



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

09-120187

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE 4,8-DIFENIL-POLIAZANAFTALENO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALMIRALL S.A.

DOMICILIO

BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO

OSCAR CORREA
C.C. 79.524.634 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D.C.,

991



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120187- -00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:54:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda del General Mitre, 151,
E-08022 Barcelona
España

Domicilio: Barcelona,
España

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: OSCAR CORREA
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 79.524.634 T.P 71.027

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. **Wenceslao LUMERAS AMADOR**
C/Ramón y Cajal 2, 1º 3ª,
E-08960 San Just Desvern,
España

2. **Paul Robert EASTWOOD**
C/Palencia, 33, 2º 1ª,
E-08191 rubí,
España

5
PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/003357 Fecha: 25 de abril de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/131922 A1 Fecha: 06 de noviembre de 2008

6
Título (54)
NUEVOS DERIVADOS DE 4,8-DIFENIL-POLIAZANAFTALENO

7
Clasificación Internacional (51) C07D 471/004 A 61 P 25/28
A 61 P 35/00 A 61 K 31/4375

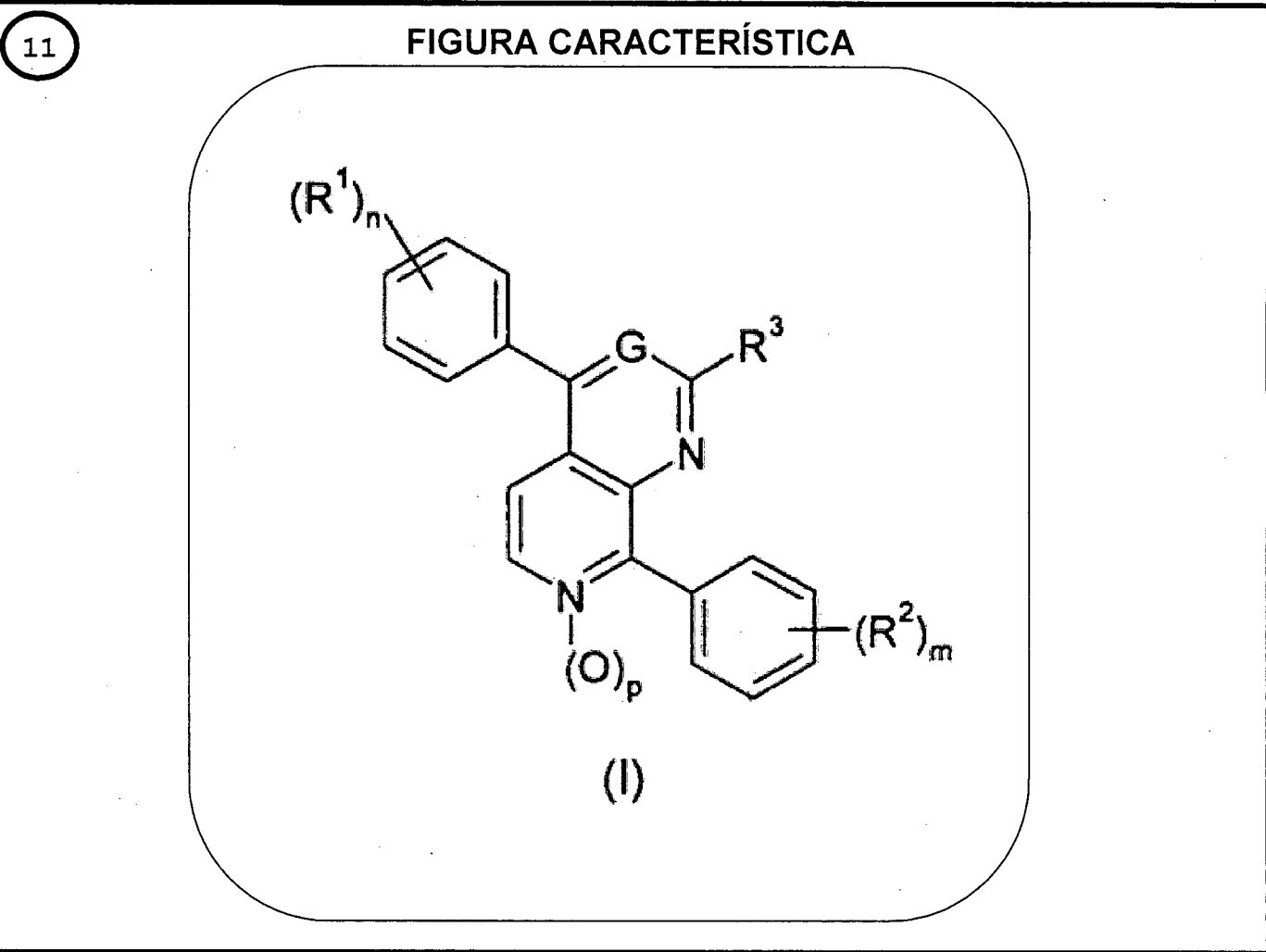
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>ES</u>	<u>26 de abril de 2007</u>	<u>P200701132</u>

9
Comprobante de pago No.: 09-68,561 Fecha: 14 de septiembre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-77,145 Fecha: 13 de octubre de 2009

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 7 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$175.000.oo.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

OSCAR CORREA

FIRMA :

C.C. 79.524.634 T.P. 71.027

SCT

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/131922 A1

Descripción:

Páginas 83 en el idioma original

Páginas 80 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
LABORATORIOS ALMIRALL, S.A. por ALMIRALL S.A.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 November 2008 (06.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/131922 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

Paul, Robert [GB/ES]; C/Palencia, 33, 2º1ª, E-08191 Rubi (ES).

