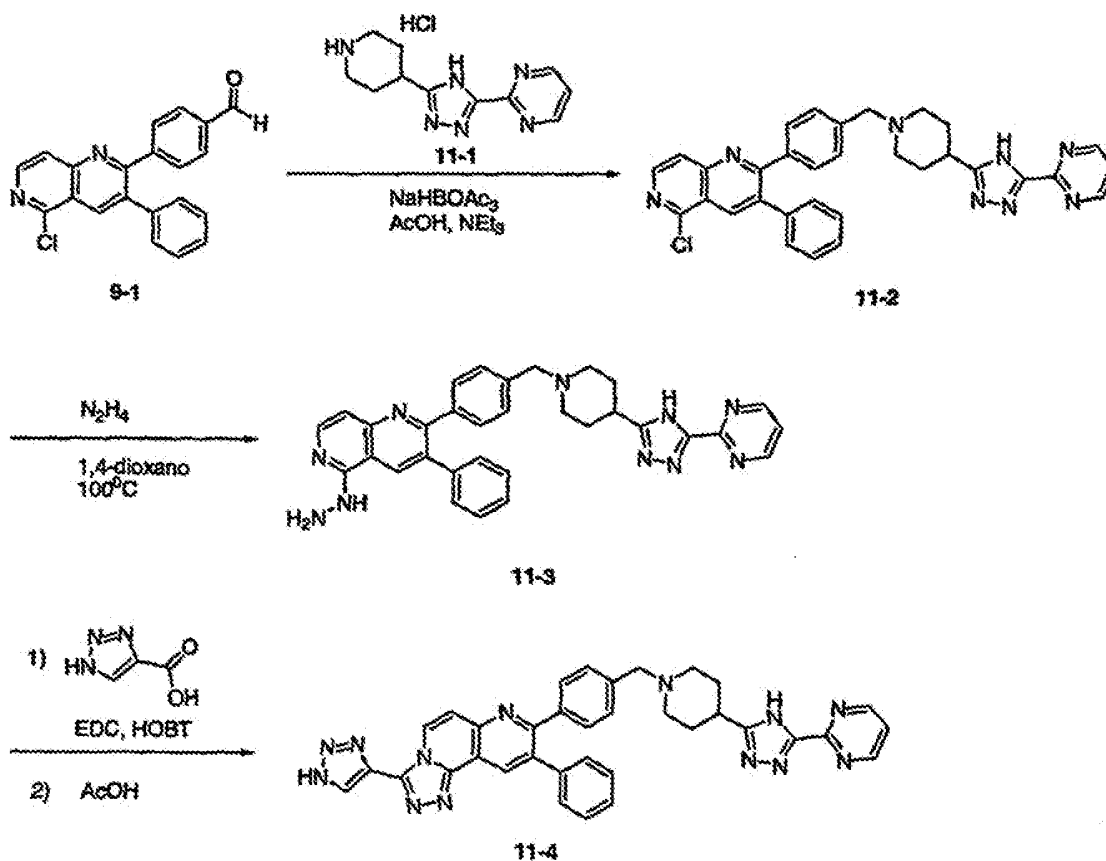
**5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-
-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-
-1,6-naftiridina (10-3)**

A uma solução agitada de **10-2** (0,5 g, 0,9 mmol) em 1,4-dioxano anidro (5 mL) foi adicionada hidrazina (0,56 mL, 17,8 mmol). A solução foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 20 minutos. O solvente foi removido em vácuo e foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes. O sólido cru foi triturado com uma solução saturada de NaHCO₃ durante 20 minutos. A suspensão foi filtrada e lavada com quantidades copiosas de água. O sólido foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes para se obter **10-3** na forma dum sólido castanho. LC/MS (M+1) calculado: 555,6; observado: 555,2.

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (10-4)

A uma solução agitada de **10-3** (0,5 g, 0,9 mmol) em 16 mL de tolueno:metanol 3:1 foi adicionado ortoformato de trimetilo (0,3 g, 2,7 mmol) e mono-hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (0,017 g, 0,09 mmol). A reação foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **10-4** na forma dum sólido. Massa (M+1) calculado: 565,2571, observado: 565,2523.

ESQUEMA 11



**9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (11-4)
2-(3-Piperidin-4-il-1H-1,2,4-triazol-5-il)-pirimidina (11-1)**

Uma mistura de 4-(hidrazinocarbonil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,1 g, 41,5 mmol) e 2-cianopirimidina (4,36 g, 41,5 mmol) em 1-butanol (20 mL) foi aquecida em refluxo durante 48 horas. A mistura foi concentrada, suspensa em éter e filtrada para dar 4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo na forma de um sólido. MS (M+H⁺): 331,2 observado; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,98 (br. s, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

A uma solução de 4-(5-pirimidin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,6 g, 41,1 mmol) em metanol (30 mL) e DCM (15 mL) foi adicionada uma solução saturada de HCl anidro em acetato de etilo (60 mL). Após 2 horas, a reação foi concentrada. O sólido resultante foi suspenso em acetato de etilo e metanol e filtrado para dar **11-1** na forma do sal de HCl. O sal foi dissolvido em acetonitrilo:água 1:1, carregado numa resina de troca iônica SCX, lavado com acetonitrilo e eluído com NH₃ 10% em etanol para dar **11-1** na forma dum sólido. MS (M+H⁺): 231,2.

**5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-
-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-
-1,6-naftiridina (11-2)**

A uma solução agitada de **9-1** (0,25 g, 0,73 mmol) e **11-1** (0,23 g, 0,87 mmol) em NMP (5 mL) foi adicionada trietilamina (0,3 mL, 2,2 mmol) seguida por ácido acético (0,082 mL, 1,5 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, foi adicionado triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,18 g, 0,87 mmol). Após a conclusão, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado, seguido de água e em seguida água salgada. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para produzir **11-2**. LC/MS calculado: 559,1; observado: 559,3.

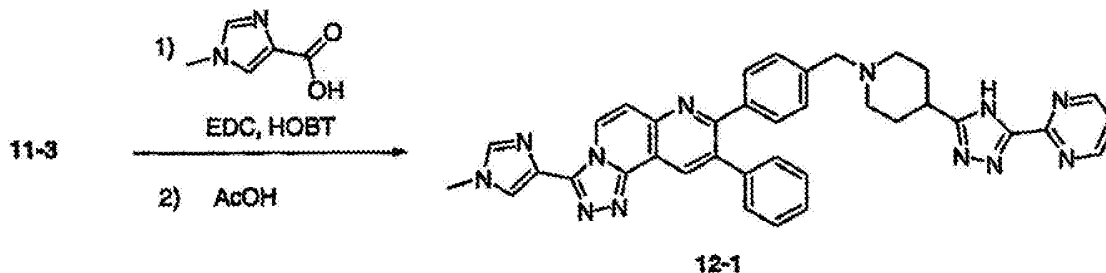
**5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-
-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil)-1,6-naftiridina (11-3)**

A uma solução agitada de **11-2** (0,4 g, 0,7 mmol) em 1,4-dioxano anidro (3 mL) foi adicionada hidrazina (0,45 mL, 14,5 mmol). A solução foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 minutos. O solvente foi removido em vácuo e seco azeotropicamente com tolueno três vezes para se produzir **11-3**. LC/MS (M+1) calculado: 555,6; observado: 555,4.

9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (11-4)

A uma solução agitada de **11-3** (0,2 g, 0,36 mmol), HOBT (0,05 g, 0,4 mmol) e ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,4 mmol) em DMF anidra (2 mL) foi adicionado DIEA (0,18 mL, 1,1 mmol) seguido por EDC (0,08 g, 0,4 mmol). A solução foi aquecida no reator de micro-ondas durante 30 minutos a 80 °C. A solução foi em seguida tratada com 0,5 mL de ácido acético e foi aquecido a 80 °C no reator de micro-ondas durante 10 min. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi passada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **11-4** na forma dum sólido. Massa (M+1): calculado: 632,2742; observado: 632,274.

ESQUEMA 12



3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (12-1)

A uma solução agitada de **11-3** (0,23 g, 0,4 mmol), HOBT (0,06 g, 0,45 mmol) e ácido 1-metil-1H-imidazol-4-

3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-3)

8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-1)

A uma solução agitada de **3-4** (5 g, 13 mmol), HOBT (1,9 g, 14,3 mmol) e ácido 1-metil-1H-imidazole-4-carboxílico (2 g, 15,6 mmol) em DMF anidra (100 mL) foi adicionado EDC (2,7 g, 14,3 mmol). A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi em seguida tratada com 24 mL de ácido acético e foi aquecida a 80 °C num banho de óleo durante 5 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, um volume igual de água foi adicionado e a suspensão resultante foi filtrada e lavada com copiosas quantidades de água. O sólido recolhido foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes para produzir **13-1** na forma dum sólido acastanhado. Massa (M+1) calculado: 475,1877; observado: 475,1871.

4-[3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzaldeído (13-2)

A uma solução agitada de **13-1** (2 g, 4,2 mmol) em THF (32 mL) foi adicionado HCl 1 N (32 mL). Foi desenvolvida uma suspensão quando a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi em

seguida extinta com 100 mL de uma solução saturada de NaHCO₃. A suspensão foi filtrada e lavada com água. O sólido recolhido foi azeotropicamente seco com tolueno três vezes para produzir **13-2** na forma dum sólido acastanhado. Massa (M+1) calculada: 431,1615; observada: 431,1616.

3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-3)

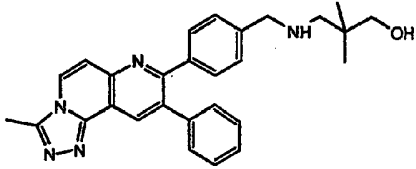
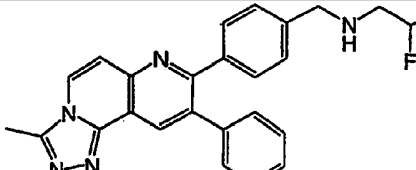
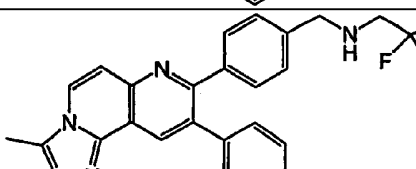
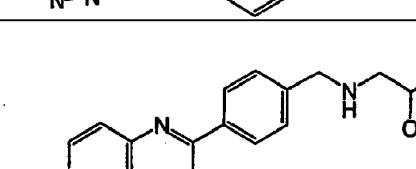
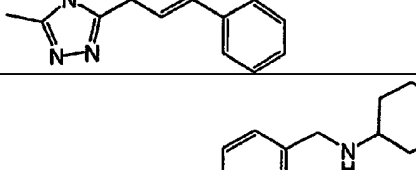
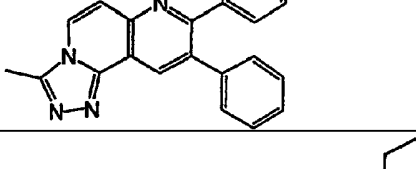
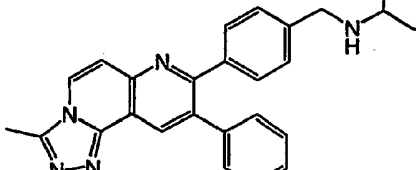
A uma solução agitada de **13-2** (0,5 g, 1,2 mmol) e **8-5** (0,34 g, 1,3 mmol) em NMP (10 mL) foi adicionada trietilamina (0,33 mL, 2,3 mmol) seguida por ácido acético (0,13 mL, 2,3 mmol). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,3 g, 1,3 mmol) foi adicionado em porções. Após agitação durante 6 horas, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **13-3** na forma dum sólido. Massa (M+1) calculado: 644,2993; observado: 644,2988.

A tabela seguinte (Tabela 4) contém compostos feitos utilizando os procedimentos do Esquema 13, substituindo **8-5** pela amina apropriada. Os Compostos **13-4** a **13-7**, **13-10** a **13-19** e **13-21** foram isolados na forma do sal de HCl. Os Compostos **13-8** e **13-9** foram isolados como sais de TFA.

TABELA 4

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MHI)
13-4		3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	645,2946
13-5		N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)amina	540,2609
13-6		N ¹ -(2-hidroxifenil)-N ³ -(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)-beta-alaninamida	595,2564
13-7		1-(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)-piperidina-4-carboxamida	543,2611
13-8		5-[(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)amino)metil]piridin-2-ol	539,2302
13-9		N ¹ ,N ¹ ,2,2-tetrametil-N ³ -(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)-propano-1,3-diamina	545,3125

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
13-10		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-propan-1-amina	Calculado: 452,2659 Observado: 452,2655
13-11		2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina	Calculado: 442,2038 Observado: 442,2021
13-12		2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina	Calculado: 460,1944 Observado: 460,1926
13-13		2,3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina	Calculado: 440,2081 Observado: 440,2076
13-14		4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-ciclo-hexanamina	Calculado: 464,2445 Observado: 464,2448
13-15		4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-ciclo-hexanamina	Calculado: 464,2445 Observado: 464,2438
13-16		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-propan-1-amina	Calculado: 518,2663 Observado: 518,2663

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
13-17		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina	Calculado: 556,2568 Observado: 556,2570
13-18		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina	Calculado: 555,2616 Observado: 555,2575
13-19		3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazolo[4-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina	Calculado: 505,2459 Observado: 505,2453
13-20		{[8-(4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino)-metil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]-metil}carbamato de terc-butilo	Calculado: 567,3018 Observado: 567,3015
13-21		N-[4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil]-3-hidroxi-2,2-dimetil-propan-1-amina	Calculado: 467,2554 Observado: 467,2553

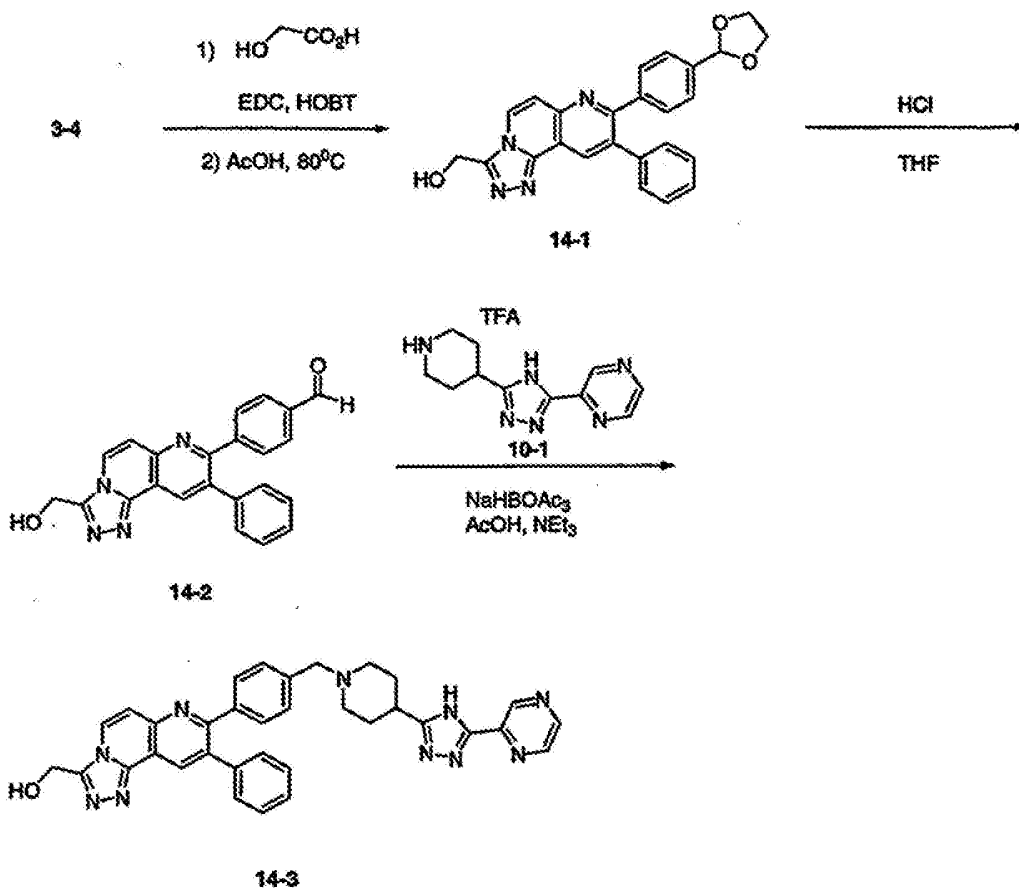
COMPOSTO 13-4

3-(1-Metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-([4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil)-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (13-4)

A uma solução agitada de **13-2** (1,5 g, 3,5 mmol) e

10-1 (1,4 g, 4,0 mmol) em NMP (30 mL) foi adicionada trietilamina (1 mL, 7 mmol) seguido por ácido acético (0,4 mL, 7 mmol). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,9 g, 4,2 mmol) foi adicionado em porções. Após agitação durante 6 horas, solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada até o pH ser superior a 7. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com água. O sólido foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes e foi purificado usando cromatografia "flash" de fase normal (gradiente: CHCl₃ 100% até MeOH 10% em CHCl₃ durante 40 min) para originar **13-4** na forma dum sólido branco. Massa (M+1) calculado: 645,2946; observado: 645,2946.

EsQUEMA 14



[9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-3)

{8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-1)

A uma solução agitada de **3-4** (5 g, 13 mmol), HOBT (1,9 g, 14,3 mmol) e ácido glicólico (1,2 g, 15,6 mmol) em DMF anidra (100 mL) foi adicionada EDC (2,7 g, 14,3 mmol). A solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi em seguida tratada com 5 mL de ácido acético glacial e foi aquecida a 80 °C num banho de óleo durante 2 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO_{3(aq)}, água e água salgada. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para originar **14-1** na forma dum sólido vermelho. LC/MS (M+1) calculado: 425,5; observado: 425,6.

4-[3-(Hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il] benzaldeído (14-2)

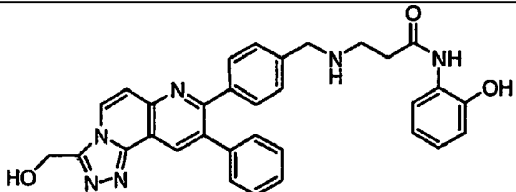
A uma suspensão de **14-1** (2,1 g, 4,9 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado HCl 1 N (50 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada duas vezes com água, seguida por água salgada. A camada orgânica foi seca com MgSO₄ e Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo para originar **14-2** na forma dum sólido vermelho. Massa (M+1) calculado: 381,1346; observado: 381,1346.

[9-Fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol (14-3)

A uma solução agitada de **14-2** (0,05 g, 0,1 mmol) e **10-1** (0,05 g, 0,15 mmol) em NMP (1 mL) foi adicionada trietilamina (0,04 mL, 0,26 mmol) seguido por ácido acético (0,01 mL, 0,26 mmol). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, foi adicionado triacetoxi-hidreto-borato de sódio (0,03 g, 0,2 mmol). Após agitação durante 6 horas, a solução foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **14-3** na forma dum sólido. Massa (M+1) calculado: 595,2677; observado: 595,2679.

A tabela seguinte (Tabela 5), contém compostos feitos utilizando os procedimentos do Esquema 14, substituindo **10-1** pela amina apropriada. Os Compostos **14-4**, **14-5**, **14-7** e **14-8** foram isolados como sais de HCl. O Composto **14-6** foi isolado como um sal de TFA.

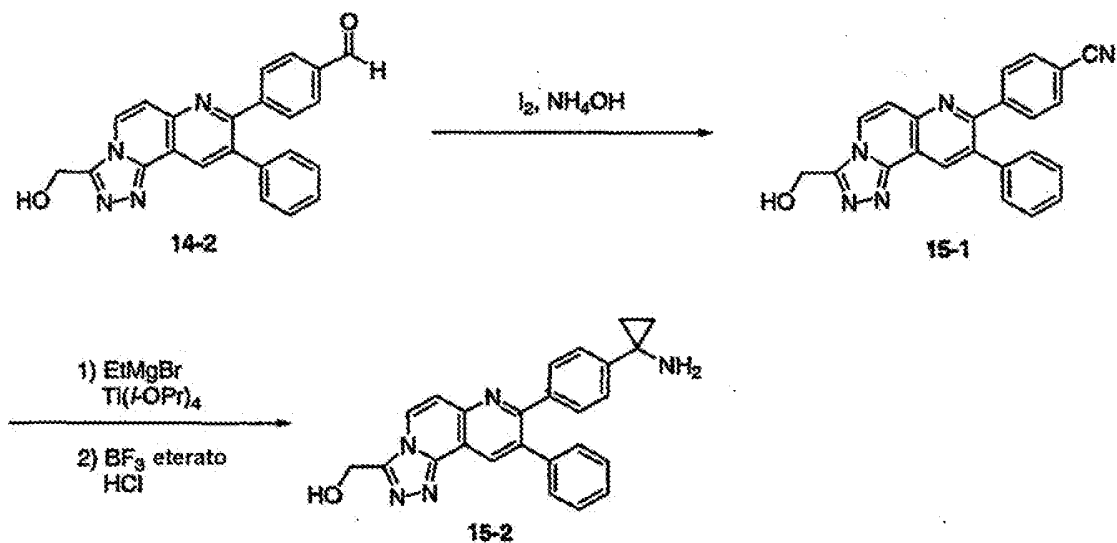
TABELA 5

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
14-4		N ³ -{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N ¹ -(2-hidroxifenil)-beta-alaninamida	545,2293

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
14-5		(8-{4-[(ciclo-hexil-amino)-metil]fenil}-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)metanol	464,2435
14-6		N ³ -{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N ¹ -(4-hidroxifenil)-beta-alaninamida	545,2296
14-7		[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanol	LRMS (M+1)= 594,2
14-8		1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-piperidina-4-carboxamida	493,2344

ESQUEMA 15



**{8-[4-(1-Aminociclopropil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (15-2)**

**4-[3-(Hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il] benzonitrilo (15-1)**

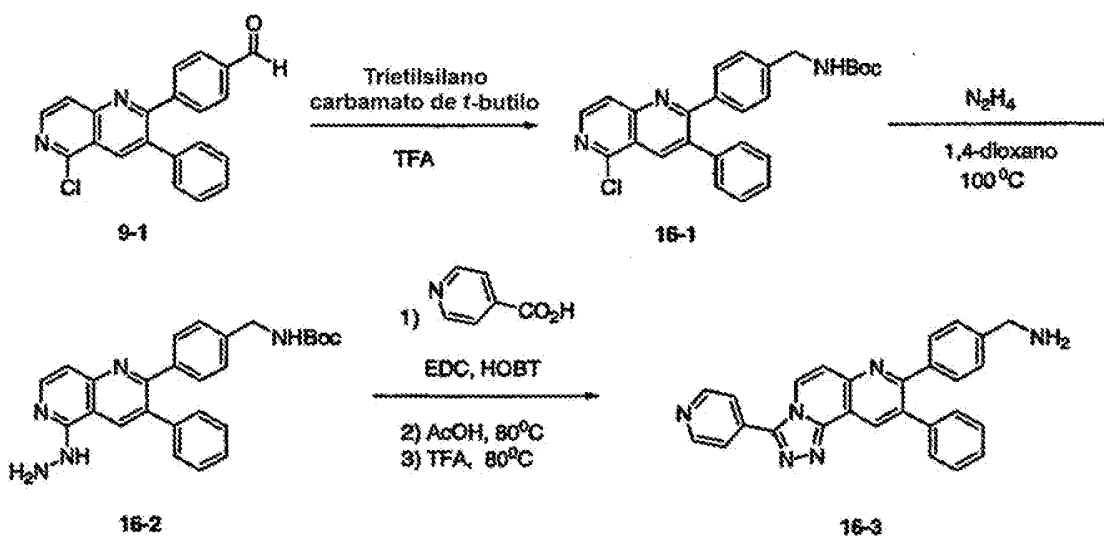
A uma suspensão agitada de **14-2** (0,4 g, 1,1 mmol) em THF anidro (15 mL) foram adicionados 3 mL de NH₄OH concentrado. A solução foi em seguida tratada com iodo (0,4 g, 1,6 mmol), seguido por agitação à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (20 mL) e o produto foi extraído em acetato de etilo três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água salgada, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para produzirem **15-1** na forma dum sólido acastanhado. Massa (M+1) calculado: 378,135; observado: 378,1345.