(74) Agent: SRINIVASAN, R., C.; J.A. Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/003357

(22) International Filing Date: 25 April 2008 (25.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

P200701132 26 April 2007 (26.04.2007) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): LABO-RATORIOS ALMIRALL, S.A. [ES/ES]; Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

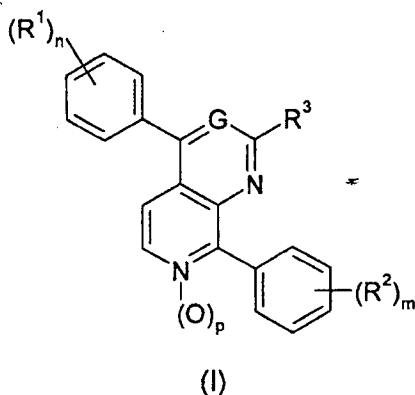
(75) Inventors/Applicants (for US only): LUMERAS AMADOR, Wenceslao [ES/ES]; C/Ramón y Cajal 2, 1º3ª, E-08960 San Just Desvern (ES). EASTWOOD,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: NEW 4,8-DIPHENYL-POLYAZANAPHTHALENE DERIVATIVES



(57) Abstract: This invention is directed to new inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase having the general formula (I) to processes for their preparation; to pharmaceutical compositions comprising them; and to their use in therapy.

WO 2008/131922 A1

NEW 4,8-DIPHENYL-POLYAZANAPHTHALENE DERIVATIVES

The present invention relates to new inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase.

5

MAP kinases are evolutionary conserved enzymes translating membrane signals into gene expression responses. In mammals, four MAPK families can be distinguished: extracellular signal-related kinases (ERK1/2), Jun amino terminal kinases (JNK1/2/3), p38 proteins (alpha, beta, gamma and delta) and ERK5. The regulation of these proteins is exerted by a three-tier cascade composed of MAPK, MAPK kinase, and MAPK kinase kinase.

10

p38 MAPK was originally identified as the target of CSAIDs (cytokine suppressive anti-inflammatory drugs), having a central role in the signal transduction pathway leading to the production of TNF-alpha and other cytokines (Lee et al, 1984). p38 is activated by phosphorylation in Thr and Tyr by either MKK3, MKK4, or MKK6 (Kyriakis and Avruch, 2001) in response to stress and pro-inflammatory stimuli. In turn, p38 phosphorylates its effectors in Ser and Thr residues, namely protein kinases phosphatases and transcription factors, such as ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 or MNK1/2. Altogether this activation cascade results in control of gene expression through four different mechanisms: transcription factor activation; mRNA stabilization; mRNA translation; and histone phosphorylation at NF-kB binding sites in chromatin (Shi and Gaestel, 2002; Sacanni et al, 2001).

15

20

25

There are four different p38 isoforms encoded by separate genes: p38 alpha, beta, gamma and delta, each one showing a distinct tissue expression pattern. As assessed by mRNA and protein levels (Beardmore et al, 2005; Wang et al, 1997), p38 alpha and beta are ubiquitously expressed, with p38 beta expression being more relevant in CNS tissues (brain, cortex, cerebellum, hippocampus, etc). The expression of p38 gamma is more prominent in skeletal muscle while p38 delta localizes mainly in heart, kidney, lung and adrenal gland. At the cellular level, p38 alpha and delta seem to be the most relevant isoforms in immune cells (monocytes, macrophages, neutrophils and T cells) (Hale et al, 1999). Pharmacological inhibition with specific p38alpha/beta inhibitors as well as gene targeting studies have indicated that p38alpha is the isoform regulating inflammatory responses most probably through its downstream substrate MAPKAP-K2 (Kotlyarov et al,

30

35

- 1999). Likewise, this isoform is necessary in early embryonic development as p38alpha KO (knock-out) mice die in embryonic day 12.5 due to placental insufficiency and vascular defects (Allen et al, 2000; Tamura et al, 2000; Adams et al, 2000), a phenotype that is also reproduced in the MKK3/MKK6 double KO mice (Brancho et al, 2003). In contrast,
- 5 p38 beta, gamma and delta knock-out mice do not show any developmental deficiencies (Beardmore et al 2005; Sabio et al, 2005). p38 beta KO mice appear to respond similarly to pro-inflammatory stimuli (LPS) as wild type controls, indicating that this isoform does not have a role in inflammation (Beardmore et al 2005).
- 10 The contribution of the p38MAPK pathway to inflammation has been studied both in vitro and in vivo by employing different chemical series of p38 inhibitors (Pargellis and Regan, 2003; Kumar et al, 2003). The most widely used inhibitor molecule, SB203580, is, in fact, a dual p38alpha/beta inhibitor. Inhibition of p38 abrogates the release of TNF-alpha as well as other pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and IL-8, in PBMC, whole
- 15 blood, or the human monocytic cell line THP-1.

- By virtue of the involvement of p38 in TNFalpha production, inhibitors of p38 have been tested in animal models of diseases in which TNFalpha has a pathophysiological role. p38 inhibition decreases murine collagen-induced arthritis and rat adjuvant-induced arthritis
- 20 severity (Pargellis and Regan, 2003). Furthermore, p38 inhibitors also improve bone resorption in animal models of arthritis, probably due to the implication of p38 MAPK in the differentiation of osteoclasts. p38 inhibition attenuates the inflammatory response in a murine model of Crohn's disease and diminishes TNF-alpha production in human Crohn's disease patient biopsies (Hollenbach et al 2005; Waetzig et al, 2002). Due to the
- 25 exclusive usage of the p38 pathway by neutrophils, p38 has also been considered a target for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Nick et al, 2002). p38 inhibition reduces neutrophilia, inflammatory cytokines, MMP-9 and fibrosis in lung (Underwood et al, 2000). In skin models of irradiation, inhibition of p38 protects the epidermis against acute ultraviolet radiation exposure by blocking apoptosis and inflammatory responses
- 30 (Hildesheim et al, 2004). p38 inhibition also reverses hematopoietic defects in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes, in which TNF-alpha overproduction has a pathophysiological role (Katsoulidis et al, 2005).

In hematopoietic malignancies, a study has shown that p38 inhibitors can block the proliferation of multiple myeloma cells by inhibiting the production of IL-6 and VEGF in bone marrow stromal cells (Hideshima et al, 2002).

- 5 p38 is involved in key cellular mechanisms such as apoptosis, fibrosis and cellular hypertrophy, which are common to cardiac and vascular pathologies. Pharmacological inhibition of p38 has proven useful in improving ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, chronic heart failure and post-myocardial infarction remodelling (See et al, 2004).

10

Experimental inhibition of p38 has been reported effective in reducing pain in animal models of neuropathy that rely on COX-2 expression and TNF-alpha production by glial cells (Schafers et al, 2003; Jin et al, 2003; Tsuda et al, 2004).

- 15 Therefore, the compounds of the invention may be useful in the prophylaxis or treatment of any disease or disorder in which p38 kinase plays a role including conditions caused by excessive or unregulated pro-inflammatory cytokine production including for example excessive or unregulated TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 production in a human, or other mammal. The invention extends to such a use and to the use of the compounds for the
20 manufacture of a medicament for treating such cytokine-mediated diseases or disorders. Further, the invention extends to the administration to a human an effective amount of a p38 inhibitor for treating any such disease or disorder.

- Diseases or disorders in which p38 kinase plays a role either directly or via pro-inflammatory cytokines including the cytokines TNF, IL-1, IL-6 and IL-8 include without
25 limitation autoimmune diseases, immune and inflammatory diseases, destructive bone disorders, neoplastic disorders, neurodegenerative disorders, viral diseases, infectious diseases, cardiovascular diseases, angiogenesis-related disorders, and pain-related disorders.

30

- Autoimmune diseases which may be prevented or treated include but are not limited to psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, fibromyalgia, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, multiple sclerosis, diabetes, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus,
35 scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, hemolytic anemia, autoimmune gastritis,

autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, autoimmune chronic active hepatitis, myasthenia gravis, or Addison's disease.

Immune and inflammatory diseases which may be prevented or treated include but are not limited to asthma, COPD, respiratory distress syndrome, acute or chronic pancreatitis, graft versus-host disease, Behcet syndrome, inflammatory eye conditions such as conjunctivitis and uveitis, psoriasis, contact dermatitis, atopic dermatitis, sarcoidosis, gout, pyresis, transplant rejection, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis,

10 Cardiovascular diseases which may be prevented or treated include but are not limited to ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, congestive heart failure, cardiomyopathy, myocarditis, atherosclerosis, vasculitis and restenosis.

15 Destructive bone disorders which may be prevented or treated include but are not limited to osteoporosis, osteoarthritis and multiple myeloma-related bone disorder.

Neoplastic disorders which may be prevented or treated include but are not limited to solid tumors such as Kaposi's sarcoma, metastatic melanoma, and hematopoietic malignancies such as acute or chronic myelogenous leukemia and multiple myeloma.

20 Neurodegenerative diseases which may be prevented or treated include but are not limited to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, neurodegenerative disease caused by traumatic injury, or Huntington's disease.

25 Viral diseases which may be prevented or treated include but are not limited to acute hepatitis infection (including hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C), HIV infection, Epstein-Barr infection, CMV retinitis, SARS or avian influenza A infection.

30 Infectious diseases which may be prevented or treated include but are not limited to sepsis, septic shock, endotoxic shock, Gram negative sepsis, toxic shock syndrome, Shigellosis, or cerebral malaria.

35 Angiogenesis-related disorders which may be prevented or treated include but are not limited to hemangiomas, ocular neovascularization, macular degeneration or diabetic retinopathy.

10 Pain-related disorders which may be prevented or treated include but are not limited to neuropathic pain (such as diabetic neuropathy, post-herpetic or trigeminal neuralgia), cancer-related pain, chronic pain (such as lower back pain syndrome), and inflammatory
5 pain.

Other miscellaneous diseases or disorders which may be prevented or treated include but are not limited to myelodysplastic syndrome, cachexia, endometriosis, acute skin injuries such as sunburn, and wound healing.

10

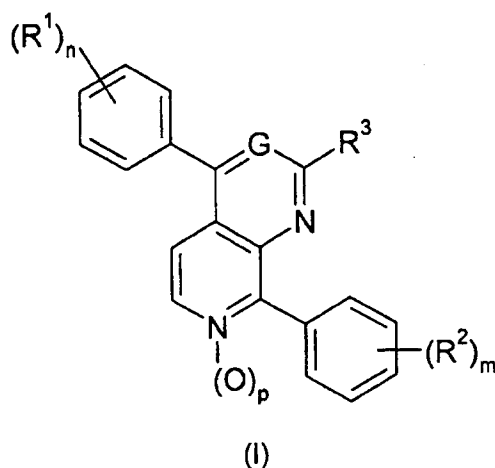
In view of the physiological effects mediated by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, several compounds have been recently disclosed for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, COPD, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, adult
15 respiratory distress syndrome, osteoporosis, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis, multiple myeloma. See for example WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO
20 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

It has now been found that certain 1,7-naphthyridine derivatives are novel potent inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase and can therefore be used in the treatment or
25 prevention of these diseases.

Further objectives of the present invention are to provide a method for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the
30 treatment of pathological conditions or diseases susceptible of being improved by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase; and methods of treatment of pathological conditions or diseases susceptible to amelioration by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase comprising the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

35

Thus, the present invention is directed to new 4,8-diphenyl-polyazanaphthalene derivatives of formula (I) for use in the treatment of a human or animal body



wherein:

G represents a nitrogen atom or a =CH- group

R¹ represents a halogen atom, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one, two or three halogen atoms, or a C₁₋₄ alkoxy group.

R² represents a halogen atom or a group selected from hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkoxy, morpholin-C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanesulfonamide and (C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl)carbonyl.

R³ is selected from the groups consisting of a hydrogen atom, a hydroxy group, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, or COOR⁴ groups.

R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of a hydrogen atom and C₁₋₄ alkyl group

n is an integer from 0 to 4

m is an integer from 0 to 4

p has the value of zero or one;

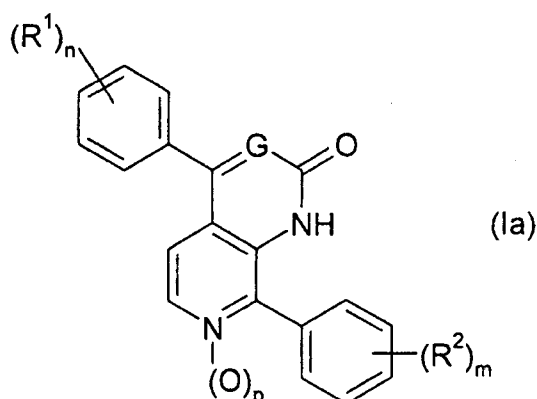
q is an integer from 1-4.

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 5 with the proviso that when G is a =CH- group, R³ can not be a hydrogen atom.