**{8-[4-(1-Aminociclopropil)-fenil]-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metanol (15-2)**

Brometo de etilmagnésio em éter etílico (0,4 mL, 1,2 mmol, 3 M) foi adicionado a -70 °C a uma solução de **15-1** (0,1 g, 0,3 mmol) e isopropóxido de titânio (IV) (0,17 g, 0,6 mmol) em THF anidro (7 mL). Após 10 min, o banho frio foi removido e a reação foi aquecida até à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora, mais brometo de etilmagnésio em éter dietílico (0,18 mL, 0,5 mmol, 3 M) foi adicionado e a reação foi arrefecida a 0 °C num banho de gelo e foi tratada com eterato de trifluoreto de boro (0,18 g, 1,2 mmol). A reação foi

agitada a 0 °C durante 30 minutos e depois aquecida até à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi extinta com HCL 1 N, seguido por agitação durante 3 horas. A solução foi basificada com NaOH 1 M, extraída com clorofórmio, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi recebido em metanol e purificado usando uma HPLC de inversão de fases C18 para dar **15-2** na forma dum sólido. LC/MS (M+1) calculado: 408,4; observado: 408,0.

ESQUEMA 16



1-[4-(9-Fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-3)

4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzil-
carbamato de *terc*-butilo (16-1)

A uma solução agitada de **9-1** (7 g, 20,2 mmol) e carbamato de *t*-butilo (2,6 g, 22,3 mmol) em acetonitrilo seco (35 mL) foi adicionado trietilsilano (29,1 mL,

182 mmol) seguido por ácido trifluoroacético (6 mL, 81 mmol). Após agitação durante 3 horas, a solução foi vertida em NaHCO₃ aquoso e foi extraída com acetato de etilo três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água seguida de água salgada. A camada orgânica foi em seguida seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em vácuo e purificada usando cromatografia "flash" sobre sílica. LC/MS (M+1) calculado: 446,9; observado: 446,1.

**4-(5-Hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-
benzilcarbamato de terc-butilo (16-2)**

A uma solução agitada de **16-1** (6,8 g, 15,2 mmol) em 1,4-dioxano anidro (20 mL) foi adicionada hidrazina (10,8 mL, 343 mmol). A solução foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo em bruto foi recebido em acetato de etilo e lavado com NaHCO₃ aquoso seguido por água salgada. A camada orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para originar **16-2** na forma dum sólido laranja. LC/MS (M+1) calculado: 442,5; observado: 442,2.

**1-[4-(9-Fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-
-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (16-3)**

A uma solução agitada de **16-2** (0,08 g, 0,2 mmol), HOBT (0,03 g, 0,2 mmol) e ácido isonicotínico (0,02 g, 0,2 mmol) em DMF anidra (1 mL) foi adicionada DIEA (0,08 mL, 0,5 mmol) seguido por EDC (0,04 g, 0,2 mmol). A

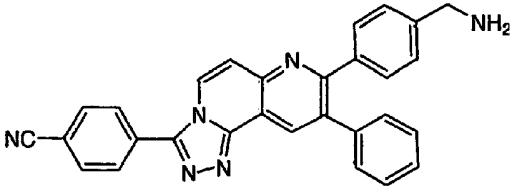
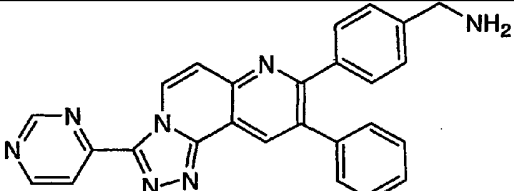
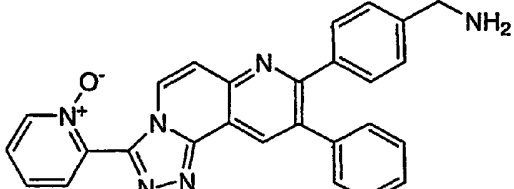
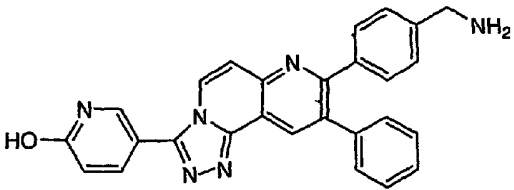
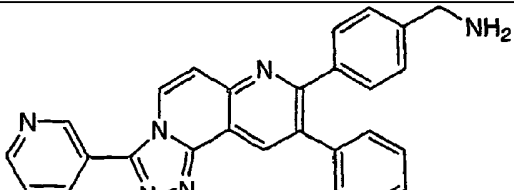
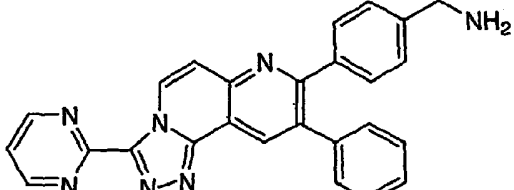
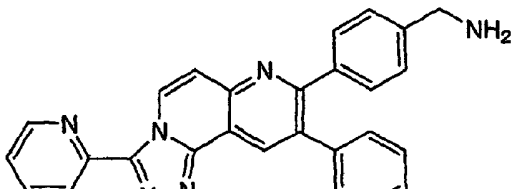
solução foi aquecida num reator de micro-ondas a 80 °C durante 12 min. A solução foi em seguida tratada com 0,5 mL de ácido acético e foi aquecida num reator de micro-ondas a 80 °C durante 30 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, os voláteis foram evaporados sob vácuo e a solução foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **16-3** na forma dum sólido. Massa (M+1) calculado: 429,1822; observado: 429,1811.

A tabela seguinte (Tabela 6) contém compostos feitos utilizando os procedimentos do Esquema 16, substituindo o ácido isonicotínico pelo ácido carboxílico apropriado:

TABELA 6

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-4		1-[4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]-metanamina, isolado na forma de sal de HCl	445,1772
16-5		1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina; isolado na forma de sal de HCl	428,1865
16-6		1-[4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]-metanamina; isolado na forma de sal de HCl	446,177

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-7		4-{8-[4-(aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}benzocnitrilo; isolado na forma de sal de HCl	453,182
16-8		4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina; isolado na forma de sal de HCl	430,1774
16-9		1-{4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	445,174
16-10		5-{8-[4-(aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}piridina-2-ol; isolado na forma de sal de HCl	445,1771
16-11		1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina; isolado na forma de sal de HCl	429,1846
16-12		4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzilamina; isolado na forma de sal de HCl	430,177
16-13		1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina; isolado na forma de sal de TFA	LRMS (MH+)= 429,1

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-14		1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina; isolado na forma de sal de HCl	430,1775
16-15		1-[4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina isolado na forma de sal de HCl	419,1727
16-16		1-[4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina; isolado na forma de sal de HCl	470,1824
16-17		1-[4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina, isolado na forma de sal de HCl	418,1764
16-18		1-[4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina; isolado na forma de sal de HCl	432,193
16-19		1-[4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina isolado na forma de sal de HCl	433,182

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-20		1-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	432,193
16-21		1-{4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fe-nil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	436,1341
16-22		1-{4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fe-nil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	436,1333
16-23		1-{4-[9-fenil-3-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-3-il][1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	469,1882
16-24		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina; isolado na forma de sal de HCl	381,1817
16-25		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}metanol, isolado na forma de sal de HCl	382,1657

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-26		1-{4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina; isolado na forma de sal de HCl	434,1584
16-27		1-{4-[9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil) [1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-metanamina isolado na forma de sal de HCl	434,1831
16-28		8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina-3-carboxamida; isolado na forma de sal de HCl	LRMS (MH)= 395,2
16-29		1-(4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	432,1931
16-30		1-(4-{3-[(metilsulfonyl)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}-fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	444,1488
16-31		{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}-acetonitrilo; isolado na forma de sal de HCl	391,166

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-32		2-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}etanol); isolado na forma de sal de HCl	396,1819
16-33		N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-acetamida; isolado na forma de sal de HCl	423,1925
16-34		4-[3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina	LRMS (M+)= 482,2
16-35		1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenilmetanamina	LRMS (M+)= 468,1
16-36		1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina isolado na forma de base livre e sal de HCl	468,1923
16-37		1-[4-(9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,2-benzisoxazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]metanamina	LRMS (M+)= 456,2 [M-NH2]

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-38		1-[4-(3-imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3]triazol-6- <i>il</i> -9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>)fenil]metanamina isolado na forma de base livre e sal de HCl	474,1474
16-39		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5- <i>il</i>)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>]-fenil}metanamina	LRMS (MH+1)= 415,1 [M- NH ₂]
16-40		1-[4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4- <i>il</i>)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>]-fenil]metanamina isolado na forma de base livre e sal de HCl	LRMS (MH+1)= 432,1
16-41		4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4- <i>il</i>)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>]benzilamina isolado na forma de sal de TFA	508,2232
16-42		1-[4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1-benzotien-3- <i>il</i>)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>]fenil]metanamina isolado na forma de sal de TFA	488,189
16-43		1-[4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4- <i>il</i>)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8- <i>il</i>)fenil]metanamina isolado na forma de sal de TFA	460,2245

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-44		1-{4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetra-hidro [c] pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina; isolado na forma de sal de TFA	458,2067
16-45		1-(4-{9-fenil-3-[(2 <i>S</i>)-pirrolidin-2-il]-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	421,2137
16-46		4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina; isolado na forma de sal de HCl	395,1962
16-47		1-(4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina, isolado na forma de sal de HCl	418,1774
16-48		1-(4-(3-ciclopropil-9-fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina; isolado na forma de sal de TFA	392,1866
16-49		1-(4-[9-fenil-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina; isolado na forma de sal de TFA	420,1423

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-50		1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	432,1924
16-51		1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	446,2077
16-52		4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina; isolado na forma de sal de TFA	467,1968
16-53		1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	432,1921
16-54		1-{4-[3-{3-metil-2H-3lambda ⁵ -imidazol-4-il}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina; isolado na forma de sal de TFA	LRMS (M+1)= 432,1
16-55		4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina isolado na forma de sal de TFA	LRMS (M+1)= 502,1

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-56		1-(4-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)-9-phenyl[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-yl]fenil)metanamina isolado na forma de sal de TFA	468,1921
16-57		4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-phenyl[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina isolado na forma de sal de TFA	458,2087
16-58		1-(4-[9-phenyl-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina isolado na forma de sal de TFA	472,2244
16-59		4-[9-phenyl-3-(3-phenyl-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina; isolado na forma de sal de TFA	494,2085
16-60		1-(4-[9-phenyl-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il][1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina isolado na forma de sal de TFA	486,1643
16-61		1-(4-(9-phenyl-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina; isolado na forma de sal de TFA	469,1881

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-62		1-{4-[3-(1-benzil-1H-pirazol-4-yl)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	508,2235
16-63		1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	470,1834
16-64		4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina; isolado na forma de sal de TFA	494,2085
16-65		1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2-benzotien-1-il)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de TFA	488,1901
16-66		1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina isolado na forma de sal de HCl	472,2231
16-67		2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}-propan-2-amina; isolado na forma de sal de HCl	409,2126

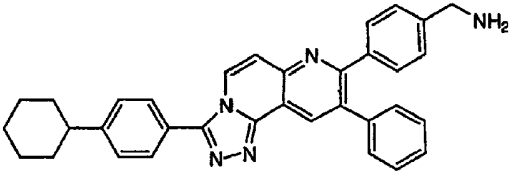
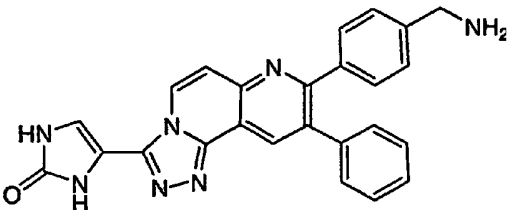
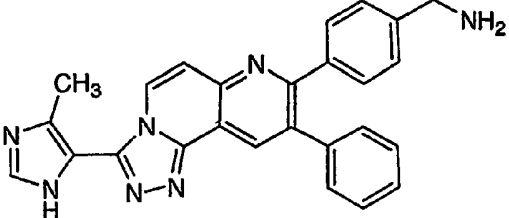
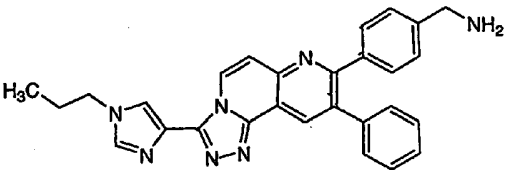
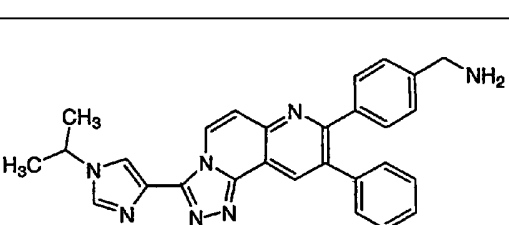
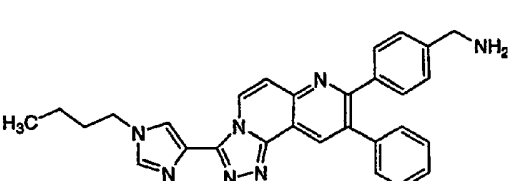
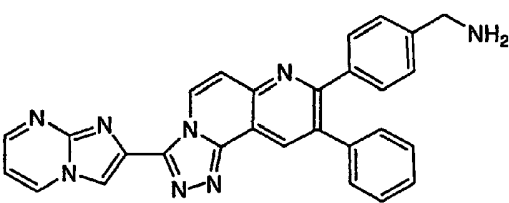
(continuação)

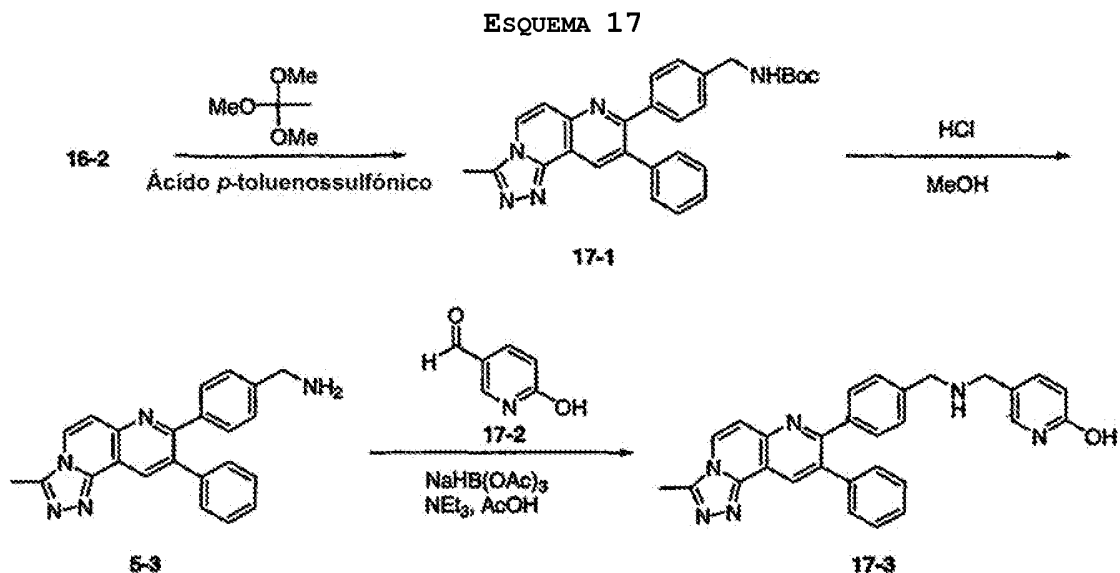
Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
16-68		1-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il)-etano-1,2-diol, isolado na forma de sal de TFA	412,1761
16-69		4-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il)-imidazolidin-2-ona isolado na forma de sal de TFA	436,1873
16-70		(2 <i>R</i>)-2-amino-2-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il)etanol isolado na forma de sal de TFA	411,1921
16-71		(2 <i>R</i>)-2-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il)-2-(metilamino)etanol isolado na forma de sal de TFA	425,2077
16-72		1-(4-(3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)-metanamina isolado na forma de sal de HCl	447,1913
16-73		5-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ona isolado na forma de sal de HCl	LRMS (M+)= 435,2

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-74		6-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona isolado na forma de sal de HCl	LRMS (MH1)= 431,2 [M-NH2]
16-75		6-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona isolado na forma de sal de HCl	LRMS (MH1)= 429,1 [M-NH2]
16-76		N-(4-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)fenil)acetamida isolado na forma de sal de HCl	485,2074
16-77		1-(4-(3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina; isolado na forma de sal de HCl	520,2136
16-78		1-(4-(3-(1H-benzimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	468,1927
16-79		(4-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)fenil)metanol; isolado na forma de sal de HCl	458,1963

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
16-80		4-[3-(4-ciclo-hexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina; isolado na forma dum sal de HCl	510,2634
16-81		4-(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona isolado na forma dum sal de HCl	434,1719
16-82		1-(4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	432,1921
16-83		4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina; isolado na forma de sal de HCl	460,2231
16-84		1-(4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	460,2231
16-85		1-(4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]-fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	474,2387
16-86		1-(4-(3-imidazol[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)metanamina isolado na forma de sal de HCl	469,1867



5-([4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino)metil)piridin-2-ol (17-3)

4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzilcarbamato de *terc*-butilo (17-1)

A uma solução agitada de **16-2** (5 g, 11,3 mmol) em 20 mL de tolueno:metanol 3:1, foi adicionado ortoacetato de trimetilo (1,8 g, 15,3 mmol) e mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,1 g, 0,6 mmol). A reação foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 35 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia "flash" de fase normal para se obter **17-1** na forma dum sólido. LC/MS (M+1) calculado: 466,6; observado: 466,2.

1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (5-3)

HCl_(g) foi borbulhado através de metanol (75 mL) durante 5 min. A esta solução, **17-1** (7,5 g, 16 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas. Após a remoção do solvente em vácuo, o sólido resultante foi triturado durante 30 minutos com uma solução 10:1 de acetato de etilo e metanol, respetivamente. A suspensão foi filtrada e seca para produzir **5-3** na forma do sal de HCl. Massa (M+1) calculado: 366,1713; observado: 366,1694.

6-Hidroxinicotinaldeído (17-2)

Uma solução agitada de 6-metoxi-3-piridino-carboxaldeído (0,45 g, 3,3 mmol) em HCl 3 N (10 mL) foi aquecida a 100 °C durante 30 minutos. Após arrefecimento, desenvolveram-se cristais de tipo agulha. Os cristais foram recolhidos por meio de filtração para se obter **17-2**. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 9,64 (s, 1H), 8,17-8,16 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 6,58 (d, 1H).

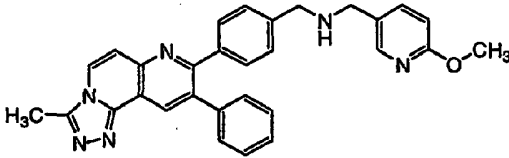
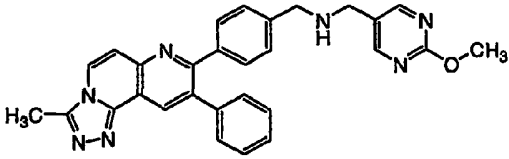
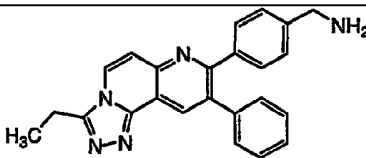
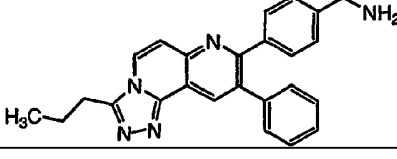
5-([4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino)metil)piridin-2-ol (17-3)

A uma solução agitada de **5-3** (0,1 g, 0,3 mmol) e trietilamina (0,08 mL, 0,5 mmol) em NMR (1 mL) foi adicionado **17-2** (0,03 g, 0,3 mmol) e ácido acético

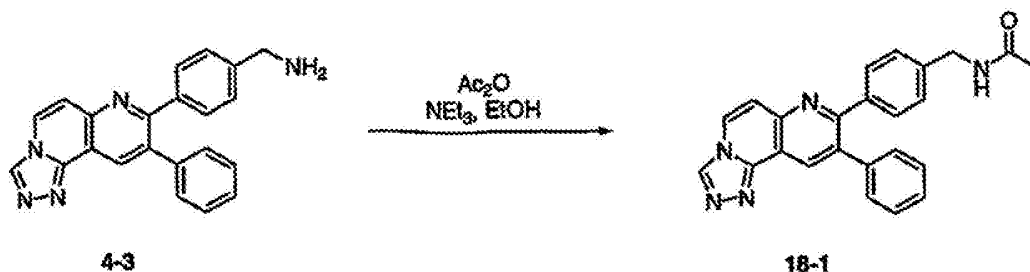
(0,03 mL, 0,5 mmol), seguido por triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,12 g, 0,5 mmol). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a reação foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para originar **17-3** na forma do sal de HCl. Massa (M+1) calculado: 473,2085; observado: 473,2092.