To avoid any confusion, it is clarified that in the above formula when p has the value of zero the compounds of formula (I) are 1,7-naphthyridines or pyrido[3,4-d]pyrimidines and when p has the value of one the compounds are 1,7-naphthyridine 7-oxides or pyrido[3,4-d]pyrimidines 7-oxides.

When R³ is a hydroxy group the compounds of formula (I) may adopt its tautomeric form of formula (Ia):



- 15 The present invention is also directed to new compounds of the formula (I) per se, and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each of G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n, m, p and q is as herein defined, with the proviso that when G is a -CH- group, R³ cannot be a hydroxy group.

- 20 As used herein the term alkyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 1 to 4, preferably 1 to 3 and more preferably 1 to 2 carbon atoms. The substituents in said alkyl groups are selected from halogen atoms.

- 25 Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl and tert-butyl radicals.

As used herein, the term alkoxy embraces optionally substituted, linear or brached oxy-containing radicals each having alkyl portions of 1 to 4, preferably 1 to 3 and more preferably 1 to 2 carbon atoms. The substituents in said alkoxy groups are selected from halogen atoms and hydroxyl groups.

5

Preferred alkoxy radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy or 2-hydroxypropoxy.

- 10 As used herein, the term alkylthio embraces radicals containing an optionally substituted, linear or brached alkyl radicals of 1 to 4, preferably 1 to 3 and more preferably 1 to 2 carbon atoms. The substituents in said alkylthio groups are selected from halogen atoms.

- Preferred optionally substituted alkylthio radicals include methylthio, ethylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, sec-butylthio, t-butylthio, trifluoromethylthio, difluoromethylthio, hydroxymethylthio, 2-hydroxyethylthio or 2-hydroxypropylthio.

- As used herein, the term heteroaryl radical (also named aromatic heterocycle) embraces typically a 5- to 14- membered ring system comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom.

- Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, oxadiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, quinoliziny, cinnoliny, triazolyl, indoliziny, indoliny, isoindoliny, isoindolyl, imidazolidinyl, pteridinyl and pyrazolyl radicals. Pyridyl, thienyl, furanyl, pyridazinyl, pyrimidinyl and quinolyl radicals are preferred.

30

When a heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

- As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains or cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these

35

atoms, radicals, moieties, chains or cycles can be either unsubstituted or substituted in any position by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains or cycles are replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains or cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.

As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine or iodine atoms typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably chlorine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

- 10 As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid.
- 15 Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.
- 20 Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds wherein an equivalent of an anion (X-) is associated with the positive charge of the N atom. X- may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and p-toluenesulphonate. X- is preferably
- 25 an anion selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.
- 30 As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

When R³ is a -NHCOR⁴ group, then R⁴ is typically a C₁₋₄ alkyl group.

In one embodiment of the present invention the compounds are 4,8-diphenyl-polyazanaphthalene 7-N-oxides, i.e. compounds of formula (I) wherein p has a value of 1.

In another embodiment of the present invention, in the formula (I), n is 1 or 2 and each R¹ independently represents an halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group. In a more specific embodiment at least one group R¹, in the formula (I), is at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core. In yet a more specific embodiment R¹, in the formula (I), represents a halogen atom, preferably selected from chlorine or fluorine atoms. In a further more specific embodiment, in the formula (I), n is 2 and both R¹ groups are identical.

In another embodiment of the present invention, in the formula (I), m is 1 or 2 and each R² independently represents an-halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group. In a more specific embodiment at least one group R², in the formula (I), is at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core. In yet a more specific embodiment, in the formula (I), m is 2 and the two groups R² are at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core. In still a more specific embodiment both R² groups, in the formula (I), are halogen atoms, preferably they are identical and are selected from chlorine or fluorine atoms.

In another embodiment of the present invention R³, in the formula (I), represents a hydrogen atom or is selected from the group consisting of a hydroxy, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵ and -NHS(O)₂R⁴ group, wherein R⁴ and R⁵ independently represent a hydrogen atom or a methyl group and q has a value from 2 to 4.

In a still another embodiment of the present invention, R³, in the formula (I), is selected from the group consisting of -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵ wherein R⁴ and R⁵ independently represent a hydrogen atom or a methyl group and q has a value of 2.

In a more specific embodiment of the present invention R³, in the formula (I), represents -NH₂ group.

Particular individual compounds of the invention include:

- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid
- 5 7-oxide
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 10 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine
- 15 N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 20 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 25 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N-methyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N,N-dimethyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 30 N-[4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]methanesulfonamide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- Methyl 4-(2-chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylate
- 35 7-oxide