A tabela seguinte (Tabela 7) contém compostos feitos usando os procedimentos do Esquema 17, substituindo **17-2** pelo aldeído apropriado. Os Compostos **17-4** e **17-5** foram isolados como sais de HCl. Os Compostos **17-6** e **17-7** foram isolados como sais de TFA.

TABELA 7

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
17-4		1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]metanamina	487,2237
17-5		N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amina	LRMS (M+1)= 488,1
17-6		1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)fenil]metanamina	LRMS (M+1)= 380,2
17-7		1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il)fenil]metanamina	394,2023

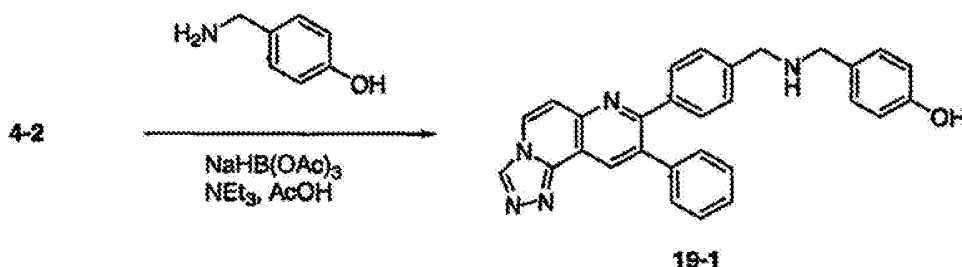
ESQUEMA 18



N-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida (18-1)

A uma solução de **4-3** (0,02 g, 0,06 mmol) e trietilamina (0,02 mL, 0,2 mmol) em etanol absoluto (0,5 mL) foi adicionado anidrido acético (0,02 mL, 0,2 mmol). A reação ficou completa após 10 minutos e foi diretamente purificada em HPLC de inversão de fases C18 para dar **18-1** na forma dum sólido. LC/MS (M+1) calculado: 394,5; observado: 394,2.

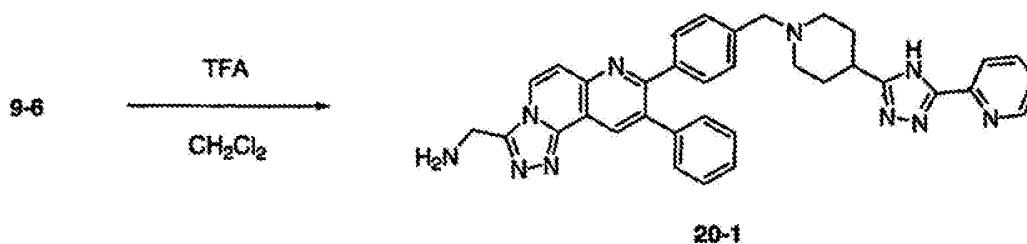
ESQUEMA 19



4-({[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}metil)fenol (19-1)

A uma solução agitada de **4-2** (0,05 g, 0,14 mmol) e 4-(aminometil)fenol (0,04, 0,35 mmol) em DMF (0,5 mL) foi adicionado ácido acético (0,04 mL, 0,7 mmol). Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, foi adicionado triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,06 g, 0,3 mmol). Após agitação durante a noite, a reação foi filtrada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para originar **19-1** na forma dum sólido. LC/MS (M+1) calculado: 458,5; observado: 458,3.

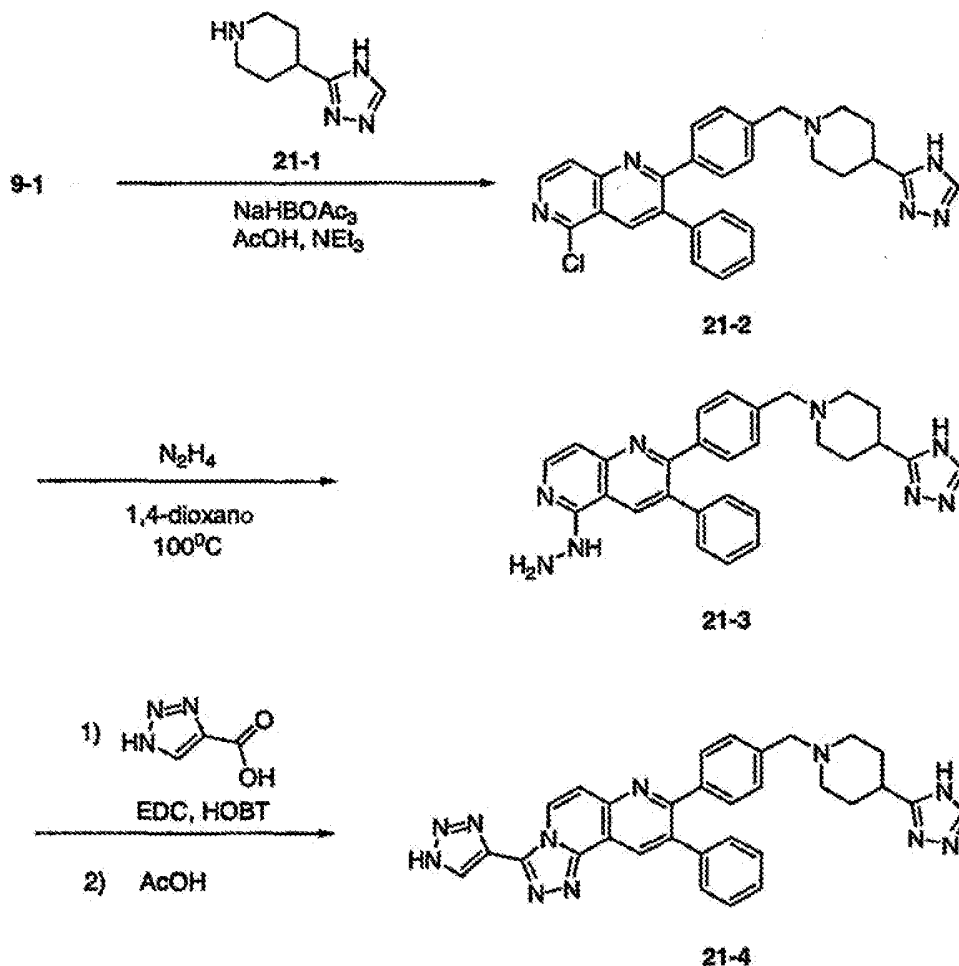
ESQUEMA 20



1-[9-Fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]metanamina (20-1)

Uma solução de **9-6** (0,03 g, 0,04 mmol) em TFA 30% em diclorometano (1 mL, 30% em volume) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto foi recebido em metanol e purificado numa HPLC de inversão de fases C18 para dar **20-1** na forma dum sólido. Massa (M+1) calculado: 593,2884; observado: 593,2867.

ESQUEMA 21



9-Fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (21-4)

4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)piperidina (21-1)

A uma solução de 4-cianopiperidina-1-carboxilato de benzilo (20 g, 82 mmol) em metanol (150 mL) foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (25% m/m, 5,6 mL, 25 mmol) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, uma solução de hidrazida do ácido fórmico (4,9 g, 82 mmol) em metanol (20 mL) foi adicionada e a

reação foi aquecida em refluxo durante 24 horas, momento em que metóxido de sódio em metanol (25% *m/m*, 5,6 mL, 25 mmol) e hidrazida do ácido fórmico (4,9 g, 82 mmol) foram adicionados. Após 72 horas, a reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e extinta com ácido acético (3,0 mL, 49 mmol) e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, bicarbonato de sódio saturado, água salgada, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com IPA 1-35%/DCM. As frações apropriadas foram combinadas e o solvente removido sob vácuo para dar 4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidina-1-carboxilato de benzilo na forma dum sólido. MS ($M+H^+$): 287,2; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,24 (br s, 2H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H).

A uma solução de 4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidina-1-carboxilato de benzilo (7,3 g, 25 mmol) em etanol (100 mL) foi adicionado paládio 10% em carbono (500 mg) e o vaso de reação foi purgado com hidrogénio e agitado sob uma atmosfera de hidrogénio durante 3 horas. A reação foi filtrada e concentrada para dar **21-1** na forma dum sólido. MS ($M+H^+$): 153,2; 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7,99 (s, 1H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

5-Cloro-3-fenil-2-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (21-2)

A uma solução agitada de **9-1** (0,25 g, 0,73 mmol) e **21-1** (0,13 g, 0,87mmol) em NMP (5 mL) foi adicionada trietilamina (0,3 mL, 2,2 mmol) seguido por ácido acético (0,082mL, 1,5 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, foi adicionado triacetoxi-hidretoborato de sódio (0,18 g, 0,87 mmol). Após o completamento, a reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com NaHCO₃ saturado, seguido por água e em seguida por água salgada. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo para originar **21-2**. LC/MS (M+1) calculado: 482,0; observado: 482,2.

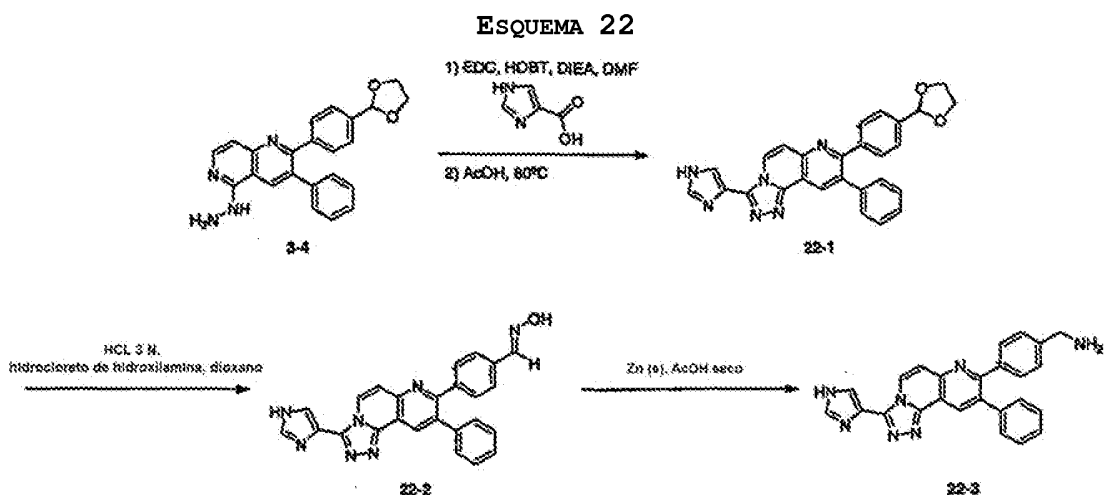
5-Hidrazino-3-fenil-2-(4-{[4-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-1,6-naftiridina (21-3)

A uma solução agitada de **21-2** (0,4 g, 0,8 mmol) em 1,4-dioxano anidro (3 mL) foi adicionada hidrazina (0,45 mL, 14,5 mmol). A solução foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas durante 5 minutos. O solvente foi removido em vácuo e foi seco azeotropicamente com tolueno três vezes para se obter **21-3**. LC/MS (M+1) calculado: 477,6; observado: 477,3.

9-Fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (21-4)

A uma solução agitada de **21-3** (0,2 g, 0,36 mmol), HOBT (0,05 g, 0,4 mmol) e 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,05 g, 0,4 mmol) em DMF anidra (2 mL) foi adicionada DIEA

(0,18 mL, 1,1 mmol), seguido por EDC (0,08 g, 0,4 mmol). A solução foi aquecida no reator de micro-ondas durante 12 minutos a 80 °C. A solução foi em seguida tratada com 0,5 mL de ácido acético e foi aquecido a 80 °C no reator de micro-ondas durante mais 10 minutos. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução foi passada através de um filtro de seringa e purificada numa HPLC de inversão de fases C18 para originar **21-4** na forma do sal de HCl. Massa (M+1) calculado: observado: LC/MS (M+1) calculado: 554,6; observado: 554,3.



1-{4-[3-(1H-Imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina (22-3)

8-[4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina (22-1)

A uma solução de **3-4** (0,2 g, 0,5 mmol), ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (0,06 g, 0,5 mmol), HOBT (0,06 g, 0,5 mmol) e DIEA (0,2 mL, 1,4 mmol) em DMF (2 mL) foi

adicionada EDC (0,1 g, 0,6 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 45 min e foi em seguida aquecida a 80 °C no forno de micro-ondas durante 15 min. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi recebido em DMF (0,5 mL) e foi tratado com AcOH glacial (2,0 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 45 min. A reação foi em seguida extinta com água (10 mL) e extraída com EtOAc (3x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para darem **22-1** na forma dum resíduo castanho. MS calculado M+H: 461,5; encontrado 461,2.

**Oxima de 4-[3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzaldeído
(22-2)**

A uma solução de **22-1** (0,8 g, 1,7 mmol) em 1,4-dioxano (3 mL) foi adicionado HCl 3 N (1,1 mL, 3,4 mmol) gota a gota. Após agitação durante 10 min, a solução foi tratada com hidrocloreto de hidroxilamina (0,5 g, 6,9 mmol) em água (0,5 mL). A mistura foi agitada durante 1 h e foi em seguida extinta com NaHCO₃(s) até pH=8. Após a remoção do solvente, o resíduo foi recebido em água, filtrado e seco azeotropicamente com tolueno para produzir **22-2** na forma dum sólido. MS calculado M+H: 432,5; encontrado 432,2.

**1-{4-[3-(1H-Imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina (22-3)**

Uma solução de **22-2** (0,06, 0,1 mmol) e Zn(s)

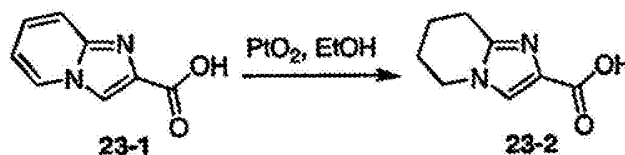
(0,02 g, 0,3 mmol) em AcOH glacial seco foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. À solução foram adicionados mais 4 equivalentes de Zn(s) (0,04 g, 0,6 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h adicional. Após filtração e remoção do solvente, o resíduo foi recebido em MeOH e foi tratado com hidróxido de amônio. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por HPLC de inversão de fases para dar **22-3** na forma dum sólido. MS: calculado M+H: 418,5; encontrado 401,1 (M-NH₂).

A tabela seguinte (Tabela 8) contém compostos feitos utilizando os procedimentos do Esquema 22, substituindo o ácido imidazol-4-carboxílico pelo ácido apropriado. Os compostos na Tabela 8 foram isolados como sal de HCl.

TABELA 8

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MH)
22-4		1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda ⁴ ,3-tiazol-5-il) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il] fenil}metanamina	437,1543
22-5		1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda ⁵ -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il] fenil}metanamina	418,1776
22-6		1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il] fenil}metanamina	435,1385

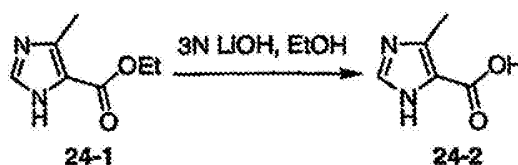
ESQUEMA 23



Ácido 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (23-2)

A uma solução de **23-1** (0,1 g, 0,7 mmol) em EtOH (15 mL) num balão seco foi adicionado Pt_2O (0,1 g, 0,4 mmol). A mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de azoto e foi em seguida evacuada. Isto foi repetido três vezes antes de colocar a mistura de reação sob uma atmosfera de hidrogénio. Após 3 h, a mistura de reação foi filtrada através de Celite. Após a remoção do solvente foi obtido o produto desejado **23-2** na forma dum pó esbranquiçado. MS calculado M+H: 167,2; encontrado 167,1.

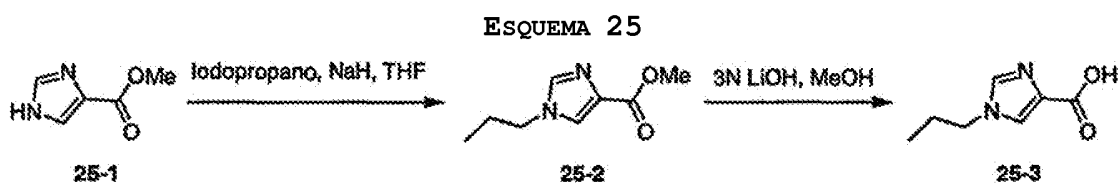
ESQUEMA 24



Ácido 4-metil-1H-imidazol-5-carboxílico (24-2)

A uma solução de **24-1** (0,5 g, 2,4 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionado LiOH 3 N (2,2 mL, 6,5 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 1 h. A temperatura foi reduzida para 40 °C e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi em seguida aquecida a 80 °C

durante 5,5 h adicionais. A reação foi neutralizada com HCl 12 N e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi seco azeotropicamente com tolueno para produzir o produto desejado **24-2** na forma dum sólido. MS (M+H): calculado 127,1; encontrado 127,1.



1-Propil-1H-imidazole-4-carboxilato de metilo (25-2)

A uma solução de **25-1** (0,5 g, 4,0 mmol) em THF anidro (15 mL) num balão seco adicionou-se NaH (0,1 g, 4,8 mmol) em porções. Após o borbulhamento ter abrandado foi adicionado iodopropano (0,8 mL, 8,0 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. À mistura de reação foram adicionados outros 0,5 eq de NaH juntamente com 3 eq de iodopropano. Após agitação durante 50 h, outros 0,5 eq de NaH foram adicionados juntamente com 2 eq de iodopropano. A mistura de reação foi agitada durante mais 20 h antes de ser extinta com etanol (5 mL). A remoção do solvente produziu o produto desejado **25-2** na forma dum sólido. MS: calculado (M+H) 169,2; encontrado (M-CH₂) 155,1.

Ácido 1-propil-1H-imidazol-4-carboxílico (25-3)

A uma solução de **25-2** (0,6 g, 3,6 mmol) em MeOH anidro (2 mL) foi adicionado LiOH 3 N (2,6 mL, 7,9 mmol). A

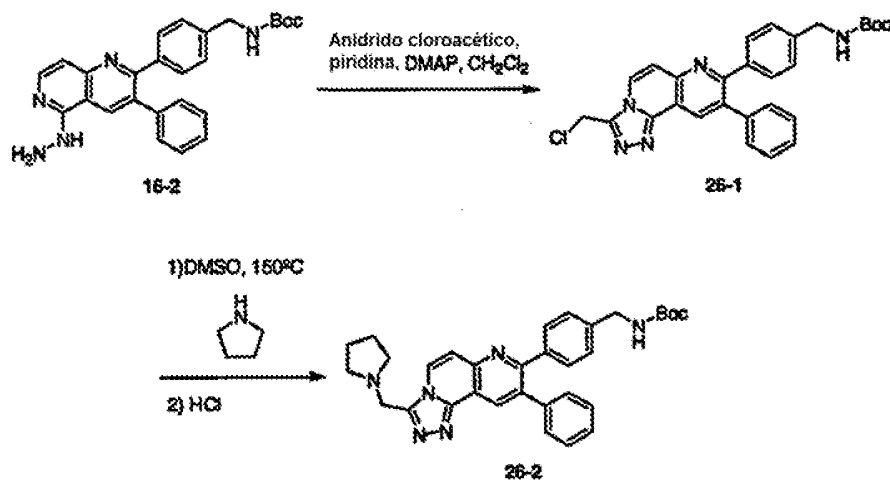
mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 1 h. A temperatura foi reduzida e a mistura foi agitada a 40 °C durante a noite. A reação foi em seguida neutralizada com HCl 12 N e subsequentemente concentrada em vácuo. O resíduo foi seco azeotropicamente com tolueno para produzir o produto desejado **25-3** na forma dum sólido. MS calculado (M+H): 155,2; encontrado 155,1.

A tabela seguinte (Tabela 9) contém compostos feitos utilizando os procedimentos do Esquema 25 substituindo o haleto de alquilo apropriado.

TABELA 9

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
25-4		Ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico	155,1
25-5		Ácido 1-butil-1H-imidazol-4-carboxílico	155,1

ESQUEMA 26



**4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-
-1,6-naftiridin-8-ill]benzilamina (26-2)**

**4-[3-(Clorometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-
-1,6-naftiridin-8-il]benzilcarbamato de
terc-butilo (26-1)**

A uma suspensão de **16-2** (1,2 g, 2,7 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado DMAP (0,03 g, 0,03 mmol) e piridina (0,4 mL, 5,4 mmol) seguido por anidrido cloroacético (0,5 g, 3,0 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h antes da adição de anidrido cloroacético adicional (0,2 g, 0,9 mmol). Após agitação durante um adicional de 10 min, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre NaHCO₃ aquoso saturado e EtOAc (3x30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, água salgada e secas (Na₂SO₄/MgSO₄). A remoção do solvente produziu o produto desejado **26-1** na forma dum pó vermelho. MS calculado: 500,2; encontrado 500,1.

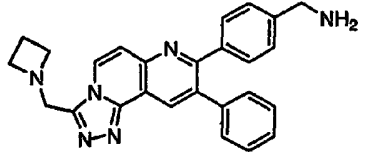
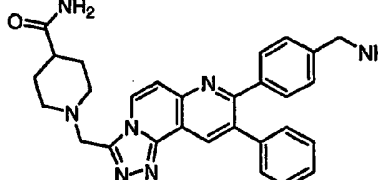
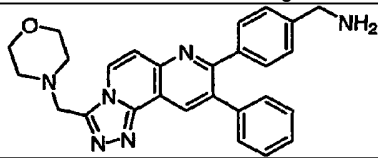
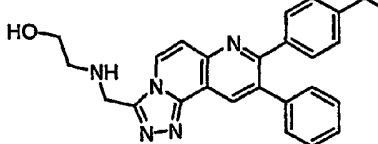
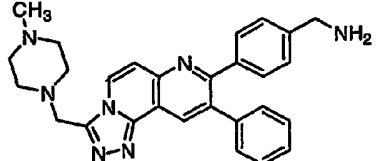
4-[9-Fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiidin-8-il]benzilamina (26-2)

A uma solução de **26-1** (0,05 g, 0,1 mmol) em DMSO (1 mL) foi adicionada pirrolidina. A solução foi aquecida a 150 °C durante 30 min. A mistura de reação foi purificada utilizando HPLC de inversão de fases. O resíduo foi dissolvido em MeOH (0,5 mL) e foi tratado com HCL 1 N (0,4 mL). A mistura de reação foi agitada a 35 °C durante

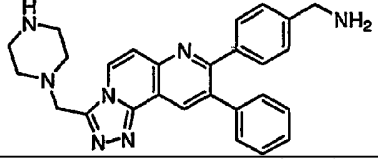
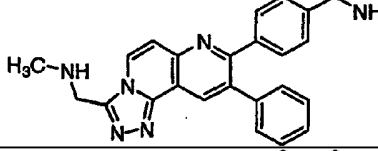
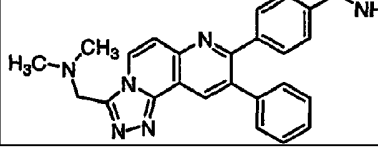
um dia. A remoção do solvente produziu o produto desejado **26-2** na forma dum sólido. EM: calculado: 535,7; encontrado: 435,5.

A tabela seguinte (Tabela 10) contém compostos preparados utilizando os procedimentos do Esquema 26, substituindo a pirrolidina pela amina apropriada. Os compostos na Tabela 10 foram isolados na forma de sais de HCl.

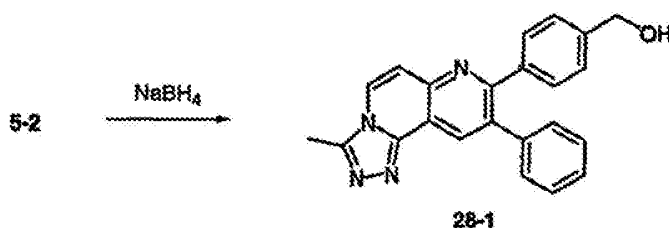
TABELA 10

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
26-3		1-({4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina	421,2124
26-4		1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida	492,249
26-5		1-({4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina	451,2228
26-6		2-[(8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il}metil)amino]etanol	425,2071
26-7		1-({4-[3-[(4-metil-piperazin-1-il]metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina	464,2543

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M+H)
26-8		4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina	450,2386
26-9		N-({8-[4-(aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina	395,1969
26-10		N-({8-[4-(aminometil) fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina	409,2125

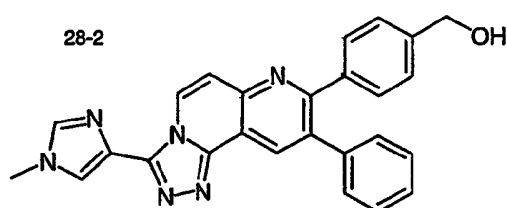
ESQUEMA 28



[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6 naftiridin-8-il)fenil]metanol (28-1)

A uma solução de 4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzaldeído (5-2, 0,317 g, 0,870 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado tetra-hidretoborato de sódio (0,033 g, 0,870 mmol) a 0 °C. Após 10 minutos, a mistura de reação foi vertida em acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, água, em seguida com água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e con-

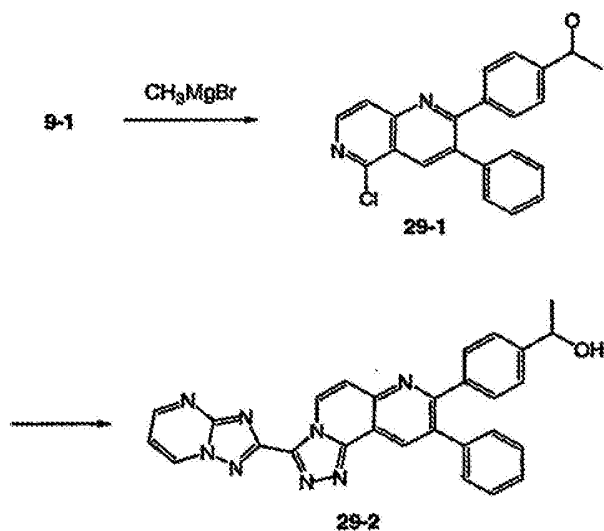
centrada até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de inversão de fases (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo 1%/ácido trifluoroacético 0,1%/água → acetonitrilo 95%/ácido trifluoroacético 0,1%/água) deu os compostos mencionados em título na forma dum sólido. HRMS ($M+H^+$): Calculado = 367,1554, observado = 367,1547.



{4-[3-(1-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanol (28-2)

O composto mencionado em título foi preparado a partir de **13-2** de acordo com o procedimento do Esquema 28. HRMS ($M+H^+$): Calculado = 433,1772; observado = 433,1761.

Esquema 29



1-[4-(9-Fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanol (29-2)

1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etanol (29-1)

A uma solução de 4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldeído (**9-1**, 0,500 g, 1,450 mmol) em cloreto de metileno anidro (10 mL) foi adicionado brometo de metilmagnésio (2,072 mL, 2,9 mmol, 1,4 M em tolueno/tetra-hidrofurano (75:25)) a 0 °C. Após 15 minutos, a mistura de reação foi vertida em acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, água, em seguida com água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secura sob pressão reduzida para dar o composto mencionado em título. MS (M+H⁺): Calculado=361,85; observado = 361,1.

1-[4-(9-Fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanol (29-2)

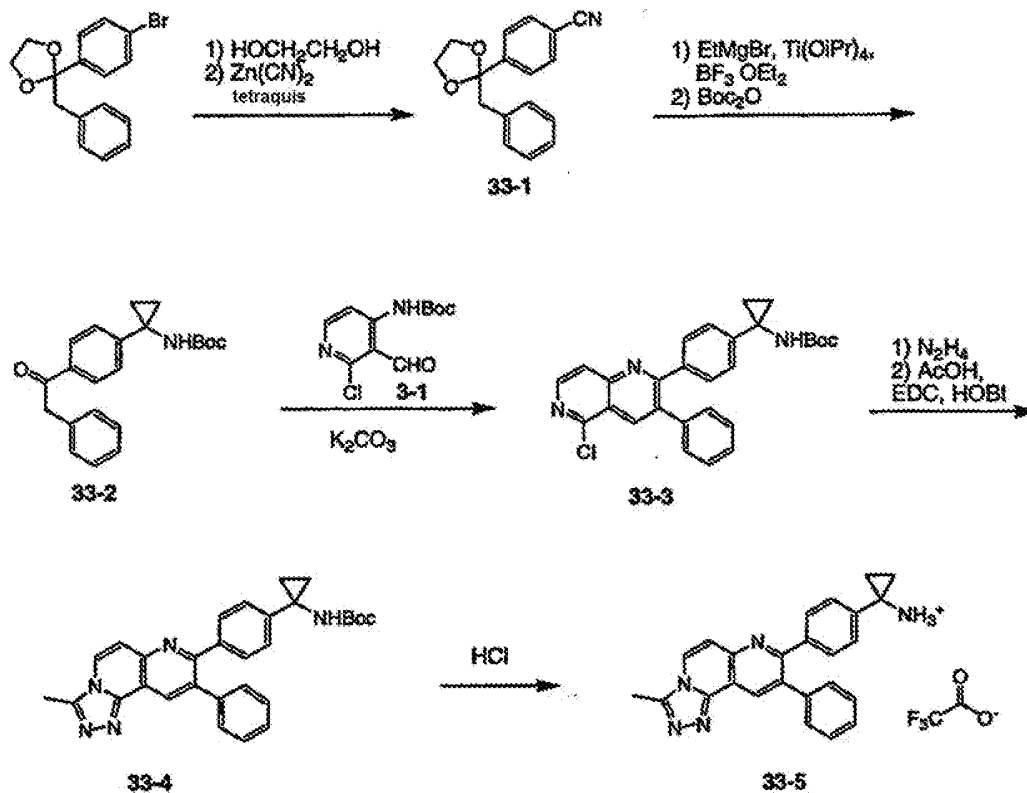
O composto mencionado em título foi preparado de acordo com os procedimentos do Esquema 9; HRMS (M+H⁺): Calculado = 485,1833; observado = 485,1812.

Os seguintes compostos na Tabela 11 foram preparados de acordo com o procedimento do Esquema 13 a partir da piperidina **21-1** e o aldeído indicado.

TABELA 11

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MHI)
30-1 (de 4-2)		9-fenil-8-(4-{[4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina	Calculado: 487,2353 Observado: 484,2371
31-1 (de 5-2)		3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 501,2510 Observado: 501,2531
32-1 (de 3-6)		9-fenil-8-(4-{[4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-3-ol	Calculado: 503,2303 Observado: 503,2327

EsQUEMA 33



**Trifluoroacetato de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropanamínio (33-5)**

4-(2-Benzil-1,3-dioxolan-2-il)benzonnitrilo (33-1)

Uma solução de 1-(4-bromofenil)-2-feniletanona (5,0 g, 18 mmol), etilenoglicol (3,0 mL, 54 mmol) e ácido tósico (0,04 g, 0,2 mmol) em tolueno (30 mL) foi aquecida ao refluxo, com uma armadilha de Dean-Stark durante 15 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, lavada com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar 2-benzil-2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano na forma de um sólido branco. Ao material bruto foi adicionado cianeto de zinco (2,3 g, 20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (3,3 g, 2,8 mmol), DMF (20 mL) e dioxano (20 mL) e a suspensão resultante foi purgada com azoto durante 15 minutos antes de ser aquecida a 100 °C durante 15 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em éter e filtrada. O filtrado orgânico foi lavado com água, bicarbonato saturado, água salgada, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo 1%/hexano → acetato de etilo 50%/hexano) deu o composto mencionado em título na forma dum sólido branco. MS (M+H⁺): Calculado = 265,31; observado = 266,1.

**{1-[4-(Fenilacetil)-fenil]-ciclopropil}carbamato
de *terc*-butilo (33-2)**

A uma solução de 4-(2-benzil-1,3-dioxolan-2-il)-benzonnitrilo (**33-1**, 1,5 g, 5,6 mmol) em éter (25 mL) foi adicionado isopropóxido de titânio (1,8 mL, 6,2 mmol) seguido de brometo de etilmagnésio (4,2 mL, 12 mmol, 3 M em éter) a -78 °C. Após 10 minutos, a reação foi aquecida até à temperatura ambiente durante 60 minutos. A reação foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado complexo de eterato de trifluoreto de boro (1,4 mL, 11 mmol). Após 30 minutos a 0 °C, a reação foi aquecida até à temperatura ambiente durante 1 hora, altura em que a reação foi extinta e foi acidificada com HCl 1 M. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas adicionais, altura em que a mistura foi basificada com NaOH 1 M e extraída com clorofórmio. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. Ao material bruto foi imediatamente adicionado acetonitrilo (15 mL) e dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 5,6 mmol) à temperatura ambiente. Após 12 horas, a reação foi concentrada até à *secura* e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo 1%/hexano → acetato de etilo 60%/hexano) para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido branco. MS (M+H⁺): Calculado = 351,44; observado = 352,1.

**{1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-
fenil]ciclopropil}carbamato de *terc*-butilo (33-3)**

Uma solução de **33-2** (0,64 g, 2,5 mmol), **3-1** (0,88 g, 2,5 mmol) e carbonato de potássio (2,1 g, 15 mmol) em DMF (14 mL) foi aquecida a 120 °C durante 4,5 horas. A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, lavada com água, água salgada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo 1%/hexano → acetato de etilo 70%/hexano) deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma. MS (M+H⁺): Calculado = 471,98; observado = 472,1.

**{1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)-fenil]-ciclopropil}carbamato de
terc-butilo (33-4)**

O composto mencionado em título foi preparado a partir de **33-3** de acordo com o procedimento do Esquema 27. MS (M+H⁺): Calculado = 491,58; observado = 492,1.

**1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropanamínio
trifluoroacetato (33-5)**

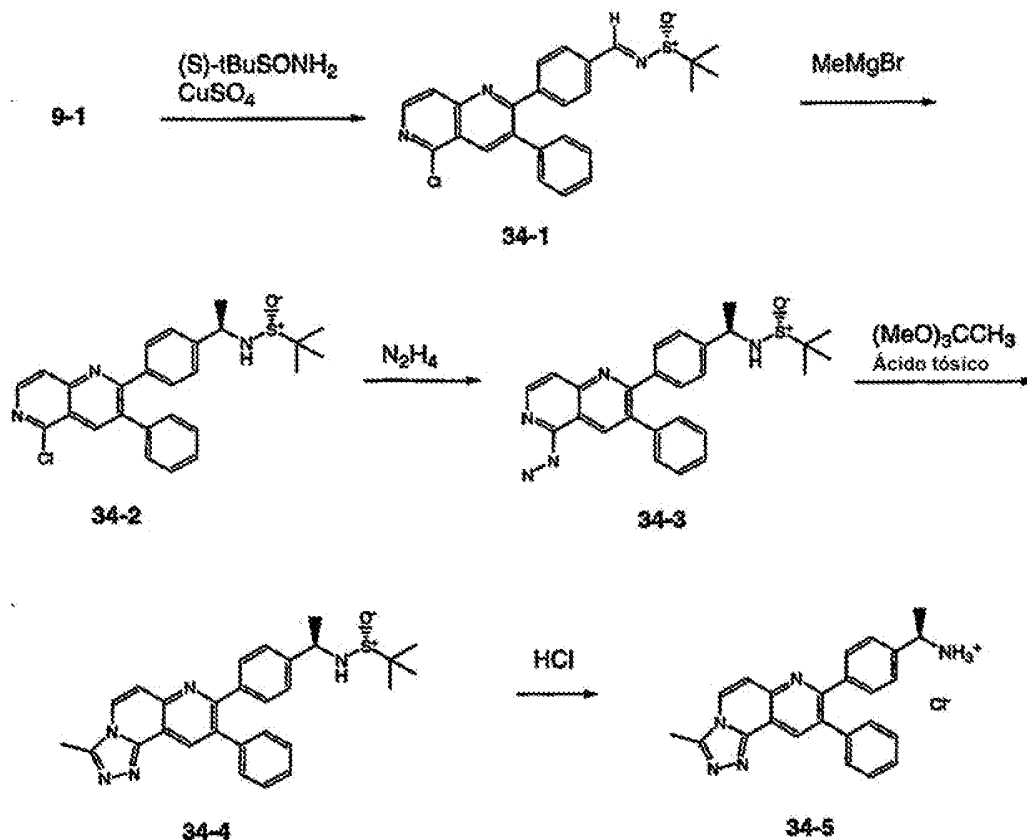
O composto mencionado em título foi preparado de acordo com o procedimento do Esquema 27. HRMS (M+H⁺): Calculado = 392,1870; observado = 392,1893.

Os seguintes compostos na Tabela 12 foram preparados de acordo com o procedimento do Esquema 33. Os Compostos **33-8** a **33-10** foram isolados na forma de sais de HCl. O Composto **33-6** foi isolado como um sal de TFA.

TABELA 12

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MHI)
33-6		1-(4-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)ciclopropanamina	Calculado: 458,2088 Observado: 458,2114
33-7		1-(4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)-ciclopropanamina	Calculado: 496,1993 Observado: 496,1987
33-8		1-(4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)ciclopropanamina	498,238
33-9		1-(4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil)ciclopropanamina	456,1915
33-10		1-(4-[3-(1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil)ciclopropanamina	472,2227

ESQUEMA 34



Cloreto de (1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo-[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamínio (34-5)

N-{(1*E*)-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]metileno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (34-1)

Uma solução de 4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)benzaldeído (9-1, 4,24 g, 12,3 mmol), *S*-(-)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,43 mL, 28,3 mmol) e sulfato cúprico (4,49 g, 28,1 mmol) em cloreto de metileno (20 mL) foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de azoto. Após 18 horas, a reação foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, água salgada, seca sobre sulfato de magnésio,

filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo 0%/hexano → acetato de etilo 45%/hexano) deu o composto mencionado em título na forma duma espuma cor de laranja. MS ($M+H^+$): Calculado = 447,99; observado = 448,2.

***N*-{(1*R*)-1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (34-2)**

A uma solução de *N*-{(1*E*)-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]metileno}-2-metilpropano-2-sulfinamida (**34-1**, 4,53 g, 10,1 mmol) em cloreto de metileno (100 mL) foi adicionado brometo de metilmagnésio (30 mL, 42,0 mmol, 1,4 M em tolueno:THF 75:25) a -10 °C. Após 30 minutos, a reação foi extinta pela adição de solução saturada de cloreto de amónio (mantendo a temperatura abaixo de 0 °C) e extraída com cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, água salgada, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados para darem o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo pálido. MS ($M+H^+$): Calculado = 464,03; observado = 464,2.

{(1*R*)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil}amino) sulfoniolato de *terc*-butilo (34-3)

A uma solução de *N*{(1*R*)-1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (**34-2**, 0,707 g, 1,52 mmol) e hidrazina anidra (15 mL)

foi aquecida a 115 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi vertida em acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, em seguida água, depois água salgada, e foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até à secura sob pressão reduzida para dar o aduto de hidrazina bruto na forma dum sólido laranja. MS (M+H⁺): Calculado = 459,62; observado = 460,4.

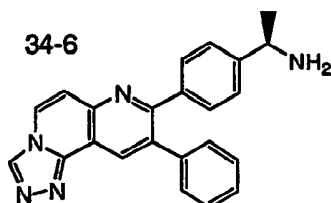
**{{ (1R)-1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}amino)-
sulfoniolato de *terc*-butilo (34-4)**

A ((1R)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil}amino)sulfoniolato de *terc*-butilo bruto (**34-3**, 1,06 g, 2,31 mmol), ácido *p*-toluenossulfónico (63 mg, 0,36 mmol) e ortoacetato de trimetilo (1,0 mL, 7,7 mmol) foi adicionado tolueno anidro (10 mL) e aqueceu-se a 110 °C durante 48 horas. A mistura de reação foi reduzido sob pressão e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (metanol 0-10%/cloreto de metileno) para dar uma espuma laranja. MS (M+H⁺): Calculado = 483,64; observado = 484,2.

Cloreto de (1R)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamínio (34-5)

{{ (1R)-1-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}amino)sulfoniolato de

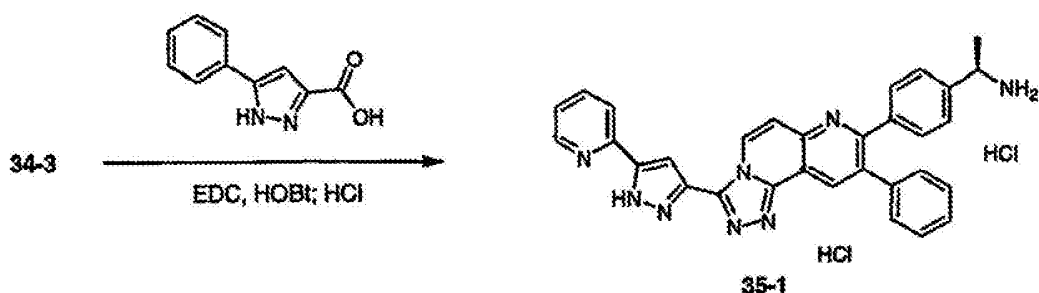
terc-butilo (**34-4**) foi tratado com HCl 4 N em dioxano, à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura de reação foi reduzida sob pressão e purificada por cromatografia de inversão de fases (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo 1%/ácido trifluoroacético 0,1%/água → acetonitrilo 95%/ácido trifluoroacético 0,1%/água) e conversão ao sal de HCl (adição de uma solução saturada de HCl em acetato de etilo (~4 N) e concentração) deu o composto mencionado em título na forma dum sólido. MS ($M+H^+$): Calculado = 379,47; observado = 380,2.



(1R)-1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina (34-6)

O composto mencionado em título foi preparado de acordo com os procedimentos do Esquema 34. MS ($M+H^+$): Calculado = 365,43; observado = 366,2. O Composto **34-6** foi isolado na forma dum sal de HCl.

Esquema 35



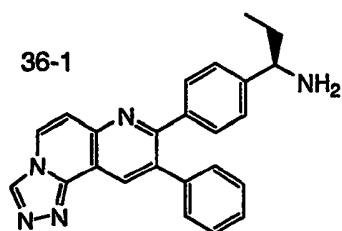
Di-hidrocloreto de (1R)-1-[4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)]1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamina (35-1)

A ((1R)-1-[4-(5-hidrazino-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]etil}amino)sulfoniolato de *terc*-butilo (34-3, 0,20 g, 0,43 mmol), EDC (0,11 g, 0,57 mmol), HOBT anidro (0,06 g, 0,39 mmol), DIPEA (0,17 mL, 0,96 mmol) e ácido 5-piridin-2-il-1H-pirazol-3-carboxílico (0,08 g, 0,43 mmol) foi adicionada DMF anidra (2 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. HCl/éter (1 mL, 2 N) foi adicionado à mistura de reação e agitou-se durante 20 min à temperatura ambiente, e em seguida micro-ondas a 100 °C durante 30 min. O solvente foi removido sob vácuo e purificado por cromatografia de inversão de fases (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo 1%/ácido trifluoroacético 0,1%/água → acetonitrilo 95%/ácido trifluoroacético 0,1%/água) e a conversão ao sal de HCl (adição de solução saturada de HCl em acetato de etilo (~4 N) e concentração) deu o composto mencionado em título na forma dum sólido. MS (M+H⁺): Calculado = 508,58; observado = 509,1.

Os seguintes compostos na Tabela 13 foram preparados de acordo com o procedimento do Esquema 35. Os compostos na Tabela 13 foram isolados na forma de sais de HCl.