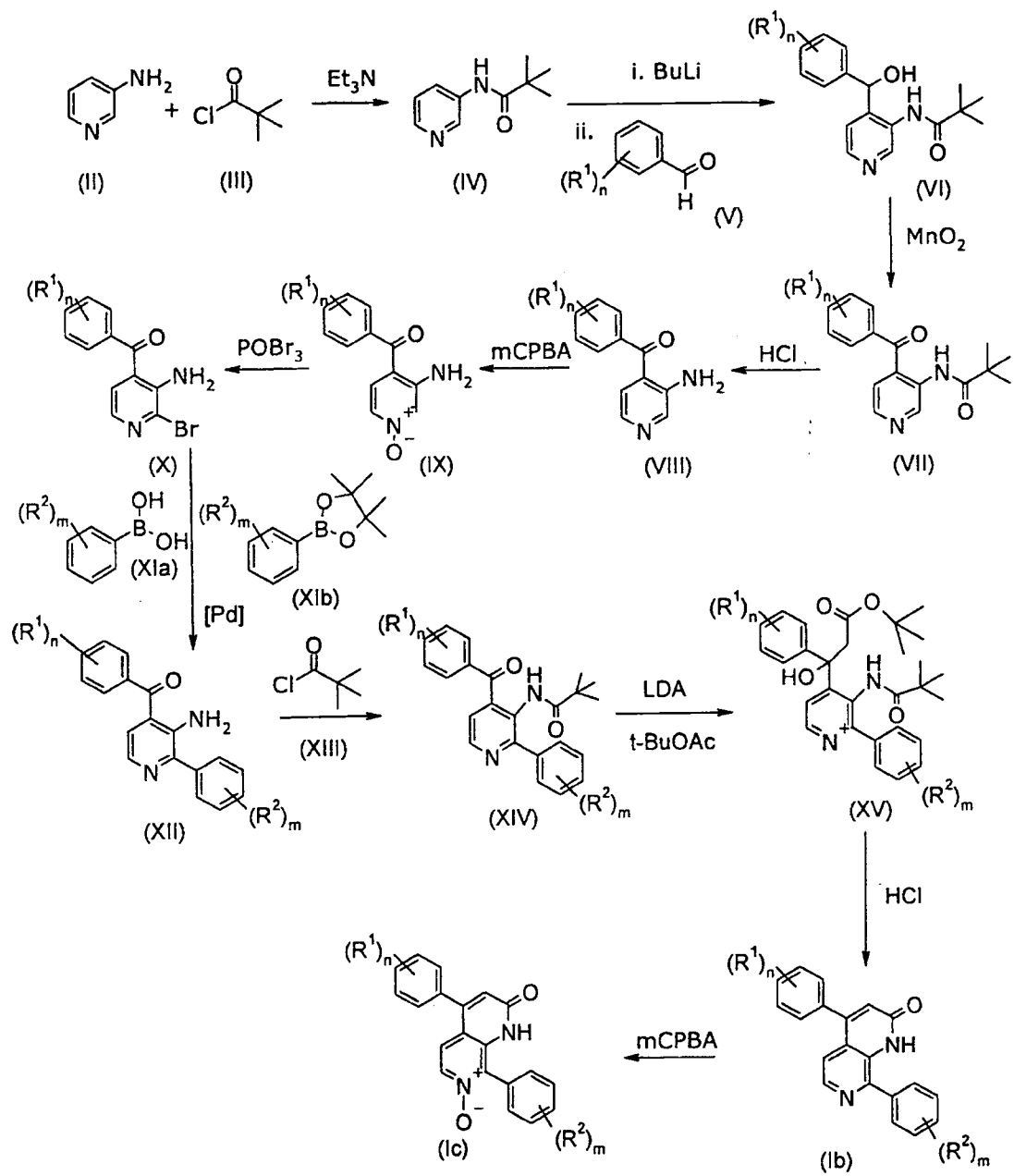
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide
- 5 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide
- 10 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 15 oxide

Of outstanding interest are:

- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 20 N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 25 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 30 oxide

According to a further feature of the present invention, compounds of general formula (I) wherein G is =CH- and R³ is OH group are prepared following the synthetic scheme illustrated in Figure 1.

FIGURE 1



Reaction of 3-aminopyridine (II) with an acyl chloride (III) such as pivaloyl chloride in the presence of a base such as triethylamine, or diisopropylethylamine, using an halogenated solvent such as dichloromethane or an ether solvent such as dioxane at a temperature from 0°C to 110°C yields compound of formula (IV).

Compounds of formula (VI) can be obtained by lithiation of the compounds of formula (IV) with a solution of BuLi in hexanes, possibly in the presence of a cosolvent such as

N,N,N',N'-tetramethylethane-1,2-diamine and subsequent addition of the corresponding aldehydes of formula (V) at a temperature from -78°C to room temperature.

Oxidation of the alcohol compound of formula (VI) with an oxidizing agent such as
5 manganese dioxide, Dess-Martin periodinane, tetrapropyl-ammonium perruthenate or pyridinium chlorochromate, preferably with manganese dioxide in an halogenated solvent such as chloroform at a temperature from room temperature to the boiling point of the solvent yields the compounds of formula (VII).

10 Subsequent hydrolysis of the pivaloylamide group in compounds of formula (VII) in acidic conditions such as treatment with HCl 5N using a solvent miscible with water such as ethanol at a temperature from 100°C to 150°C yields the aminopyridine of formula (VIII).

Subsequent oxidation of the aminopyridine of formula (VIII) with an oxidizing agent such
15 as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic in an halogenated solvent such as dichloromethane and a temperature ranging from 0°C to the boiling point of the solvent, yields the pyridine N-oxide of formula (IX).

20 The intermediate of formula (X) may be obtained by reacting the pyridine N-oxide of formula (IX) with phosphorus oxybromide neat or in an halogenated solvent such as dichloromethane at a temperature from 60°C to 140°C.

The compounds of formula (XII) may be obtained by coupling a bromoderivative of
25 formula (X) with the corresponding boronic acids (XIa) or boronates of formula (XIb) using Suzuki reactions (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457). These reactions may be catalized by a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (1:1), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride or tris(dibenzylideneacetone)-
30 dipalladium(0) in an aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF or 1,2-dimethoxyethane and in the presence of a base such as cesium carbonate, sodium carbonate or potassium phosphate at a temperature from 80°C to 140°C.

In the particular case where m is 2 and the groups R² are both in the ortho position and
35 selected from alkyl groups, alkoxy groups or halogens the bromoderivative of formula (X)

may be coupled with the corresponding boronic acid or boronate by a Suzuki reaction (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457) using a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) in the presence of a ligand such as 2-(dicyclohexylphosphino)-2',6'-dimethoxy-1-1'-biphenyl (S-PHOS) and a base such as potassium phosphate, and in a solvent such as toluene at a temperature from 80°C to 140°C to yield the compound of formula (XII).

In the particular case where m is 2 and the two R^2 groups are fluorine atoms, the bromoderivative (X) may be coupled with the corresponding 1,3-difluorobenzene by a Negishi reaction (Negishi, E.-I.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1976**, 596) to yield the compound (XII). In this reaction, the first step is the lithiation of 1,3-difluorobenzene by treatment with a base such as BuLi at -78°C using THF as solvent, afterwards a transmetalation step is carried out by treatment of the corresponding organolithium derivative with zinc dichloride at -50°C and finally, the resulting organozinc is coupled with the bromoderivative of formula (III) using a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), bis(triphenylphosphine)-palladium(II) chloride or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) at a temperature between room temperature and the boiling point of the solvent.

Reaction of 3-aminopyridine of formula (XII) with an acyl chloride (III) such as pivaloyl chloride in the presence of a base such as triethylamine, or diisopropylethylamine, using an halogenated solvent such as dichloromethane or an ether solvent such as dioxane at a temperature from 0°C to 110°C yields compound of formula (XIV).

Compounds of formula (XV) can be obtained by addition of the lithium enolate of an alkyl acetate such as *tert*-butyl acetate to intermediate compound (XIV) in a solvent such as THF at a temperature between -78°C and room temperature. Such lithium enolates can be obtained by procedures well known in the literature using a base such as LDA.