TABELA 13

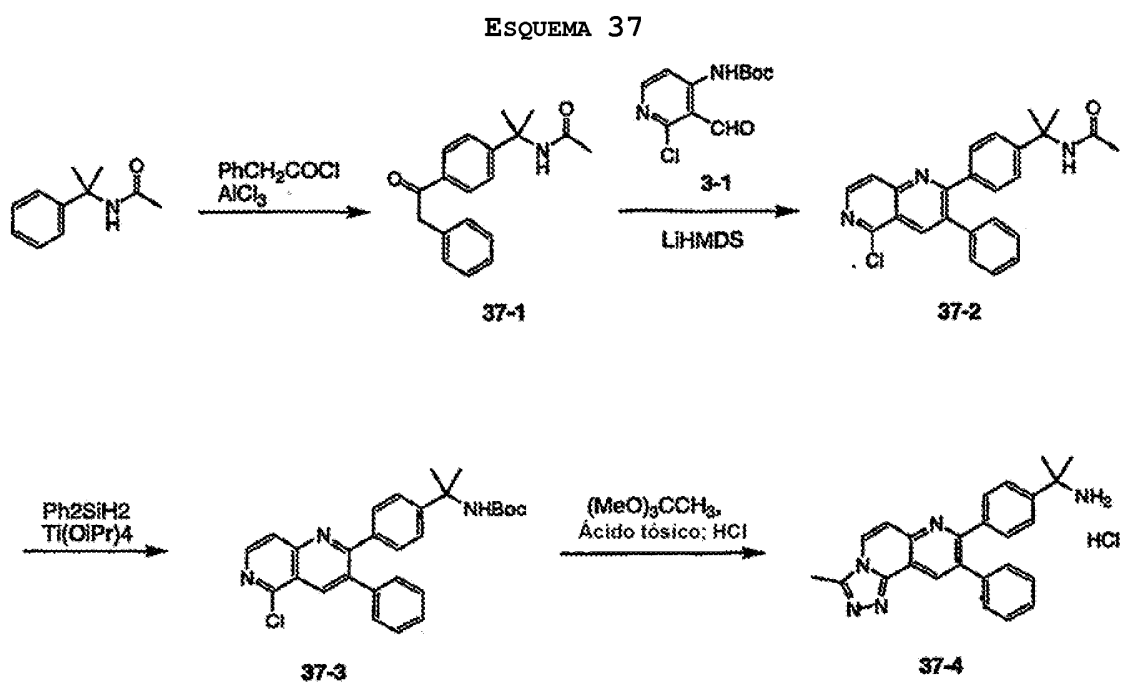
Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (MHI)
35-2		(1R)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etanamina	Observado: 396,0
35-3		(1R)-1-[4-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]-etanamina	Observado: 445,9
35-4		(1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]-triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observado: 484,1
35-5		(1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1- <i>b</i>]-[1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observado: 488,0
35-6		(1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina	Observado: 444,1



(1R)-1-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-1-amina (36-1)

O composto mencionado em título foi preparado de acordo com os procedimentos do Esquema 34. MS (M+H⁺):

Calculado = 379,47; observado = 380,2. O Composto **36-1** foi isolado na forma dum sal de HCl.



2-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina (37-4)

N-(1-Metil-1-[4-(fenilacetil)fenil]etil)acetamida (37-1)

Uma solu\u00e7\u00e3o de *N*-(1-metil-1-feniletil)-acetamida (21,3 g, 121 mmol), cloreto de fenilacetilo (19,5 g, 126 mmol) e tricloreto de alum\u00ednio (19 g, 142 mmol) em cloreto de metileno (140 mL) foi agitada durante a noite \u00e0 sala temperatura sob uma atmosfera de azoto. A rea\u00e7\u00e3o foi vertida sobre gelo e foi agitada at\u00e9 o gelo fundir, em seguida as camadas foram separadas e a camada org\u00e2nica foi lavada com bicarbonato de s\u00f3dio saturado, \u00e1gua salgada,

seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica deu o composto mencionado em título. MS ($M+H^+$): Calculado = 295,38; observado = 296,1.

***N*-{1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-
fenil]-1-metiletil}acetamida (37-2)**

O composto mencionado em título foi preparado a partir de **37-1** de acordo com o procedimento do Esquema 3. MS ($M+H^+$): Calculado = 415,91; observado = 416,1.

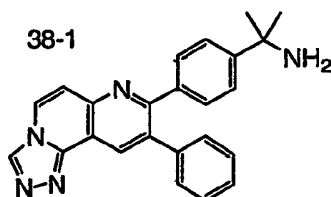
**{1-[4-(5-Cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)-
fenil]-1-metil-etil}carbamato de *terc*-butilo (37-3)**

A uma solução de *N*-{1-[4-(5-cloro-3-fenil-1,6-naftiridin-2-il)fenil]-1-metiletil}acetamida (**37-2**, 4,73 g, 11,4 mmol) em THF anidro (120 mL) foi adicionado difenilsilano (10,5 mL, 56,9 mmol) e isopropóxido de titânio (16,6 mL, 56,9 mmol) a 40 °C durante 1 hora. A mistura de reação foi removida do calor e extinta pela adição de solução saturada de bicarbonato. Cloreto de metileno foi adicionado e filtrou-se através de uma almofada de Celite e sulfato de magnésio. Dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,08 g, 14,1 mmol) foi adicionado à solução antes de evaporação rotativa até ao volume mínimo. Cloreto de metileno anidro (140 mL), dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,1 g, 18,8) e TEA (4,0 mL, 28,7 mmol) foram adicionados e agitados durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com bicarbonato de sódio, água salgada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Purificada por

cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc 0-40%/hex durante 30 min) deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma branca. MS ($M+H^+$): calculado = 473,99; observado = 474,1.

2-[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina (37-4)

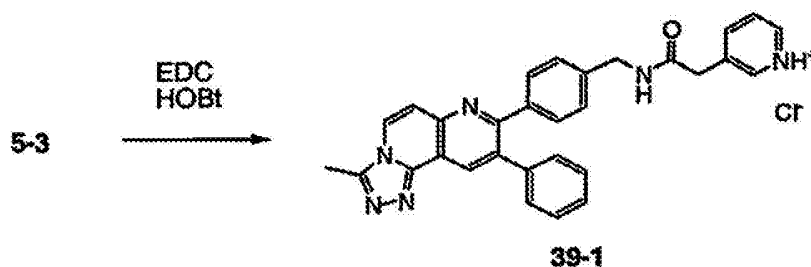
O composto mencionado em título foi preparado a partir de **37-3** de acordo com os procedimentos do Esquema 5. MS ($M+H^+$): Calculado = 393,48; observado = 394,1.



2-[4-(9-Fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina (38-1)

O composto mencionado em título foi preparado de acordo com os procedimentos do Esquema 37. MS ($M+H^+$): Calculado = 421,51; observado = 422,3. O Composto **38-1** foi isolado na forma dum sal de HCl.

ESQUEMA 39



Cloreto de 3-(2-{[4-(3-Metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)piridínio (39-1)

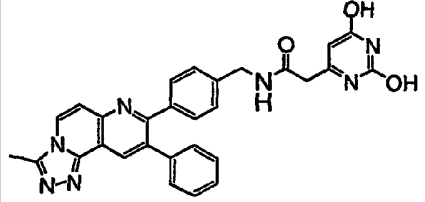
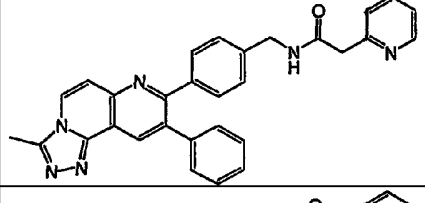
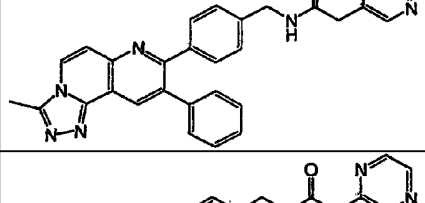
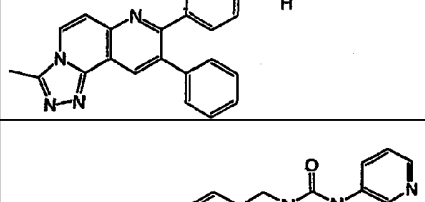
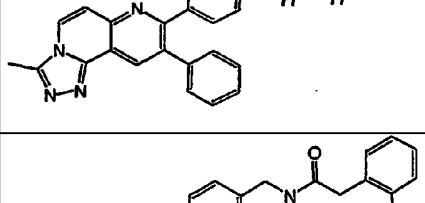
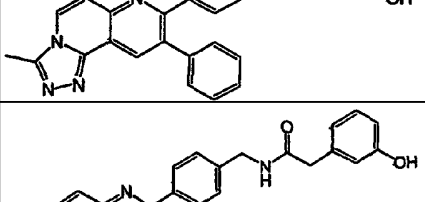
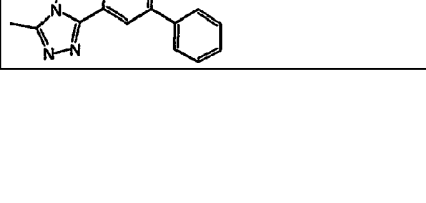
A hidrocloreto de 1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina (**5-3**, 20 mg, 0,050 mmol), EDC (12 mg, 0,065 mmol), HOBt (10 mg, 0,0650 mmol), DIPEA (0,033 mL, 0,199 mmol) e hidrocloreto do ácido piridin-3-il-acético (11 mg, 0,0650 mmol) foi adicionado 0,6 mL de dimetilformamida anidra. A mistura de reação foi em seguida aquecida sob irradiação de micro-ondas a 100 °C durante 5 minutos. A purificação da mistura de reação bruta por cromatografia de inversão de fases (Waters Sunfire MSC18, acetonitrilo 1%/ácido trifluoroacético 0,1%/água → acetonitrilo 95%/ácido trifluoroacético 0,1%/água) e conversão ao sal de HCl (adição de uma solução saturada de HCl em acetato de etilo (~4 N) e concentração) deu o composto mencionado em título na forma dum sólido amarelo. HRMS (M+H⁺): Calculado = 243,1079; observado = 243,1083.

Os seguintes compostos na Tabela 14 foram preparados a partir da amina indicada (ver ao parentéticos da coluna Cmp) de acordo com o procedimento do Esquema 39.

TABELA 14

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (MH)
39-2 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-5-piridin-4-il-2-furamida; isolado na forma dum um sal de TFA	Calculado: 537,2034 Observado: 537,2027
39-3 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-5-piridin-3-il-2-furamida; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 537,2034 Observado: 537,2023
39-4 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-5-piridin-3-il-1 H -pirrole-3-carboxamida; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 536,2194 Observado: 536,2218
39-5 (5-3)		2-hidroxi- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]acetamida	Calculado: 424,1768 Observado: 424,1767
39-6 (5-3)		<i>tert</i> -butil-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino)-2-oxoetil)carbamato	Calculado: 523,2452 Observado: 523,2444
39-7 (5-3)		4-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino)-2-oxoetil)morfolina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 493,2347 Observado: 493,2358
39-8 (5-3)		2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino)-2-oxoetanamina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 423,1928 Observado: 423,1942
39-9 (5-3)		4-(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino)-2-oxoetil)piridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 485,2085 Observado: 485,2120

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M+H)
39-10 (5-3)		2,4-di-hidroxi-6-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)pirimidina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 518,1935 Observado: 518,1960
39-11 (5-3)		2-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 485,2085 Observado: 485,2118
39-12 (5-3)		3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)piridínia	Calculado: 243,1079 Observado: 243,1083
39-13 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-pirazin-2-ilacetamida	Calculado: 486,2037 Observado: 486,2044
39-14 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-[4-(((piridin-3-il-amino) carbonil]amino)metil)-fenil][1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 486,2037 Observado: 486,2056
39-15 (5-3)		2-(2-hidroxifenil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida	Calculado: 500,2081 Observado: 500,2087
39-16 (5-3)		2-(3-hidroxifenil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida	Calculado: 500,2081 Observado: 500,2086

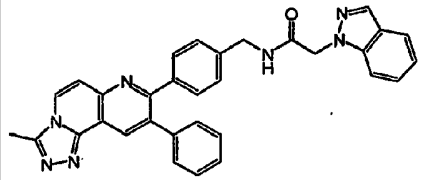
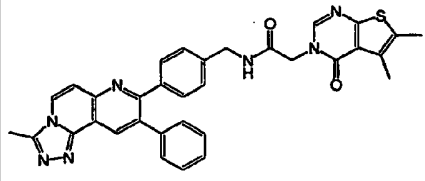
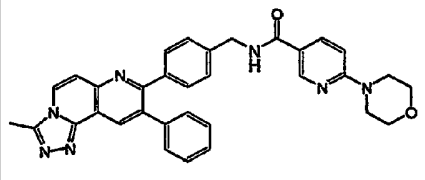
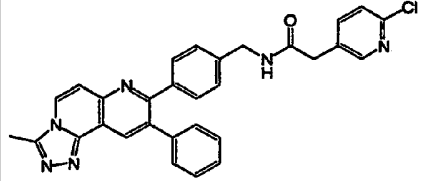
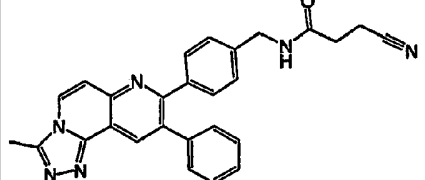
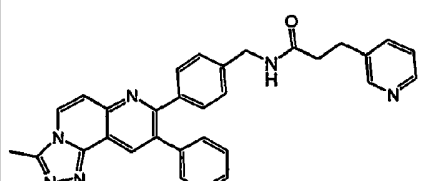
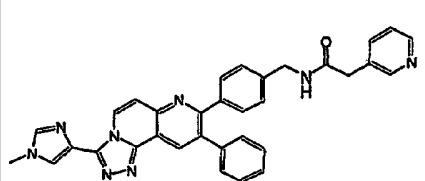
(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
39-17 (5-3)		2-(4-hidroxifenil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida	Calculado: 500,2081 Observado: 500,2085
39-18 (5-3)		2-(3,4-di-hidroxifenil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]acetamida	Calculado: 576,2030 Observado: 576,2025
39-19 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-fenilacetamida	Calculado: 484,2132 Observado: 484,2161
39-20 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 471,1928 Observado: 471,1928
39-21 (5-3)		2-hidroxi- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-benzamida	Calculado: 486,1925 Observado: 486,1919 -
39-22 (5-3)		2-(4-hidroxifenil)-2-metil- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propanamida	Calculado: 528,2394 Observado: 528,2386
39-23 (5-3)		4-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino)-4-oxobutanoato de metilo	Calculado: 480,2030 Observado: 480,2030
39-24 (5-3)		2-hidroxi- <i>N</i> -(2-([4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino)-2-oxoetil)-benzamida	Calculado: 543,2139 Observado: 543,2127

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (<i>M+H</i>)
39-25 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-(5-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)acetamida;	Calculado: 551,2303 Observado: 551,2292
39-26 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-{[(quinolin-3-ilcarbonil)amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina;	Calculado: 521,2085 Observado: 521,2061
39-27 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-2-(4-oxo-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida;	Calculado: 552,2143 Observado: 552,2126
39-28 (5-3)		<i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2 <i>H</i>)-il)acetamida;	Calculado: 541,1983 Observado: 541,1965
39-29 (5-3)		8-(4-{[(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-ilacetil)amino]metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina;	Calculado: 524,2194 Observado: 524,2199
39-30 (5-3)		8-(4-{[(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-ilacetil)-amino]-metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina;	Calculado: 524,2194 Observado: 524,2185
39-31 (5-3)		2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida	Calculado: 440,1986 Observado: 490,1976

(continuação)

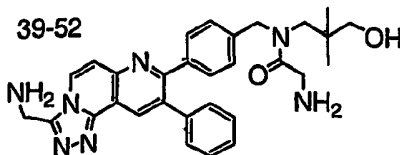
Comp	Estrutura	Nome	HRMS <i>m/z</i> (<i>M+H</i>)
39-32 (5-3)		2-(1 <i>H</i> -indazol-1-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida	Calculado: 524,2194 Observado: 524,2171
39-33 (5-3)		2-(5,6-dimetil-4-oxotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidin-3-(4 <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-acetamida	Calculado: 586,2020 Observado: 586,1993
39-34 (5-3)		3-metil-8-[4-((6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)carbonil)amino]metil)-fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 556,2456 Observado: 556,2441
39-35 (5-3)		2-(6-cloropiridin-3-il)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-acetamida	Calculado: 519,1695 Observado: 519,1673
39-36 (5-3)		3-ciano- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propanamida	Calculado: 447,1928 Observado: 447,1921
39-37 (5-3)		3-metil-9-fenil-8-(4-((3-piridin-3-il-propanoil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 499,2241 Observado: 499,2244
39-38 (16-44)		3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-((piridin-3-ilacetil)amino)metil)fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 551,2303 Observado: 551,2326

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M+H)
39-39 (16- 22)		9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-[[piridin-3-ilacetil)-amino]metil}fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de HCl	Calculado: 588,2255 Observado: 588,2276
39-40 (13- 10)		<i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- <i>N</i> -[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]acetamida	Calculado: 494,2551 Observado: 494,2557
39-41 (13- 16)		<i>N</i> -(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)- <i>N</i> -{4-[3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-2-(4-oxo-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida;	EMBR (M+1)=Observedo: 704,3
39-42 (13- 20)		{2-[[4-(3-[[<i>tert</i> -butoxicarbonil)-amino]metil]-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil] (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-amino]-2-oxoetil}carbamato de <i>tert</i> -butilo	Calculado: 724,3817 Observado: 724,3822
39-43 (33-5)		3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[[piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de TFA	Calculado: 511,2241 Observado: 511,2264
39-44 (33-5)		3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[[quinolin-3-il-carbonil)amino]-ciclopropil}fenil [1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de TFA	Calculado: 547,2241 Observado: 547,2225

(continuação)

Comp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M+H)
39-45 (33-5)		<i>N</i> -{1-[4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-ciclopropil}-2-(4-oxo-3(4 <i>H</i>)-il)acetamida;	Calculado: 578,2299 Observado: 578,2276
39-46 (33-6)		3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)-amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridina; isolado na forma dum sal de TFA	Calculado: 577,2459 Observado: 577,2488
39-47 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida; isolado na forma dum sal de HCl	EMBR (M+1) =Observado: 498,8
39-48 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida	EMBR (M+1) =Observado: 422,2
39-49 (34-5)		<i>N</i> -{(1 <i>R</i>)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida; isolado na forma dum sal de HCl	EMBR (M+1) =Observado: 514,8
39-50 (38)		<i>N</i> -1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)acetamida	EMBR (M+1) =Observado: 422,3
39-51 (37-4)		<i>N</i> -1-metil-1-[4-3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4- <i>f</i>]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil)acetamida	EMBR (M+1) =Observado: 435,8



2-[[4-[3-(Amóniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-
-naftiridin-8-il]benzil}(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-
-amino]-2-oxoetanamina (39-52)

O composto mencionado em título foi preparado de acordo com os procedimentos do Esquema 27 a partir de **39-42**. MS (M+H⁺): calculado: 524,2769; observado: 524,2777. O Composto **39-52** foi isolado na forma dum sal de HCl.

EXEMPLO 1

Clonagem das isoformas de Akt humanas e ΔPH-Akt1

O vetor pS2neo (depositado em ATCC em 3 de abril de 2001 como ATCC PTA-3253) foi preparado como se segue: O vetor pRmHA3 (preparado conforme descrito em *Nucl. Acid Res.*, **16** (1988) 1043-1061) foi cortado com BgIII e um fragmento de 2734 bp foi isolado. O vetor pUChsneo (preparado conforme descrito em *EMBO J.*, **4** (1985) 167-171) também foi cortado com BgIII e uma banda de 4029 bp foi isolada. Estes dois fragmentos isolados foram ligados em conjunto para gerar um vetor denominado pS2neo-1. Este plasmídeo contém um poliligante entre um promotor de metalotionina e um sítio de adição de poli A álcool-desidrogenase. Tem também um gene de resistência a neo conduzido por um promotor de choque térmico. O vetor

pS2neo-1 foi cortado com Psp5II e BsiWI. Dois oligonucleótidos complementares foram sintetizados e em seguida recombinados (CTGCGGCCGC (SEQ.ID.NO.: 1) e GTACGCGGCCGCAG (SEQ.ID.NO.: 2)). O corte pS2neo-1 e os oligonucleótidos recombinados foram ligados em conjunto para gerar um segundo vetor, pS2neo. Adicionado nesta conversão foi um sítio NotI para auxiliar na linearização antes da transfeção para células S2.

O gene Akt1 humano foi amplificado por PCR (Clontech) de cDNA de um baço humano (Clontech) usando o primer («primer» ou iniciador) 5': 5'CGCGAATTCAGATCTACCATG-AGCGACGTGGCTATTGTG3' (SEQ.ID.NO.: 3), e o primer 3': 5'CGCTCTAGAGGATCCTCAGGCCGTGCTGCTGGC3' (SEQ.ID.NO.: 4). O primer 5' incluiu um sítio EcoRI e BgIII. O primer 3' incluiu um sítio XbaI e BamHI, para fins de clonagem. O produto da PCR resultante foi subclonado em pGEM3Z (Promega) como um fragmento EcoRI/Xba I. Para efeitos de expressão/purificação, uma bandeira T média foi adicionado à extremidade 5' do gene Akt1 de comprimento completo usando o primer de PCR: 5'GTACGATGCTGAACGATATCTTCG3' (SEQ.ID.NO.: 5). O produto da PCR resultante englobou um sítio 5'KpnI e um sítio 3'BamHI que foram usados para subclonar o fragmento na estrutura com um vetor de expressão de célula de inseto contendo uma bandeira de biotina, pS2neo.

Para a expressão de uma versão eliminada de um domínio de homologia de plecstrina (PH) (Δ a 4-129, que

inclui a deleção de uma porção da região charneira de Akt1) de Akt1, mutagénesse de deleção PCR foi realizada usando o gene de Akt1 de comprimento completo no vetor pS2neo como modelo. A PCR foi realizada em dois passos usando os iniciadores internos que se sobrepõem (5'GAATACATGCCGATGGAAAGC-GACGGGGCTGAAGAGATGGAGGTG 3' (SEQ.ID.NO.: 6), e 5'CCCCTCCAT-CTCTTCAGCCCCGTCGCTTTCCATCGGCATGTATTC3' (SEQ.ID.NO.: 7)) que abrangem a deleção e primers que flanqueiam 5' e 3' que englobaram o sítio KpnI e a bandeira T média na extremidade 5'. O produto final da PCR foi digerido com KpnI e SmaI e ligado ao vetor de corte KpnI/SmaI de Akt1 de comprimento completo pS2neo, substituindo efetivamente a extremidade 5' do clone com a versão eliminada.

O gene de Akt3 humana foi amplificado por PCR de cDNA de cérebro adulto (Clontech) usando o oligoprimero amino-terminal: 5'GAATTCAGATCTACCATGAGCGATGTTACCATTGTG3' (SEQ.ID.NO.: 8), e o oligoprimero carboxi-terminal: 5'TCTAGATCTT-ATTCTCGTCCACTTGCAAG3' (SEQ.ID.NO.: 9). Estes primers incluíram um sítio 5'EcoRI/BgIII e um sítio 3'XbaI/BgIII para fins de clonagem. O produto da PCR resultante foi clonado nos sítios EcoRI e XbaI de pGEM4Z (Promega). Para efeitos de expressão/purificação, uma bandeira T média foi adicionada à extremidade 5' do clone de Akt3 de comprimento completo usando o primer de PCR: 5'GGTACCATGGAATACATGCCGAT-GGAAAGCGATGTTACCATTGTGAAG3' (SEQ.ID.NO.: 10). O produto de PCR resultante englobou um sítio 5'KpnI que permitiu na clonagem da estrutura com o vetor de expressão de célula de inseto contendo a bandeira de biotina, pS2neo.

O gene Akt2 humano foi amplificado por PCR de cDNA de timo humano (Clontech) usando o oligoprimer amino-terminal: 5'AAGCTTAGATCTACCATGAATGAGGTGTCTGTC3' (SEQ.ID.NO.:11), e o oligoprimer carboxiterminal: 5'GAATTCGGATCCTC-ACTCGCGGATGCTGGC3' (SEQ.ID.NO.: 12). Estes PRIMERS incluíram um sítio 5'HindIII/BgIII e um sítio 3'EcoRI/BamHI para fins de clonagem. O produto de PCR resultante foi subclonado nos sítios HindIII/EcoRI de pGEM3Z (Promega). Para efeitos de expressão/purificação, uma bandeira T média foi adicionada à extremidade 5' do Akt2 de comprimento completo usando o iniciador de PCR: 5'GGTACCATGGAATACATGCCGATGGAAAATGAGGTGTCTGTCATCAAAG3' (SEQ.ID.NO.: 13). O produto da PCR resultante foi subclonado no vetor pS2neo conforme descrito acima.

EXEMPLO 2

Expressão de isoformas de Akt humana e Δ PH-Akt1

O DNA contendo os genes Akt1, Akt2, Akt3 e Δ PH-AKT1 clonados no vetor de expressão pS2neo foi purificado e utilizado para transfetar células S2 de *Drosophila* (ATCC) pelo método do fosfato de cálcio. Foram selecionadas combinações de células resistentes a antibióticos (G418, 500 μ g/mL). As células foram expandidas até um volume de 1,0 L ($-7,0 \times 10^6$ /mL), biotina e CuSO_4 foram adicionados até uma concentração final de 50 μ M e 50 mM respectivamente. As células foram cultivadas durante 72 h a 27 °C e colhidas por centrifugação. A pasta celular foi congelada a -70 °C até ser necessário.

EXEMPLO 3**Purificação de isoformas de Akt humanas e Δ PH-Akt1**

Pasta de células proveniente de um litro de células S2, descrito no Exemplo 2, foi lisada por sujeição a micro-ondas com 50 mL de CHAPS 1% em tampão A: (Tris 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, AEBSF 0,2 mM, benzamidina 10 μ g/mL, leupeptina 5 μ g/mL, aprotinina e pepstatina cada, glicerol 10% e DTT 1 mM). A fração solúvel foi purificada sobre uma coluna de fluxo rápido Protein G Sepharose (Pharmacia) carregada com o anticorpo monoclonal anti-T médio 9 mg/mL e eluído com péptido EYMPME 75 μ M (SEQ.ID.NO.: 14) em tampão A contendo glicerol 25%. As frações contendo Akt/PKB foram combinadas e a pureza da proteína avaliada por SDS-PAGE. A proteína purificada foi quantificada usando um protocolo de Bradford padrão. A proteína purificada foi rapidamente congelada em azoto líquido e armazenada a -70 °C.

Deleções de Akt e domínio de homologia de plecstrina de Akt purificadas a partir de células S2 requereram ativação. Deleções de Akt e domínio de homologia de plecstrina de Akt foram ativadas (Alessi *et al.*, *Current Biology*, **7**, 261-269) numa reação contendo PDK1 10 nM (Upstate Biotechnology, Inc.), vesículas lipídicas (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 10 μ M - Metreya, Inc, fosfatidilcolina 100 μ M e fosfatidilserina 100 μ M - Avanti Polar Lipids, Inc.) e tampão de ativação (Tris 50 mM

pH 7,4, DTT 1,0 mM, EGTA 0,1 mM, Microcistina-LR 1,0 μ M, ATP 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA 333 μ g/mL e EDTA 0,1 mM). A reação foi incubada a 22 °C durante 4 horas. As alíquotas foram rapidamente congeladas em azoto líquido.

EXEMPLO 4

Ensaio de Cinase Akt

Isoformas de Akt ativadas e construtos de deleção do domínio de homologia de plecstrina foram ensaiados utilizando um substrato de péptido biotinilado derivado de GSK. A extensão da fosforilação do péptido foi determinada por ensaio homogêneo de fluorescência resolvida no tempo (HTRF - Homogeneous Time Resolved Fluorescence) usando um anticorpo monoclonal acoplado a quelato de lantanídeos (Lance) específico para o fosfopéptido em combinação com um fluoróforo de aloficocianina ligada a estreptavidina (SA-APC) que se ligará à porção de biotina no péptido. Quando Lance e APC estão em proximidade (isto é, ligados à mesma molécula de fosfopéptido), uma transferência de energia não-radiativa tem lugar a partir de Lance para a APC, seguido por emissão de luz a partir de APC em 665 nm.

Materiais requeridos para o ensaio:

- A. Isozima de Akt ativada ou construto eliminado do domínio de homologia de plecstrina.
- B. Substrato de peptídeo Akt: GSK3 α (S21) Peptide #3928 biotin-GGRARTSSFAEPG (SEQ.ID.NO.: 15), Macromolecular Resources.

- C. Anticorpo monoclonal anti-phospho GSK3 α rotulado Lance (Cell Signaling Technology, clone # 27).
- D. SA-APC (Prozyme n° catálogo PJ25S lote # 896067).
- E. Microfluor[®]B U Bottom Microtiter Plates (Dyner Technologies, n° catálogo 7205).
- F. Discovery[®] HTRF Microplate Analyzer, Packard Instrument Company.
- G. Coquetel Inibidor de Proteinase 100 X (PIC): benzamidina 1 mg/mL, pepstatina 0,5 mg/mL, leupeptina 0,5 mg/mL, aprotinina 0,5 mg/mL.
- H. Tampão de Ensaio 10X: HEPES 500 mM, pH 7,5, PEG 1%, EDTA mM, EGTA 1 mM, BSA 1%, fosfato de θ -glicerol 20 mM.
- I. Tampão de extinção: HEPES 50 mM pH 7,3, EDTA 16,6 mM, BSA 0,1%, Triton X-100 0,1%, anticorpo monoclonal marcado Lance 0,17 nM clone # 27, 0,0067 mg/mL SA-APC.
- J. Solução de trabalho ATP/MgCl₂: Tampão de ensaio 1X, DTT 1 mM, 1X PIC, KCl 125 mM, glicerol 5%, MgCl₂ 25 mM, 375 TM ATP.
- K. Solução de trabalho de enzima: Tampão de ensaio 1X, DTT 1 mM, PIC 1X, glicerol 5%, Akt ativa. As concentrações finais de enzima foram selecionadas de modo que o ensaio estava numa gama de resposta linear.
- L. Solução de trabalho de Péptido: Tampão de ensaio 1X, DTT 1 mM, PIC 1X, glicerol 5%, péptido biotinilado 2 TM GSK3 # 3928.

A reação é montada pela adição de 16 TL da solução de trabalho ATP/MgCl₂ às cavidades apropriadas de

uma placa de microtitulação de 96 cavidades. Inibidor ou veículo (1,0 Tl) é adicionado seguido por 10 Tl da solução de trabalho de péptido. A reação é iniciada pela adição de 13 Tl da solução de trabalho da enzima e mistura-se. A reação é deixada prosseguir durante 50 min e depois parada pela adição de tampão de extinção de HTRF 60 TI. As reações paradas foram incubadas à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos e em seguida lidas num instrumento Discovery.

**Procedimento para Ensaio de Placa "flash" de
Estreptavidina:**

Passo 1:

Uma solução de 1 µL do composto de teste em DMSO a 100% foi adicionado a 20 µL de solução de substrato 2X (Péptido GSK3 20 µM, ATP 300 µM, MgCl₂ 20 mM, [³³P]ATP 20 µCi/mL, Tampão de Ensaio 1X, glicerol 5%, DTT 1 mM, PIC 1X, BSA 0,1% e KCl 100 mM). As reações de fosforilação foram iniciadas por adição de 19 µL de solução de Enzima 2X (Akt activa 6,4 nM/PKB, Tampão de Ensaio 1X, glicerol 5%, DTT 1 mM, PIC 1X e BSA 0,1%). As reações foram em seguida incubadas à temperatura ambiente durante 45 minutos.

Passo 2:

A reação foi parada pela adição de 170µL de EDTA 125 mM. 200 µL de reação parada foram transferidos para uma Streptavidin "flash"plate[®] PLUS (NEN Life Sciences, n° catálogo SMP103). A placa foi incubada durante ≥10 minutos

à temperatura ambiente num agitador de placas. O conteúdo de cada cavidade foi aspirado e as cavidades lavadas duas vezes com 200 µL de TBS por cavidade. AS cavidades foram em seguida lavadas três vezes durante 5 minutos com 200 µL de TBS por cavidade com as placas incubadas à temperatura ambiente num agitador de plataforma durante os passos de lavagem.

As placas foram cobertas com fita de selagem e contadas usando o Packard TopCount com as configurações apropriadas para a contagem de [³³P] em "flash"plates.

Procedimento para Ensaio de Placa de Filtro de Estreptavidina

Passo 1:

As reações enzimáticas conforme descritas no Passo 1 do Ensaio de Placa "flash" de Estreptavidina Estreptavidina acima foram realizadas.

Passo 2:

A reação foi parada pela adição de 20 µL de hidrocloreto de guanidina 7,5 M. 50 µL da reação parada foram transferidos para a placa de filtro de estreptavidina (SAM²™ Biotin Capture Plate, Promega, n° catálogo V7542) e a reação foi incubada no filtro durante 1-2 minutos antes da aplicação de vácuo.

A placa foi em seguida lavada utilizando um vácuo

múltiplo como se segue: 1) 4x200 µL/cavidade de NaCl 2 M; 2) a 6x200 µL/cavidade de NaCl 2 M com H₃PO₄ 1%; 3) 2x200 µL/cavidade de diH₂O; e 4) 2x100 µL/cavidade de etanol 95%. As membranas foram em seguida deixadas secar ao ar completamente antes da adição de cintilante.

O fundo da placa foi selado com fita de suporte branca e foram adicionados 30 µL/cavidade de Microscint 20 (Packard Instruments, n° catálogo 6013621). O topo da placa foi selado com fita adesiva transparente, e em seguida a placa foi contada usando o Packard TopCount com as configurações apropriadas para [³³P] com líquido cintilante.

Procedimento para Ensaio de Placa de Filtro de Fosfocelulose:

Passo 1:

As reações enzimáticas foram realizadas conforme descrito no Passo 1 do Ensaio de Placa "flash" de Estreptavidina Estreptavidina (acima) usando KKGGRARTSSFAEPG (SEQ.ID.NO.: 16) como substrato em vez de biotina-GGRARTSSFAEPG.

Passo 2:

A reação foi parada pela adição de 20 µL de H₃PO₄ 0,75%. 50 µL de reação parada foram transferidos para a placa de filtro (UNIFILTER™, Whatman P81 Strong Cation Exchanger, placas de 96 cavidades de polistireno branco, Polyfiltronics, n° catálogo 7700-3312) e a reação foi

incubada no filtro durante 1-2 minutos antes da aplicação de vácuo.

A placa foi em seguida lavada utilizando um vácuo múltiplo como se segue: 1) 9x200 µL/cavidade de H₃PO₄ 0,75%; e 2) 2x200 µL/cavidade de diH₂O. O fundo da placa foi selado com fita de suporte branca e em seguida foram adicionados 30 µL/cavidade de Microscint 20. O topo da placa foi selado com fita vedante transparente, e a placa foi contada usando o Packard TopCount com as configurações apropriadas para [³³P] com líquido cintilante.

Ensaio de PKA

Cada ensaio de PKA individual consiste nos seguintes componentes:

- A. Tampão de ensaio 5X PKA (Tris 200 mM pH 7,5, MgCl₂ 100 mM, θ-mercaptoetanol 5 mM, EDTA 0,5 mM)
- B. Stock 50 µM de Kemptide (Sigma) diluído em água
- C. ³³P-ATP preparada por diluição de 1,0 µL de ³³P-ATP [10 mCi/mL] em 200 Tl de um stock 50 µM de ATP não marcado
- D. 10 µL de um stock 70 nM de subunidade catalítica de PKA (catálogo UBI # 14-114) diluídos em BSA 0,5 mg/mL
- E. Solução de trabalho de PKA/Kemptide: volumes iguais de tampão de ensaio 5X PKA, solução de Kemptide e subunidade catalítica de PKA.

A reação é montada numa placa de ensaio de 96 cavidades profundas. O inibidor ou agente de suporte (10 TI) é adicionado a 10 T1 da solução de ^{33}P -ATP. A reação é iniciada pela adição de 30 T1 da solução de trabalho de PKA/Kemptide a cada cavidade. As reações foram misturadas e incubadas à temperatura ambiente durante 20 min. As reações foram paradas pela adição de 50 T1 de EDTA 100 mM e pirofosfato de sódio 100 mM e misturando.

O produto da reação da enzima (Kemptide fosforilado) foi recolhido em placas de filtro de 96 cavidades de fosfocelulose p81 (Millipore). Para preparar a placa, cada cavidade de uma placa de filtro p81 foi cheia com ácido fosfórico 75 mM. As cavidades foram esvaziados através do filtro pela aplicação de um vácuo ao fundo da placa. O ácido fosfórico (75 mM, 170 μL) foi adicionado a cada cavidade. Uma alíquota de 30 μL a partir de cada reação de PKA parada foi adicionada às cavidades correspondentes na placa de filtro contendo o ácido fosfórico. O péptido ficou preso no filtro após a aplicação de um vácuo e os filtros foram lavados cinco vezes com ácido fosfórico 75 mM. Após a lavagem final, os filtros foram deixados secar ao ar. Fluido de cintilação (30 μL) foi adicionado a cada cavidade e os filtros contados num TopCount (Packard).

Ensaio de PKC:

Cada ensaio de PKC é constituído pelos seguintes componentes:

- A. Tampão de coativação 10X PKC: EGTA 2,5 mM, CaCl₂ 4 mM
- B. Tampão de ativação 5X PKC: fosfatidilserina 1,6 mg/mL, diacilglicerol 0,16 mg/mL, Tris 100 mM pH 7,5, MgCl₂ 50 mM, mercaptoetanol 0 5 mM
- C. ³³P-ATP preparado por diluição de ³³P-ATP 1,0 µL [10 mCi/mL] em 100 µL de um stock 100 mM de ATP não marcado
- D. Proteína básica de mielina (350 µg/mL, UBI), diluída em água
- E. PKC (50 ng/mL, catálogo UBI # 14-115) diluído em BSA 0,5 mg/mL
- F. Solução de trabalho de PKC/proteína básica de mielina: Preparada pela mistura de 5 volumes de cada tampão de coativação de PKC e proteína básica da mielina, com 10 volumes de cada tampão de ativação de PKC e PKC.

Os ensaios foram montadas em placas de ensaio de 96 cavidades profundas. O inibidor ou agente de suporte (10 T1) foi adicionado a 5,0 µL de ³³P-ATP. As reações foram iniciadas com a adição da solução de trabalho de PKC/proteína básica de mielina e misturando. As reações foram incubadas a 30 °C durante 20 min. As reações foram paradas por adição de 50 T1 de EDTA 100 mM e pirofosfato de sódio 100 mM e misturando. A proteína básica de mielina fosforilada foi recolhido sobre membranas de PVDF em placas de filtro de 96 cavidades e quantificadas por contagem de cintilações.

Os compostos da presente invenção descritos nos Esquemas e Tabelas foram testados no ensaio descrito acima e foram encontrados a ter $CI_{50} \leq 50 \mu\text{M}$ contra uma ou mais das Akt1, Akt2 e Akt3.

EXEMPLO 5

Ensaio Baseado em Células para Determinar a Inibição de Akt/PKB

Células (por exemplo LNCaP ou uma linhagem de células tumorais PTEN^(-/-) com Akt ativada/PKB) foram semeadas em placas em pratos 100 mM. Quando as células foram aproximadamente 70 a 80% confluentes, as células foram realimentadas com 5 mL de meio fresco e o composto de teste adicionado em solução. Os controlos incluíram células não tratadas, células tratadas com veículo e células tratadas com quer LY294002 (Sigma) quer vortmanina (Sigma) a 20 μM ou 200 nM, respetivamente. As células foram incubadas durante 2, 4 ou 6 h, e os meios removidos, as células foram lavadas com PBS, raspadas e transferidas para um tubo de centrífuga. Elas foram peletizadas e lavadas novamente com PBS. Finalmente, o pélete celular foi ressuspensão em tampão de lise (Tris 20 mM pH 8, NaCl 140 mM, EDTA 2 mM, Triton 1%, pirofosfato de Na 1 mM, θ -glicerol fosfato 10 mM, NaF 10 mM, NaVO₄ 0,5 mM, Microcystine 1 μM e Coquetel Inibidor de Proteinase 1x), colocado em gelo durante 15 minutos e agitado suavemente em turbilhão para lisar as células. O lisado foi centrifugado numa ultracentrífuga de mesa Beckman a 100 000 x g a 4 °C

durante 20 min. A proteína sobrenadante foi quantificada através de um protocolo padrão de Bradford (BioRad) e armazenada a -70 °C até ser necessário.

Proteínas foram imunoprecipitados (IP) a partir de lisados clarificados como segue: Para Akt1/PKB1, os lisados são misturados com Santa Cruz sc-7126 (D-17) em NETN (NaCl 100 mM, Tris 20 mM pH 8,0, EDTA 1 mM, NP-40 0,5%) e Proteína A/G agarose (Santa Cruz sc-2003) foi adicionada. Para Akt2/PKB θ , os lisados foram misturados em NETN com anti-Akt2 agarose (Upstate Biotechnology # 16-174) e para Akt3/PKBK, os lisados foram misturados em NETN com anti-Akt3 agarose (Upstate Biotechnology # 16-175). As IPs foram incubadas durante a noite a 4 °C, lavadas e separadas por SDS-PAGE.

Western blots foram usados para analisar o total de Akt, pThr308 Akt1, pSer473 Akt1, e os sítios de fosforilação correspondentes em Akt2 e Akt3, e os alvos a jusante de Akt usando anticorpos específicos (Cell Signaling Technology): Anti-Akt total (cat. n° 9272), Anti-Phospho Akt Serine 473 (cat. n° 9271) e Anti-Phospho Akt Threonine 308 (cat. n° 9275). Após incubação com o anticorpo primário apropriado diluído em PBS + leite seco magro 0,5% (NFDM) a 4 °C durante a noite, as manchas foram lavadas, incubadas com anticorpo secundário marcado com peroxidase de rábano (HRP) em PBS + NFDM 0,5% durante 1 hora à temperatura ambiente. As proteínas foram detetadas com reagentes ECL (Amersham/Pharmacia Biotech RPN2134).

EXEMPLO 6**Ativação da Akt Estimulada por Heregulina**

Células MCF-7 (uma linhagem de cancro de mama humano que é PTEN^{+/+}) foram colocadas em placas a 1×10^6 células por placa 100 mM. Quando as células ficaram 70-80% confluentes, foram realimentadas com 5 mL de meio livre de soro e incubadas durante a noite. Na manhã seguinte, o composto foi adicionado e as células foram incubadas durante 1-2 h, tempo após o qual foi adicionado heregulina (para induzir a ativação de Akt) durante 30 minutos e as células foram analisadas conforme descrito acima.

EXEMPLO 7**Inibição do Crescimento de Tumor**

A eficácia *in vivo* de um inibidor do crescimento de células de cancro pode ser confirmada por diversos protocolos bem conhecidos na técnica.

Linhas celulares de tumores humanos que apresentam uma desregulação da via PI3K (tais como LNCaP, PC3, C33a, OVCAR-3, MDA-MB-468, A2780 ou semelhantes) são injetadas subcutaneamente, no flanco esquerdo de ratinhos nus fêmeas de 6-10 semanas de idade (também são usados ratinhos machos [10-14 semanas de idade] para xenoenxertos tumorais da próstata [LNCaP e PC3]) (Harlan) no dia 0. Os ratinhos são distribuídos aleatoriamente a um grupo de tratamento com veículo, composto ou combinação. A

administração subcutânea diária começa no dia 1 e continua durante a duração do experimento. Alternativamente, o composto de teste inibidor pode ser administrado por uma bomba de infusão contínua. O composto, combinação de composto ou agente de suporte é entregue num volume total de 0,2 mL. Os tumores são excisados e pesados quando todos os animais tratados com veículo exibiram lesões de 0,5-1,0 cm de diâmetro, tipicamente de 4 a 5,5 semanas após as células serem injetadas. Calcula-se o peso médio dos tumores em cada grupo de tratamento para cada linha celular.

EXEMPLO 8

Ensaio Multiplex de Mancha

Este processo descreve um imunoenensaio em sanduíche usadas para detetar múltiplas proteínas fosforiladas no mesmo cavidade de uma placa de formato de 96 cavidades. Os lisados celulares são incubados em placas de 96 cavidades nas quais diferentes anticorpos de captura são colocados em manchas espacialmente distintas na mesma cavidade. Anticorpos policlonais de coelho de fosforilação específica são adicionados e o complexo é detetado por um anticorpo anticoelho marcado com uma bandeira electro-quimioluminescente.

Placas de LNCaP de 96 Cavidades +/- Compostos:

Girar em Beckman J6 1200 rpm 10 min, aspirar o meio. Adicionar 50 µL/cavidade: TBS (Pierce #28376-Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM) + Triton X-100 1% + Proteinase e

Inibidores de Fosfatase. Envolver em manto/filme de plástico, colocar no congelador a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ até congelar completamente. Bloco de placas Multiplex (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) com Bloqueador A 3% em tampão de lavagem Tris 1X, 150 μL /cavidade. Cobrir com o vedante de placa, incubar no agitador Micromix RT por 2 h (no mínimo). Lavar com 1X RCM 51 (TTBS). Descongelar as placas de lisado celular em gelo, adicionar 40 μL de lisado/cavidade em placas bloqueadas. Cobrir com o vedante de placa, incubar no agitador Micromix $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ O/N. Lavar com 1X RCM 51. Diluir os anticorpos secundários em bloqueador A 1% em tampão de lavagem 1X Tris: antiphospho-AKT (T308), antifosfo-tuberina (T1462), isoladamente ou em combinação. Adicionar 25 μL /cavidade, cobrir com vedante de placa, incubar no agitador Micromix à temperatura ambiente 3 h. Lavar com 1X RCM 51. Diluir Ru-GAR em Bloqueador A 1% em tampão de lavagem 1X Tris. Adicionar 25 μL /cavidade, cobrir com vedante de placa, incubar no agitador Micromix à temperatura ambiente durante 1h. Lavar com 1X RCM 51. Diluir 4X Read Buffer T a 1X com água, adicionar 200 μL de Read Buffer diluído/cavidade.