Reaction of compounds (XV) with organic or inorganic acids such as aqueous 3M HCl at a temperature ranging from room temperature to 110°C yields naphthyridones derivatives of formula (Ib).

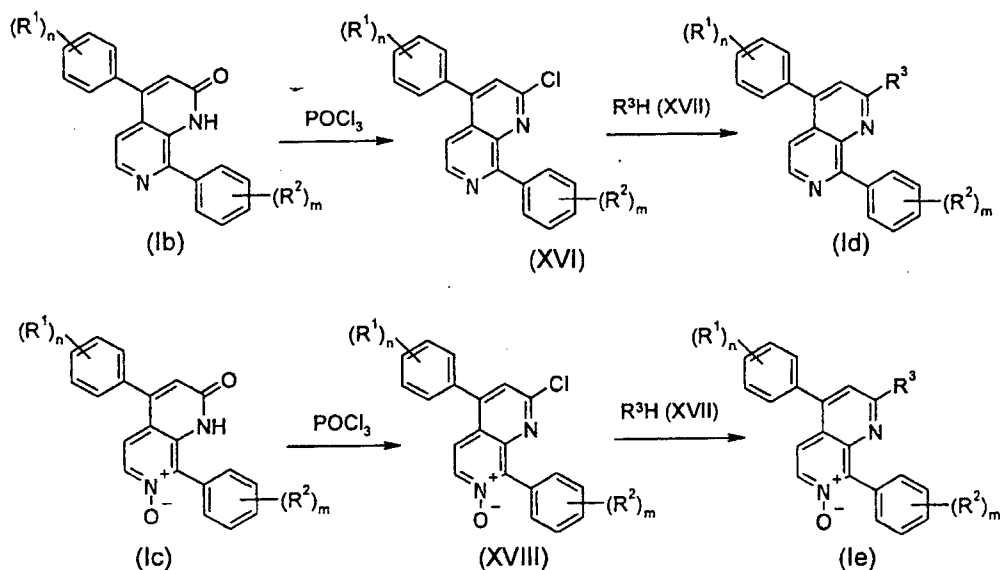
Naphthyridinones derivatives of formula (Ib) can react with an oxidising agent such as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-

chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic acid in a halogenated solvent such as dichloromethane and a temperature from 0°C to the boiling point of the solvent, to yield compounds of formula (Ic).

- 5 The present invention also provides a process, following the synthetic scheme illustrated in Figure 2, for the preparation of compounds of formula (I) wherein G is =CH- and R³ is selected from the group consisting of -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

10

FIGURE 2

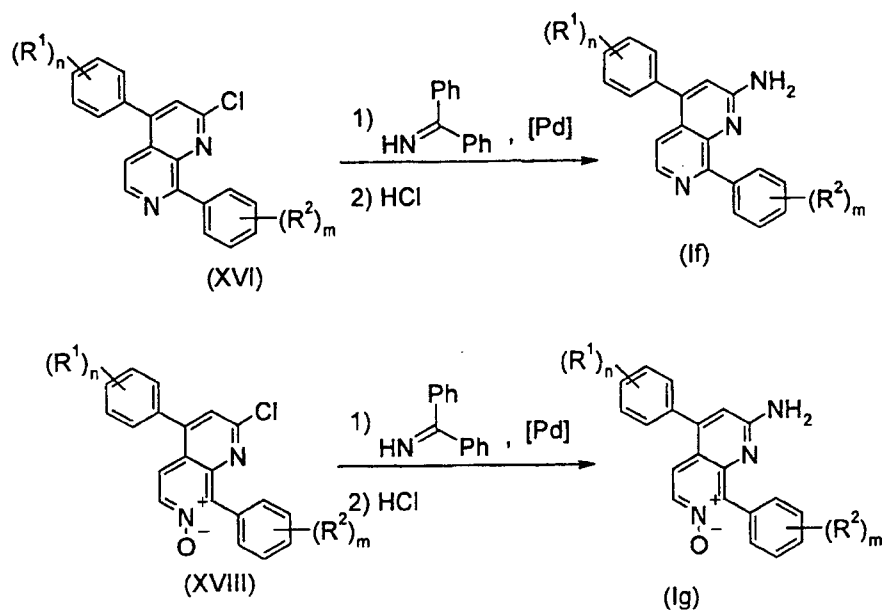


- Thus, treatment of naphthyridones (Ib) or naphthyridones N-oxides (Ic) with a halogenating reagent such as neat phosphorus oxychloride or in a halogenated solvent at a temperature ranging from room temperature to 150°C affords chloronaphthyridines (XVI) or chloronaphthyridines N-oxides (XVIII).
- 15

- The reaction of compounds (XVI) or (XVIII) with compounds of formula (XVII) in protic solvents such as 2-ethoxyethanol or in aprotic solvents such as toluene, in the presence or absence of a base such as diisopropylethylamine, triethylamine, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate or potassium phosphate at a temperature between room temperature and 160°C gives naphthyridines (Id) or naphthyridine N-oxides (Ie).
- 20

In the particular case of compounds of formula (I) where G is =CH- and R³ is an unsubstituted amino group the synthetic scheme shown below in Figure 3 may be used.

FIGURE 3



5

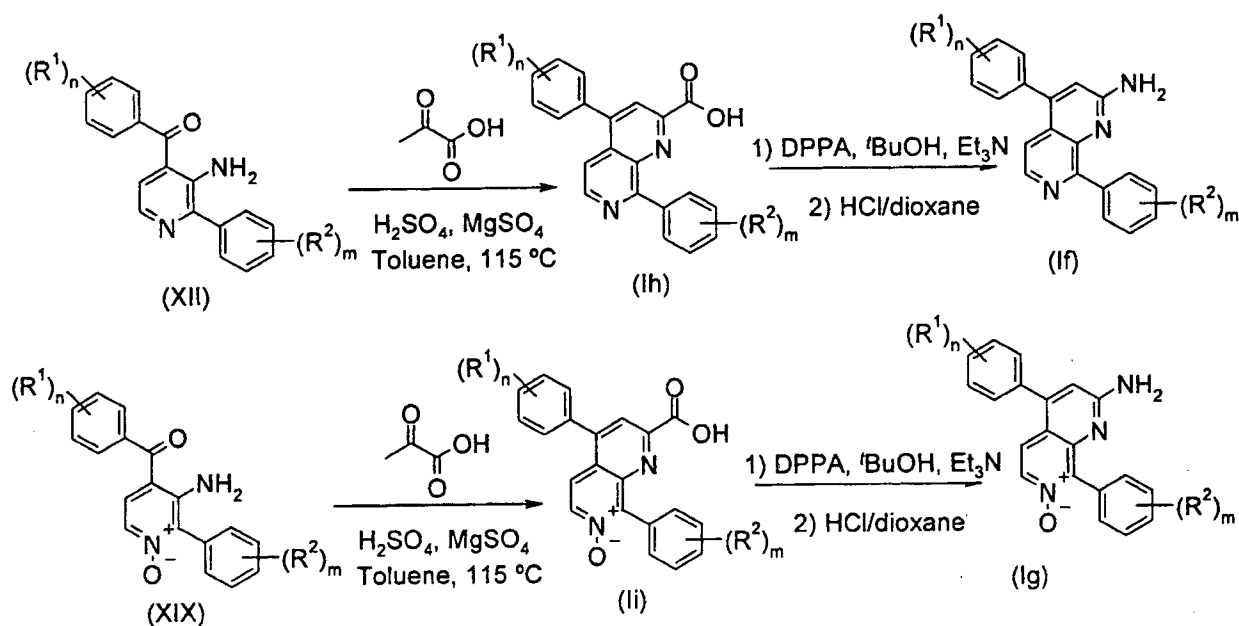
- The chloronaphthyridines (XVI) or their N-oxides (XVIII) may be coupled with 1,1-diphenylmethanimine by a Buchwald-Hartwig-type coupling reaction [a) Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131; b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2046] and the resulting imine hydrolysed to yield, respectively, the compounds of formula (If) and (Ig). In the first step, such reactions may be catalysed by a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenyl-phosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (1:1), tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium(0), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) or palladium (II) acetate in an aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF or 1,2-dimethoxyethane in the presence of a ligand such as racemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemic BINAP) and a base such as cesium carbonate, sodium carbonate or potassium phosphate at a temperature ranging from 80°C to 140°C. In the second step, the iminium intermediate can be hydrolysed by treatment with an aqueous acidic medium, such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid at a temperature ranging from room temperature to 100°C.

20

Alternatively, compounds of formula (If) and (Ig) may be prepared following the synthetic scheme illustrated in Figure 4. This route may also be used to obtain the compounds wherein G is =CH- and R³ is a -COOH group.

5

FIGURE 4



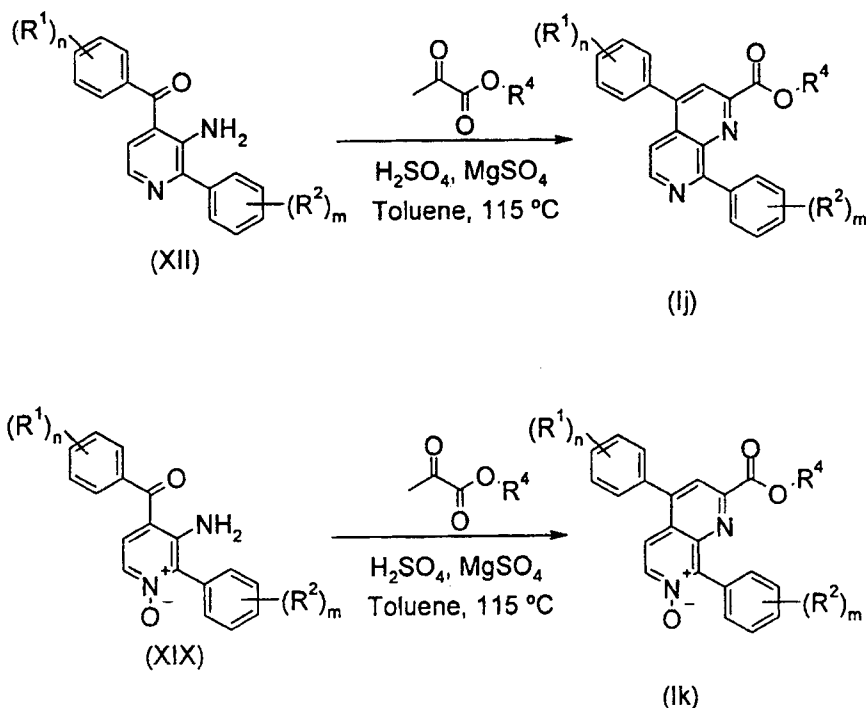
Carboxynaphthyridines (Ih) and their N-oxides (Ii) may be prepared by an modified acid-catalysed Friedländer-type cyclisation (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) of the corresponding 3-amino-4-oxo-pyridine (XII) or its N-oxide (XIX) and pyruvic acid in the presence of a strong acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid or perchloric acid in an aprotic organic solvent such as toluene or xylene in the presence of a drying agent such as anhydrous magnesium sulphate or sodium sulphate at a temperature ranging from 80°C to 140°C .

Curtius-type rearrangement (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) of (Ih) and (Ii) using an azide source such as diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a base such as triethyl amine in a protic solvent such as *tert*-butanol and at a temperature ranging from 25°C to the boiling point of the solvent, yields the corresponding N-*tert*-butoxycarbonyl-protected aminonaphthyridines (not shown).

Subsequent hydrolysis of the *tert*-butoxycarbonyl group under acidic conditions such as treatment with 4M HCl in dioxane at a temperature ranging from 0°C to 110°C yields, respectively, compounds of formula (If) and (Ig).

- 5 The compounds of formula (Ij) and (Ik) wherein G is =CH-, R³ is a group COOR⁴ and p is 1 may be prepared following the synthetic scheme illustrated in Figure 5.