Ler no Sector 6000 Imager.

Inibidores de Proteinase e Fosfatase:

Microcystin-LR, Calbiochem # 475815 até concentração final de 1 μM (stock = 500 μM)

Calbiochem # 524624, 100X Set I

Calbiochem # 524625, 100X Set II

Calbiochem # 539134, 100X Set III

Antifosfo-AKT (T308) :

Cell Signaling Technologies # 9275

Antifosfo-Tuberina (T1462) :

Afinidade Covance purificada (Coelhos MS 2731/2732)

Ru-GAR = Cabra anti-Coelho Rutenilado

Tampão de lavagem 10X Tris, Bloqueador A e 4X Read Buffer T

10X RCM 51 (10X TTBS, RCM 51)

1X = Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 140 mM, Tween-20 0,1%

EXEMPLO 9**Ensaio À Base de Células (*in vivo*)**

Este procedimento descreve um ensaio de atividade à base de células (*in vivo*) para a serina/treonina-cinase Akt. Akt endógena ativada é capaz de fosforilar um péptido substrato de Akt específico (GSK3 β) que é biotinizado. A detecção é realizada por ensaio homogêneo de fluorescência resolvida no tempo (HTRF) usando um anticorpo acoplado a criptato de európio [Eu(K)] específico para o fluoróforo XL665 ligado a fosfopéptido e estreptavidina que se irá ligar à porção de biotina no péptido. Quando o [Eu(K)] e XL665 estão em proximidade (isto é ligados à mesma molécula de fosfopéptido) a transferência de energia não radiativa ocorre a partir do Eu(K) para o XL665, seguido por emissão de luz a partir de XL665 em 665 nm.

O ensaio pode ser usado para detetar inibidores

de todas as três isozimas Akt (Akt1, Akt2 e Akt3) de múltiplas espécies diferentes, se os anticorpos específicos para cada uma existir.

MATERIAIS E REAGENTES

- A. Placas de 96 cavidades de Fundo Plano de Microtitulação de Cultura Celular, Corning Costar, n^a Catálogo 3598.
- B. Placas de 96 cavidades revestidas de Proteína A Reacti-Bind, Pierce, n^o Catálogo 15130.
- C. Placas de 96 cavidades revestidas de proteína G Reacti-Bind, Pierce, n^o Catálogo 15131.
- D. (Agitador) Shaker Micromix 5.
- E. Placas de microtitulação de Fundo em U Microfluor[®]B, Dynex Technologies, n^o catálogo 7205.
- F. Lavador de placas de 96 cavidades, Bio-Tek Instruments, n^o Catálogo EL 404.
- G. Analisador de Microplaca Discovery[®] HTRF, Packard Instrument Company.

SOLUÇÕES TAMPÃO

- A. Tampão de Lise Celular IP Cinase: 1X TBS; Tween 20 0,2%; Coquetel III Inibidor da Proteinase 1X (Stock é 100X, Calbiochem, 539134); Coquetel I Inibidor de Fosfatase 1X (Stock é 100X, Calbiochem, 524624) e Coquetel II Inibidor de Fosfatase 1X (Stock é 100X, Calbiochem, 524625).
- B. Tampão de Ensaio 10X: Hepes 500 mM pH 7,5, PEG 1%, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM e β -glicerofosfato 20 mM.

- C. Tampão de Ensaio de IP Cinase: Tampão de Ensaio 1X; KCl 50 mM; ATP 150 μ M; MgCl₂ 10 mM; Glicerol 5%; DTT 1 mM; 1 Comprimido de Coquetel Inibidor de Proteinase por 50 mL de Tampão de Ensaio; e BSA 0,1%.
- D. Solução de Substrato GSK3 β : Tampão de Ensaio de IP Cinase; e péptido GSK3 β Biotinilado 500 nM.
- E. Tampão de Lance: Hepes 50 mM pH 7,5; BSA 0,1%; e Triton X-100 0,1%.
- F. Tampão de Paragem Lance: Tampão de Lance; e EDTA 33,3 mM.
- G. Tampão de deteção de Lance: Tampão de Lance; SA-APC 13,3 μ g/mL; e EuK Ab α -phospho (Ser-21) GSK3B 0,665 nM.

Ensaio de Cinase Akt de Imunoprecipitação MultiPassos

Dia 1

- A. Passo de Semear células C33a: Placa 60 000 células C33a/cavidade em placa de microtitulação de 96 cavidades.
- B. Incubar células durante a noite a 37 °C.

Dia 2

- D. Passo de adição de Composto: Adicionar compostos em meio fresco (alfa-MEM/FBS 10%, temperatura ambiente) à placa de 96 cavidades de cima e incubar durante 5 h em incubador de cultura de tecido.
- E. Passo de Lise Celular: Aspirar os meios e adicionar 100 μ L de Tampão de Lise Celular IP Cinase.
- F. Congelar a placa de microtitulação de 96 cavidades a -70 °C (NOTA: Este passo pode ser feito durante o mínimo de 1 hora ou durante a noite.)

Dia 3

G. Passo de placa de 96 cavidades de Proteína A/G de Cabra: Adicionar a concentração apropriada de anticorpo α -Akt (Akt1, Akt2, ou Akt3) em 100 μ L de PBS às seguintes cavidades:

α -Akt 1 (20 ng/cavidade/100 μ L) B2 >>>>> B 10 / linhas B - G / placa de Akt1
 α -Akt 2 (50 ng/cavidade/100 μ L) B2 >>>>> B 10 / linhas B - G / placa de Akt2
Coelho-IgG (150 ng/cavidade/100 μ L): B11-G11 em todas as placas (Akt1 e Akt2)

H. Incubar no compartimento frio (+4°C) durante 4 horas no Micromix 5 (Forma 20; Atitude 2) (NOTA: A atitude depende de qual máquina Micromix 5).

I. Retirar por aspiração a solução de anticorpo α -Akt e adicionar 100 μ L de PBS a cada cavidade.

J. Passo de imunoprecipitação de Akt: Aos 100 μ L de PBS do Passo (I) adicionar 5 μ L de lisado de células congeladas a placas de Akt1 e 10 μ L de lisado de células congeladas a placas de Akt2. NOTA: Congelar o lisado de células sobre gelo. Misturar o lisado congelado por pipetagem acima e abaixo 10X antes da transferência para placas de anticorpo. Manter as placas de lisado celular sobre gelo. Após a transferência do lisado celular para as placas de anticorpo, recongelar as placas de lisado celular a -70 °C.

K. Incubar no compartimento frio (+4°C) durante a noite no agitador Micromix 5 (forma 20, atitude 3).

Dia 4

- L. Passo de Lavagem da Placa de Imunoprecipitação: Lavar as placas de 96 cavidades 1X com TTBS (RCM 51, 1X = 2 ciclos) usando o Lavador de Placa de 96 Cavidades. Encher as cavidades com TTBS e incubar durante 10 minutos. Lavar as placas de 96 cavidades 2X com TTBS. (NOTA: Aprontar o lavador de placa antes do uso: 1. Verificar os reservatórios de tampão, certificando que eles estão cheios e 2. esvaziar os contentores de resíduos.
- M. Passo de Lavagem de Placa Manual: Adicionar 180 µL de Tampão de Ensaio de IP Cinase.
- N. Iniciar a Reação de Enzima Akt: Aspirar o sobrenadante. Adicionar 60 µL de Solução de Substrato GSK3β.
- O. Incubar durante 2,5 horas no agitador Micromix 5 @ RT. NOTA: O tempo de incubação deverá ser ajustado de maneira a que a razão Coluna 10/Coluna 11 não é >10.
- P. Combinar 30 µL de Tampão de Detecção de Lance com 30 µL de Tampão de Paragem de Lance (total de 60 µL/cavidade) e adicionar a placas pretas de 96 cavidades de fundo em U Microfluor.
- Q. Parar a Reação de Enzima Akt: Transferir 40 µL de Mistura de Reação de Enzima Akt da placa de 96 cavidades de Proteína A/G do Passo (O) para as placas pretas de 96 cavidades de fundo em U Microfluor do Passo (P).
- U. Incubar à temperatura ambiente durante 1-2 h no

agitador Micromix 5 (forma 20, atitude 3), em seguida ler com o Analisador de Microplaca HTRF Discovery usando o programa Akt.

Tampão de Lise Celular de IP Cinase

100 µL por cavidade

	8 mL (1 Placa)	45 mL (6 Placas)
1X TBS	7744 µL	NA
Tween 20	20 µL	NA
1X Coquetel III Inibidor de Proteinase	80 µL	NA
1X Coquetel I Inibidor de Fosfatase	80 µL	450 µL
1X Coquetel II Inibidor de Fosfatase	80 µL	450 µL
Microcistina LR (500X)	90 µL	450 µL

Tampão de Ensaio de IP Cinase

100 µL por cavidade

	8 mL (1 Placa)	50 mL (3 Placas)
10X Tampão de Ensaio	800 µL	5 mL
KCl 1 M	400 µL	2,5 mL
ATP 250 mM	4,8 µL	30 µL
MgCl ₂ 1 M	80 µL	500 µL
Glicerol	400 µL	2,5 mL
DTT 1 M	8 µL	50 µL
Coquetel Inibidor de Proteinase	1 comprimido/50 mL	1
BSA 10%	80 µL	500 µL
di dH ₂ O	6227,2 µL	38,9 mL

Solução de Substrato GSK3 β 60 μ L por cavidade

	5 mL (1 Placa)		7 mL
Tampão de Ensaio de IP Cinase	5 mL		-
Péptido GSK31 β 1 mM	2,5 μ L		3,5 μ L

Tampão de Paragem de Lance30 μ L por cavidade

	3 mL (1 Placa)	5 mL	5 mL
1X Tampão de Lance	2800,2 μ L		
EDTA 0,5 M	199,8 μ L		

Tampão de Deteção de Lance30 μ L por cavidade

	3 mL (1 Placa)		5 mL
SA-APC (1 mg/mL em ddH ₂ O, diluir 1/75,2 em Tampão de Lance)	40 μ L		66,7 μ L
EuK Ab α -phospho (Ser 21)GSK3 β (680 nM, diluir 1/1133 em Tampão de Lance)	2,7 μ L		4,5 μ L

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Merck & Co., Inc.
 Armstrong, Donna
 Kelly III, Michael J.
 Layton, Mark
 Liang, Jun
 Li, Yiwei
 Hu, Essa H.
 Rodzinak, Kevin
 Rossi, Mike
 Sanderson, Phil
 Wang, Jiabing

<120> INHIBITORS OF AKT ACTIVITY

<130> MS0063Y

<160> 16

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 1

ctgcggccgc 10

<210> 2

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 2

gtacgcgcc gcag 14

<210> 3

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 3

cgcgaattca gatctaccat gagcgacgtg gctattgtg 39

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 4

cgctctagag gatcctcagg ccgtgctgct ggc 33

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 5

gtacgatgct gaacgatatc ttcg 24

<210> 6

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 6

gaatacatgc cgatggaaag cgacggggct gaagagatgg aggtg 45

<210> 7

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 7

cccctccatc tcttcagccc cgctgctttc catcggcatg tattc 45

<210> 8

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 8

gaattcagat ctaccatgag cgatggtacc attgtg 36

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 9

tctagatctt attctogtcc acttgacagag 30

<210> 10

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

PE1898903

- 276 -

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 10

ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaagc gatgttacca ttgtgaag 48

<210> 11

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 11

aagcttagat ctaccatgaa tgaggtgtct gtc 33

<210> 12

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 12

gaattcggat cctcactcgc ggatgctggc 30

<210> 13

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic DNA Sequence

<400> 13

ggtaccatgg aatacatgcc gatggaaaat gaggtgtctg tcatcaaag 49

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic Amino Acid Sequence

<400> 14

Glu Tyr Met Pro Met Glu
1 5

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

PE1898903

- 277 -

<220>

<223> Completely Synthetic amino Acid Sequence

<400> 15

Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Completely Synthetic amino Acid Sequence

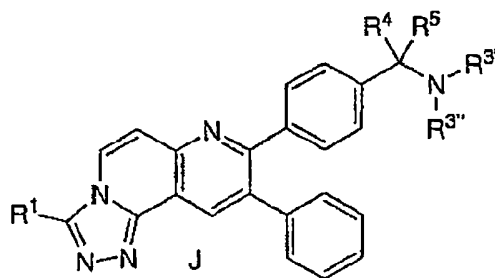
<400> 16

Lys Lys Gly Gly Arg Ala Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Pro Gly
1 5 10 15

Lisboa, 19 de junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula J:



em que:

a é 0 ou 1; b é 0 ou 1; m é 0, 1 ou 2;

R^1 é selecionado de entre: CF^3 , H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alcenilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -alcinilo C_2-C_{10} , CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo C_1-C_{10} e $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo facultativamente substituídos com um a seis substituintes selecionados de entre R^6 ;

$R^{3'}$ e $R^{3''}$ são independentemente selecionados de entre: CF^3 , H, oxo, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -alcenilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -alcinilo C_2-C_{10} , CO_2H , halo, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $(C=O)_aNR^7R^8$, CN, $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo C_1-C_{10} , (C_1-C_6) alquil-heterociclilo e $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo e heterociclilo facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R^6 ; ou

$R^{3'}$ e $R^{3''}$ podem ser tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados para formarem um grupo piperidino ou pirrolidino que pode ser facultativamente substituído com um até cinco substituintes selecionados de entre R^6 ;

R^4 e R^5 são independentemente: H, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_2-C_6 , alcinilo C_2-C_6 , em que o referido alquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre: OH e halo; e em que R^4 e R^5 podem ser tomados em conjunto para formar um cicloalquilo C_3-C_7 , em que o referido cicloalquilo é facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre R^6 ;

R^6 é: CF^3 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ arilo, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, CO_2H , halo, CN, OH, O_b -perfluoroalquilo C_1-C_6 , $O_a(C=O)_bNR^7R^8$, oxo, CHO, $(N=O)R^7R^8$, $S(O)_mNR^7R^8$, SH, $S(O)_m$ -alquilo C_1-C_{10} ou $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , sendo os referidos alquilo, arilo, alcenilo, alcinilo, heterociclilo e cicloalquilo facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R^{6a} ;

R^{6a} é selecionado de entre: CF^3 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , O_a -perfluoroalquilo C_1-C_3 , alquilenos $C_0-C_6-S(O)_mR^a$, SH, oxo, OH, halo, CN, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilenos C_0-C_6 -arilo, alquilenos C_0-C_6 -heterociclilo, alquilenos $C_0-C_6-N(R^b)_2$, $(C=O)_aNR^b_2$, $C(O)R^a$, alquilenos $C_0-C_6-CO_2R^a$, $C(O)H$, e alquilenos $C_0-C_6-CO_2H$, sendo os referidos alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo e heterociclilo facultativamente substituídos com até três substituintes selecionados de entre R^b , OH, alcoxi C_1-C_6 , halogéneo, CO_2H , CN, $O_a(C=O)_b$ -alquilo C_1-C_6 , oxo e $N(R^b)_2$;

R^7 e R^8 são independentemente selecionados de entre: CF_3 , H, $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_{10} , $(C=O)_aO_b$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $(C=O)_aO_b$ -arilo, $(C=O)_aO_b$ -heterociclilo, alcenilo C_2-C_{10} , alcinilo C_2-C_{10} , SH, SO_2R^a , e $(C=O)_aNR^b_2$, sendo os referidos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, alcenilo e alcinilo facultativamente substituídos com um até cinco substituintes selecionados de entre R^{6a} , ou R^7 e R^8 podem ser tomados em conjunto com o azoto ao qual eles estão ligados para formarem um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 3-7 membros em cada anel e contendo facultativamente, em adição ao azoto, um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de entre N, O e S, sendo o referido heterociclo monocíclico ou bicíclico facultativamente substituído com um a seis substituintes selecionados de entre R^{6a} ;

R^a é alquilo C_1-C_6 , NR^b_2 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo ou heterociclilo; e

R^b é independentemente: H, alquilo C_1-C_6 , NH_2 , arilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $(C=O)_aO_b$ -alquilo C_1-C_6 ou $S(O)_mR^a$;

arilo é um anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático;

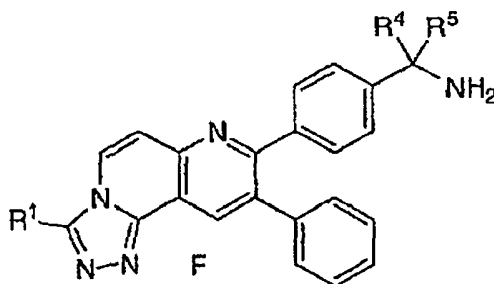
heterociclilo é um heterociclo aromático ou não aromático de 3 a 10 membros contendo desde 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir do grupo constituído por O, N e S, e inclui grupos bicíclicos;

ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacologicamente aceitável.

2. Um composto da reivindicação 1, em que R^1 é selecionado de entre: H, oxo, NH_2 , OH, SH, O_a -alquilo C_1-C_6 , estando o referido alquilo facultativamente substituído com R^{6a} ,

ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável.

3. Um composto da reivindicação 1 com a Fórmula F:



em que:

R^4 e R^5 são independentemente: H e alquilo C_1-C_6 , em que o referido alquilo está facultativamente substituído com até três substituintes selecionados de entre: OH e halo; e em que R^4 e R^5 podem estar juntos para formarem um cicloalquilo C_3-C_7 ; e

R^1 é selecionado de entre: H, oxo, NH_2 , OH, SH, O_a -alquilo C_1-C_6 , estando o referido alquilo facultativamente substituído com R^{6a} ,

ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável.

4. Um composto que é selecionado entre:

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-

-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-amina;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-
-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-ol;

9-fenil-8-(4-{[4-(4-piridin-2-il-1H-imidazol-1-
-il)piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazol[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-amina;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-
-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-tiol;

3-metil-9-fenil-8-(4-({[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-
-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-triazol-3-
-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridina;

3-(clorometil)-9-fenil-8-(4-({[4-(4-piridin-2-il-1H-
-imidazol-1-il)piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

3-[(4-metilpiperidin-1-il)metil]-9-fenil-8-(4-({[4-(5-
-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-
fenil) [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

2-({[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-1H-1,2,4-
-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metil}amino)etanol);

8-(4-aminometil-fenil)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-3-ol;

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-
-il)fenil]metanamina;

4-(3-metil-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]-naftiridin-8-il)-benzilamina;

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-amina;

1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

9-fenil-8-{4-[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-[1,6]naftiridina;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridina;

3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,6]naftiridina;

carbamato de *terc*-butil[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metilo;

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(1H-benzimidazol-5-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]-metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina;

9-fenil-3-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}-fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

5-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]piridin-2-amina;

4-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;

3-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;

2-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-3-il]fenol;

1-{4-[3-(5-oxo-4,5-di-hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida;

1-[4-(3-imidazo[1,2-a]piridin-2-il-9-fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]piperidina-4-carboxamida;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirimidin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridina;

N-[2-(4-metil-1H-imidazol-2-il)etil]-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}amina;

N¹-(2-hidroxifenil)-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-beta-alaninamida;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida;

5-[(4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)amino)metil]piridin-2-ol;

N¹,N¹,2,2-tetrametil-N³-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-propano-1,3-diamina;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il]benzil)-propan-1-amina;

2-fluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina;

2,2-difluoro-3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina;

2,3-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propan-1-amina;

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina;

4-hidroxi-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-f]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]ciclo-hexanamina;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-

-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-propan-1-amina;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]propan-1-amina;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]propan-1-amina;

3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(4-[9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]1,6-naftiridin-8-il]-benzil}propan-1-amina;

{[8-(4-{[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]metil}-fenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]-metil}carbamato de *terc*-butilo;

N-{4-[3-(amoniometil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzil}-3-hidroxi-2,2-dimetil-propan-1-amina;

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-pirazin-2-il-4H-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;

N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N¹-(2-hidroxifenil)-beta-alaninamida;

{8-[4-(ciclo-hexilamino)metil]fenil}-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il]metanol;

N³-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-N¹-(4-hidroxifenil)-beta-alaninamida;

[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-3-il-4H-1,2,4-triazol-3-

-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-3-il]metanol;

1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]benzil}-piperidina-4-carboxamida;

{8-[4-(1-aminociclopropil)-fenil]-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol;

1-[4-(9-fenil-3-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-[4-(3,9-difenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[3-(4-fluorofenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}benzotrilo;

4-(9-fenil-3-pirimidin-4-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzilamina;

1-{4-[3-(1-oxidopiridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}piridina-2-ol;

1-[4-(9-fenil-3-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzilamina;

1-[4-(9-fenil-3-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-[4-(9-fenil-3-pirazin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-1,2,4-triazol-3-il) [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina;

1-{4-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,5-tiadiazol-3-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1,2,3-tiadiazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanamina;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metanol;

1-{4-[9-fenil-3-(2,2,2-trifluoroetil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-tetrazol-1-ilmetil) [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridina-3-carboxamida;

1-{4-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-(4-{3-[(metilsulfonyl)metil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}acetoneitrilo;

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)acetamida;

4-[3-(2-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-[4-(3-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1,2-benzisoxazol-
-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina;

1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[3-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1-benzotien-3-
-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina;

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[*c*]-pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil}metanamina;

1-(4-{9-fenil-3-[(2*S*)-pirrolidin-2-il][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina;

4-[3-(1-aminoetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

1-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-[4-(3-ciclopropil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[3-(1H-indol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

1-{4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(3-metil-2H-3lambda⁵-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-metanamina;

4-[3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-2-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[3-(5-ciclopropil-4H-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-3-il)-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[9-fenil-3-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

1-{4-[9-fenil-3-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina;

1-[4-(9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-{4-[3-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-
metanamina;

4-[9-fenil-3-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

1-{4-[9-fenil-3-(4,5,6,7-tetra-hidro-2-benzotien-1-
-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-
metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-*a*]-
piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-
fenil}metanamina;

2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}propan-2-amina;

1-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etano-1,2-diol;

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}imidazolidin-2-ona;

(2R)-2-amino-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}etanol;

(2R)-2-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2-(metilamino)etanol;

1-{4-[3-(5-etilisoxazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

5-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-2,4-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-4,5-di-hidropiridazin-3(2H)-ona;

6-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-4,5-di-hidropiridazin-3(2H)-ona

N-(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)acetamida;

1-{4-[3-(4-fenoxifenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(1H-benzimidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

(4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}fenil)metanol;

4-[3-(4-ciclo-hexilfenil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*t*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

4-{8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}-1,3-di-hidro-2H-imidazol-2-ona;

1-{4-[3-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-9-fenil[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[9-fenil-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)[1,2,4]-triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

1-{4-[3-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[3-(1-butil-1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-[4-(3-imidazol[1,2-*a*]pirimidin-2-il-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

5-({[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]amino}metil)piridin-2-ol;

1-(6-metoxipiridin-3-il)-N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]metanamina;

N-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-N-[4-(3-metil-9-
-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-
amina;

1-[4-(3-etil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

1-[4-(9-fenil-3-propil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanamina;

N-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-
-il)benzil]acetamida;

4-({[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-
-8-il)benzil]amino}metil)fenol;

1-[9-fenil-8-(4-{[4-(5-piridin-2-il-4H-1,2,4-triazol-
-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-3-il]metanamina;

9-fenil-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-8-(4-{[4-(4H-1,2,4-
-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

1-{4-[3-(1H-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(3H-1lambda⁴,3-tiazol-5-il) [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1H-pirazol-3-il)-2H-4lambda⁵-[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(1,3-tiazol-4-il) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

4-[9-fenil-3-(pirrolidin-1-ilmetil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]-benzilamina;

1-{4-[3-(azetidin-1-ilmetil)-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

1-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)piperidina-4-carboxamida;

1-{4-[3-(morfolin-4-ilmetil)-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanamina;

2-[({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)amino]etanol;

1-(4-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-9-fenil [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il}fenil)metanamina;

4-[9-fenil-3-(piperazin-1-ilmetil) [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]benzilamina;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N-metilamina;

N-({8-[4-(aminometil)fenil]-9-fenil [1,2,4]triazolo-
[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-il}metil)-N,N-dimetilamina;

[4-(3-metil-9-fenil [1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)fenil]metanol;

{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil [1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}metanol;

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-etanol;

9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

3-metil-9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

9-fenil-8-(4-{[4-(4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-piperidin-1-il]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-3-ol;

1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina;

1-{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}-ciclopropanamina;

1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina;

1-{4-[9-fenil-3-(5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopropanamina;

1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-ciclopropanamina;

1-{4-[3-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}ciclopropanamina;

(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

(1*R*)-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

(1*R*)-1-{4-[9-fenil-3-(5-piridin-2-il-1*H*-pirazol-3-il)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamida;

(1*R*)-1-{4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamida;

(1R)-1-{4-[3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil}etanamida;

(1R)-1-[4-(9-fenil-3-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]-etanamina;

(1R)-1-[4-(3-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il-9-fenil-[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

(1R)-1-[4-(9-fenil-3-pirimidin-2-il[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etanamina;

(1R)-1-[4-(9-fenil[[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-1-amina;

2-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina;

2-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-fenil]-propan-2-amina;

3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-4-il-2-furamida;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-2-furamida;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-5-piridin-3-il-1*H*-pirrol-3-carboxamida;

2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo;

4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)morfolina;

2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetanamina;

4-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina;

2,4-di-hidroxi-6-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-pirimidina;

2-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina;

3-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]amino}-2-oxoetil)-piridina;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-pirazin-2-ilacetamida;

3-metil-9-fenil-8-[4-({[(piridin-3-ilamino)carbonil]amino}metil)fenil][1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

2-(2-hidroxi-fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

2-(3-hidroxi-fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

2-(4-hidroxi-fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

2-(3,4-di-hidroxi-fenil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-2-fenilacetamida;

3-metil-9-fenil-8-(4-({[(piridin-3-ilcarbonil)amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

2-hidroxi-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-benzamida;

2-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-propanamida;

4-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino}-4-oxobutanoato de metilo;

2-hidroxi-*N*-(2-{[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]amino}-2-oxoetil)-benzamida;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-2-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-acetamida;

3-metil-9-fenil-8-(4-{[(quinolin-3-il-carbonil)amino]metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-2-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-acetamida;

N-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-2-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)-acetamida;

8-(4-{[(1*H*-benzimidazol-1-il-acetil)amino]metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

8-(4-{[(1*H*-benzimidazol-2-il-acetil)amino]metil}fenil)-3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-acetamida;

2-(1*H*-indazol-1-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)-benzil]-acetamida;

2-(5,6-dimetil-4-oxothieno[2,3-*d*]pirimidin-3-(4*H*)-il)-
-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

3-metil-8-[4-({[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)-
carbonil]amino}metil)fenil]-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridina;

2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]acetamida;

3-ciano-*N*-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-
-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-propanamida;

3-metil-9-fenil-8-(4-{{(3-piridin-3-ilpropanoil)-
amino}metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{{(piridin-
-3-ilacetil)amino}metil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridina;

9-fenil-3-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il-8-(4-
-{{(piridin-3-ilacetil)amino}metil}fenil)[1,2,4]-
triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-[4-(3-metil-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil]-
acetamida;

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-*N*-{4-[3-(1-metil-1*H*-
-imidazol-4-il)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-
-naftiridin-8-il]benzil}-2-(4-oxo-3(4*H*)-il)acetamida;

{2-[4-(3-{{(terc-butoxicarbonil)amino}metil)-9-fenil-
[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)benzil}(3-
-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-oxoetil}carbamato de
terc-butilo;

3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]-
ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

3-metil-9-fenil-8-(4-{1-[(quinolin-3-il-carbonil)-amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

N-{1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]ciclopropil}-2-(4-oxo-3(4*H*)-il)-acetamida;

3-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-9-fenil-8-(4-{1-[(piridin-3-ilacetil)amino]ciclopropil}fenil)[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridina;

N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida;

N-{(1*R*)-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida;

N-{(1*R*)-1-[4-[3-(hidroximetil)-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il]fenil]etil}-2-piridin-3-ilacetamida;

N-{1-metil-1-[4-(9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida; e

N-{1-metil-1-[4-(3-metil-9-fenil[1,2,4]triazolo[3,4-*f*]-1,6-naftiridin-8-il)fenil]etil}acetamida;

ou um sal farmacêuticamente aceitável, tautómero ou seu estereoisómero.

5. Uma composição farmacêutica compreendendo um agente de suporte farmacêutico e um composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero

oisómero farmacêuticamente aceitável, para utilização em terapia.

7. A utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento útil no tratamento ou prevenção de cancro.

8. A utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento útil no tratamento ou prevenção de condições que podem ser melhoradas pela inibição da Akt.

9. Uma combinação de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável, e agentes terapêuticos, quimioterapêuticos e anticancro.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um seu sal, tautómero ou estereoisómero farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento ou prevenção de cancro.

Lisboa, 19 de junho de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * WO 2004096130 A
- * US 2003199511 A
- * WO 0030851 A
- * WO 03032809 A
- * WO 03035048 A
- * WO 0050032 A
- * US 6284781 B
- * US 6288237 B
- * WO 03039460 A
- * WO 03050064 A
- * WO 03050122 A
- * WO 03049527 A
- * WO 03049678 A
- * WO 03049678 A
- * WO 04039774 A
- * WO 03079973 A
- * WO 03099211 A
- * WO 03105855 A
- * WO 03106417 A
- * WO 0403717 A
- * WO 04058148 A
- * WO 04058700 A
- * WO 04128699 A
- * WO 05018638 A
- * WO 05019206 A
- * WO 05019206 A
- * WO 05018547 A
- * WO 05017190 A
- * US 20050176778 A
- * US 4231938 A
- * US 4294928 A
- * US 4319039 A
- * US 4444784 A
- * US 4620850 A
- * US 4916239 A
- * US 4346227 A
- * US 4537859 A
- * US 4410629 A
- * US 5030447 A
- * US 5180589 A
- * US 5354772 A
- * US 4911165 A
- * US 4929437 A
- * US 5189164 A
- * US 5118853 A
- * US 5290946 A
- * US 5356896 A
- * US 5273995 A
- * US 4881893 A
- * US 5489691 A
- * US 5342952 A
- * US 5177060 A
- * US 4782084 A
- * US 4885314 A
- * WO 9630343 A
- * WO 8718613 A
- * WO 9721701 A
- * WO 8723478 A
- * WO 9738665 A
- * WO 8628980 A
- * WO 8829119 A
- * WO 8532987 A
- * US 5420245 A
- * US 5523430 A
- * US 5532359 A
- * US 5510510 A
- * US 5589485 A
- * US 5602098 A
- * EP 0618221 A
- * EP 0675112 A
- * EP 0604181 A
- * EP 0696593 A
- * WO 9419357 A
- * WO 8508542 A
- * WO 8511917 A
- * WO 9512612 A
- * WO 8512572 A
- * WO 9510514 A
- * US 5661152 A
- * WO 9510515 A
- * WO 9510516 A
- * WO 9524612 A
- * WO 8534535 A
- * WO 9525086 A
- * WO 8605529 A
- * WO 9606138 A
- * WO 8606193 A
- * WO 9516443 A
- * WO 9621701 A
- * WO 9621456 A
- * WO 8622278 A
- * WO 9624611 A
- * WO 8624612 A
- * WO 9605168 A
- * WO 9605169 A
- * WO 8600736 A
- * US 5571792 A
- * WO 9617861 A

- * WO 9633159 A
- * WO 9634850 A
- * WO 9634851 A
- * WO 9630017 A
- * WO 9630018 A
- * WO 9630362 A
- * WO 9630363 A
- * WO 9631111 A
- * WO 9631477 A
- * WO 9631478 A
- * WO 9631501 A
- * WO 9700252 A
- * WO 9703047 A
- * WO 9703050 A
- * WO 9704785 A
- * WO 9702920 A
- * WO 9717070 A
- * WO 9726246 A
- * WO 9730053 A
- * WO 9744350 A
- * WO 9802436 A
- * WO 0044777 A
- * WO 0061186 A
- * US 60310927 B
- * US 60349925 B
- * WO 02083064 A
- * WO 02083139 A
- * WO 02083140 A
- * US 20040116432 A
- * WO 02083138 A
- * US 20040102360 A
- * WO 03086404 A
- * WO 03086279 A
- * WO 03086394 A
- * WO 03084473 A
- * WO 03086403 A
- * WO 2004041162 A
- * WO 2004096131 A
- * WO 2004096129 A
- * WO 2004096135 A
- * WO 2005100356 A
- * WO 2005100344 A
- * US 2005029941 A
- * US 200544294 B
- * US 200543361 B
- * US 60734186 B
- * US 60652737 B
- * US 60670469 B
- * US 5474995 A
- * US 5881419 A
- * US 6001843 A
- * US 6020343 A
- * US 5409944 A
- * US 5438265 A
- * US 5536752 A
- * US 5550142 A
- * US 5604260 A
- * US 5698584 A
- * US 5710140 A
- * WO 9415932 A
- * US 5344991 A
- * US 5134142 A
- * US 5380738 A
- * US 5393790 A
- * US 5466823 A
- * US 5633272 A
- * US 5932598 A
- * US 5N009782836 A
- * US 5N60235706 P
- * US 60244697 P
- * US 6069134 A
- * US 2789118 A
- * US 2990401 A
- * US 3048581 A
- * US 3126375 A
- * US 3929768 A
- * US 3996359 A
- * US 3928326 A
- * US 3749712 A
- * US 5162339 A
- * US 5232929 A
- * US 5242930 A
- * US 5373003 A
- * US 5387595 A
- * US 5459270 A
- * US 5494926 A
- * US 5496833 A
- * US 5637689 A
- * US 5719147 A
- * EP 0380390 A
- * EP 0364989 A
- * EP 0426434 A
- * EP 0428366 A
- * EP 0430771 A
- * EP 0436334 A
- * EP 0443132 A
- * EP 0482539 A
- * EP 0496069 A
- * EP 0498313 A
- * EP 0512901 A
- * EP 0512902 A
- * EP 0514273 A
- * EP 0514274 A
- * EP 0514275 A
- * EP 0514276 A
- * EP 0515681 A
- * EP 0517589 A
- * EP 0520555 A
- * EP 0522608 A
- * EP 0526495 A
- * EP 0532458 A
- * EP 0533280 A
- * EP 0536617 A
- * EP 0545478 A
- * EP 0556156 A
- * EP 0577394 A

- * EP 0585913 A
- * EP 0590152 A
- * EP 0599538 A
- * EP 0610793 A
- * EP 0634402 A
- * EP 0686629 A
- * EP 0693469 A
- * EP 0694535 A
- * EP 0699655 A
- * EP 0699874 A
- * EP 0707006 A
- * EP 0708101 A
- * EP 0709375 A
- * EP 0709376 A
- * EP 0714891 A
- * EP 0723959 A
- * EP 0733632 A
- * EP 0776893 A
- * WO 9005525 A
- * WO 9005729 A
- * WO 9109844 A
- * WO 9118899 A
- * WO 9201688 A
- * WO 9206079 A
- * WO 9212151 A
- * WO 9215585 A
- * WO 9217449 A
- * WO 9220861 A
- * WO 9220876 A
- * WO 9221877 A
- * WO 9222563 A
- * WO 9300330 A
- * WO 9300331 A
- * WO 9301159 A
- * WO 9301165 A
- * WO 9301169 A
- * WO 9301170 A
- * WO 9306099 A
- * WO 9309116 A
- * WO 9310073 A
- * WO 9314084 A
- * WO 9314113 A
- * WO 9318023 A
- * WO 9319064 A
- * WO 9321155 A
- * WO 9321181 A
- * WO 9323380 A
- * WO 9324465 A
- * WO 9400440 A
- * WO 9401402 A
- * WO 9402461 A
- * WO 9402585 A
- * WO 9403429 A
- * WO 9403445 A
- * WO 9404494 A
- * WO 9404496 A
- * WO 9405825 A
- * WO 9407843 A
- * WO 9408997 A
- * WO 9410165 A
- * WO 9410167 A
- * WO 9410168 A
- * WO 9410170 A
- * WO 9411366 A
- * WO 9413639 A
- * WO 9413663 A
- * WO 9414787 A
- * WO 9415903 A
- * WO 9419320 A
- * WO 9419323 A
- * WO 9420500 A
- * WO 9426735 A
- * WO 9426740 A
- * WO 9429309 A
- * WO 9502595 A
- * WO 9504040 A
- * WO 9504042 A
- * WO 9506645 A
- * WO 9507886 A
- * WO 9507908 A
- * WO 9508549 A
- * WO 9511580 A
- * WO 9514017 A
- * WO 9515311 A
- * WO 9516879 A
- * WO 9517392 A
- * WO 9518124 A
- * WO 9518129 A
- * WO 9519344 A
- * WO 9520575 A
- * WO 9521819 A
- * WO 9522523 A
- * WO 9523798 A
- * WO 9526336 A
- * WO 9526418 A
- * WO 9530874 A
- * WO 9530887 A
- * WO 9533744 A
- * WO 9605181 A
- * WO 9605193 A
- * WO 9605203 A
- * WO 9606094 A
- * WO 9607649 A
- * WO 9610562 A
- * WO 9616939 A
- * WO 9618643 A
- * WO 9620197 A
- * WO 9621681 A
- * WO 9629304 A
- * WO 9629317 A
- * WO 9629326 A
- * WO 9629328 A
- * WO 9631214 A
- * WO 9632385 A
- * WO 9637499 A
- * WO 9701553 A

- WO 9701554 A
- WO 9703066 A
- WO 9708144 A
- WO 9714871 A
- WO 9717362 A
- WO 9718206 A
- WO 9719084 A
- WO 9719942 A
- WO 9721792 A
- GB 2266529 A
- GB 2268931 A
- GB 2269170 A
- GB 2269590 A
- GB 2271774 A
- GB 2292144 A
- GB 2293169 A
- GB 2293169 A
- GB 2302689 A
- WO 0190084 A
- WO 0230912 A
- WO 0170677 A
- WO 03013508 A
- WO 0236555 A
- WO 03093252 A
- WO 03093264 A
- WO 03093251 A
- WO 03093253 A
- WO 2004039800 A
- WO 2004039370 A
- WO 2005030731 A
- WO 2005014553 A
- US SN10967251 A
- WO 2004089911 A
- WO 02081435 A
- WO 02081433 A
- WO 03018543 A
- WO 2004031137 A
- WO 2004031139 A
- WO 2004031138 A
- WO 2004101538 A
- WO 2004101539 A
- WO 0247671 A
- WO 021083138 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- ADAMS et al. *Science*, 1998, vol. 281, 1322-1326
- THORBERRY et al. *Science*, 1998, vol. 281, 1312-1316
- KULIK et al. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, vol. 17, 1595-1606
- FRANKE et al. *Cell*, 1997, vol. 88, 435-437
- KAUFFMANN-ZEH et al. *Nature*, 1997, vol. 385, 544-548
- HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 275, 628-630
- DUDEK et al. *Science*, 1997, vol. 275, 661-665
- FRANKE et al. *Cell*, 1995, vol. 81, 727-736
- HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 277, 534
- DOWNWARD. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, vol. 10, 262-267
- ALESSI et al. *EMBO J.*, 1996, vol. 15, 6541-6551
- B.A. HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 275, 628-630
- B.A. HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 276, 534
- J. DOWNWARD. *Science*, 1998, vol. 279, 673-674
- D. R. ALESSI et al. *EMBO J.*, 1996, vol. 15, 6541-6551
- R. MEIER et al. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 30491-30497
- J. Q. CHENG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, vol. 89, 9287-9271
- J. Q. CHENG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, vol. 93, 3636-3641
- NAKATANI et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 21526-21532
- LI et al. *Science*, 1997, vol. 275, 1943-1947
- STAMBOLIC et al. *Cell*, 1998, vol. 95, 29-39
- SUN et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1999, vol. 96, 6199-6204
- LIAW et al. *Nature Genetics*, 1997, vol. 16, 64-67
- GULDBERG et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 3660-3663
- RISINGER et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 4736-4736
- WILLIAMS et al. *Curr. Biol.*, 2000, vol. 10, 439-448
- E.L. ELIEL ; S.H. WILEN. *Stereochemistry of Carbon Compounds*. John Wiley & Sons, 1994, 1119-1190
- DIASS, J. O. et al. *Organometallica*, 2006, vol. 5, 1188-1198
- SHOWELL, G.A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, 2555-2558
- BERG et al. *Pharmaceutical Salts. J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19
- CHENG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, vol. 89, 9287-9271
- CHENG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, vol. 93, 3636-3641
- BELLACOSA et al. *Int. J. Cancer*, 1995, vol. 64, 280-285

- NAKATANI et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 21528-21532
- GRAFF, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, vol. 6 (1), 103-113
- YAMADA ; ARAKI. *J. Cell Science*, 2001, vol. 114, 2375-2382
- MISCHEL ; CLOUGHESY. *Brain Pathol.*, 2003, vol. 13 (1), 52-61
- SHIOJIMA ; WALSH. *Circ. Res.*, 2002, vol. 90, 1243-1250
- J. RAK et al. *Cancer Research*, 1995, vol. 55, 4575-4580
- DREDGE et al. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2002, vol. 2 (8), 953-966
- G. GASPARINI ; A.L. HARRIS. *J. Clin. Oncol.*, 1995, vol. 13, 765-782
- M. TOI et al. *Japan. J. Cancer Res.*, 1994, vol. 85, 1045-1049
- A.J. DICKINSON et al. *Br. J. Urol.*, 1994, vol. 74, 762-766
- L.M. ELLIS et al. *Surgery*, 1996, vol. 120 (5), 871-878
- J.K. WILLIAMS et al. *Am. J. Surg.*, 1994, vol. 168, 373-380
- S.P. CUNNINGHAM et al. *Can. Research*, 2001, vol. 61, 3206-3211
- *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 15 February 2001 [0110]
- MILLER, T.A. et al. *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46 (24), 5097-5118
- M. YALPANI. *Cholesterol Lowering Drugs*. *Chemistry & Industry*, 05 February 1996, 85-89
- *European J. of Cancer*, 1999, vol. 35 (9), 1394-1401
- *PNAS*, 1992, vol. 89, 7384
- *JNCI*, 1982, vol. 89, 475
- *Arch. Ophthalmol.*, 1999, vol. 108, 573
- *Anat. Rec.*, 1994, vol. 238, 68
- *FEBS Letters*, 1995, vol. 372, 63
- *Clin. Orthop.*, 1995, vol. 313, 76
- *J. Mol. Endocrinol.*, 1996, vol. 16, 107
- *Jpn. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 75, 105
- *Cancer Res.*, 1997, vol. 57, 1625
- *Cell*, 1998, vol. 93, 705
- *Int. J. Mol. Med.*, 1998, vol. 2, 715
- *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 9116
- FERNANDEZ et al. *J. Lab. Clin. Med.*, 1985, vol. 105, 141-145
- *Nature Biotechnology*, October 1999, vol. 17, 963-968
- KIM et al. *Nature*, 1993, vol. 362, 841-844
- *Clin. Chem. La. Med.*, 2000, vol. 38, 879-892
- *Thromb. Haemost.*, 1998, vol. 80, 10-23
- *Thrombosis Res.*, 2001, vol. 101, 329-354
- BUME-JENSEN ; HUNTER. *Nature*, 2001, vol. 411, 355-366
- *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, vol. 31, 909-913
- *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 9116-9121
- *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000, vol. 41, 2309-2317
- *Arch. Ophthalmol.*, 2001, vol. 119, 709-717
- HALL et al. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, vol. 61, 785-789
- KUFE et al. *Cancer Medicine*. BC Decker, 2000, 876-889
- Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice. *Gene Therapy*, August 1998, vol. 5 (8), 1105-13
- *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, 217-222
- SONOGASHIRA, K. ; TODA, Y. ; HAGIHARA, N. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 4467
- YUSYBOV, M.S. ; FILIMONOV, V.D. *Synthesis*, 1991, vol. 2, 131
- RENAULT, O. ; DALLEMAGNE, P. ; RAULT, S. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1999, vol. 31, 324
- *Nucl. Acid Res.*, 1988, vol. 16, 1043-1061
- *EMBO J.*, 1985, vol. 4, 167-171
- ALESSI et al. *Current Biology*, vol. 7, 261-269