FIGURE 5

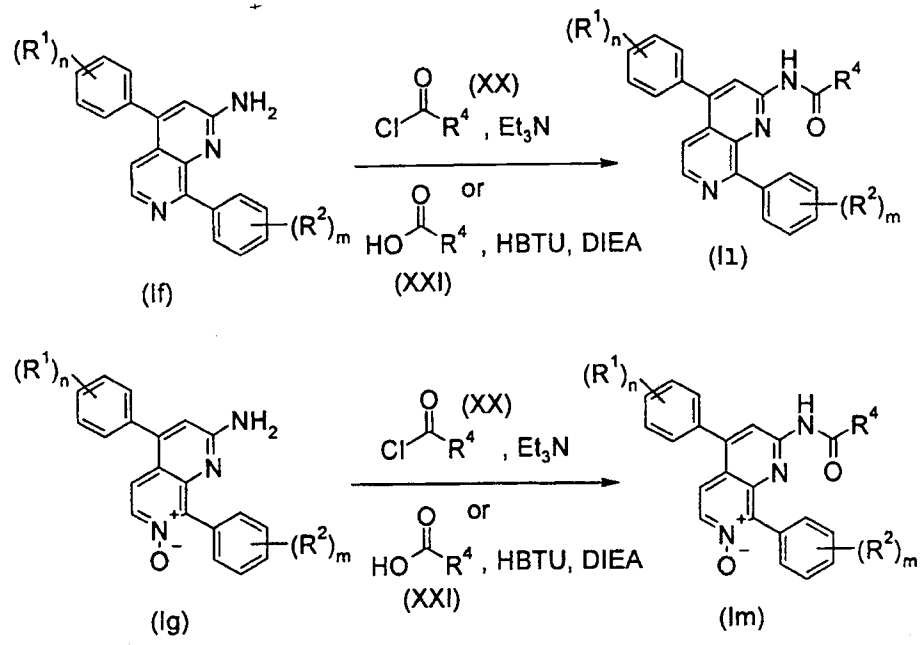


10

Compounds of formula (Ij) or (Ik) may be prepared by an modified acid-catalysed Friedländer-type cyclisation (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) of the corresponding 3-amino-4-oxo-pyridine (XII) or its N-oxide (XIX) and pyruvic acid methyl ester in the presence of a strong acid such as hydrochloric acid, sulfuric acid or perchloric acid in an aprotic organic solvent such as toluene or xylene in the presence of a drying agent such as anhydrous magnesium sulphate or sodium sulphate at a temperature ranging from 80°C to 140 °C.

- 15 In the particular case of compounds of formula (I) wherein G is =CH- and R³ is a group – NH-CO-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 6 may be used.
- 20

FIGURE 6

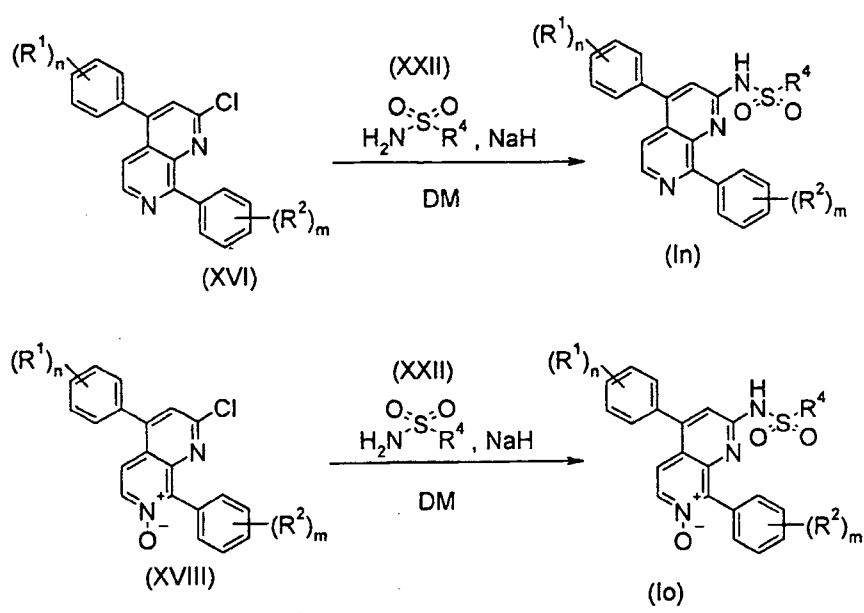


Reaction of aminonaphthyridines (If) or their N-oxides (Ig) with an acyl chloride (XX) in the presence of a base such as triethylamine, or diisopropylethylamine, using an halogenated solvent such as dichloromethane or an ether solvent such as dioxane at a temperature from 0°C to 110°C yields, respectively, compounds of formula (I1) and (Im).

Alternatively, compounds of formula (I1) and (Im) may be prepared by an amidation reaction of the corresponding aminonaphthyridines (If) and (Ig) with a carboxylic acid (XXI) in the presence of an amidation reagent such as 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and an organic base such as diisopropylethylamine or triethylamine in an aprotic organic solvent such as DMF or acetonitrile at room temperature.

In the particular case of compounds of formula (I) wherein G is =CH- and R³ is a group -NH-SO₂-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 7 may be used.

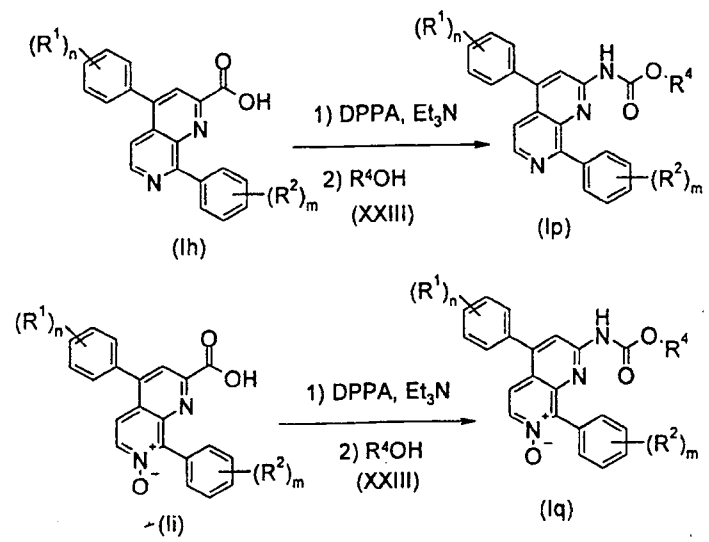
FIGURE 7



Thus, compounds of formula (In) and (Io) can be obtained by treatment, respectively, of
 5 chloronaphthyridines (XVI) or their N-oxides (XVIII) with sulfonamides of formula (XXII) in
 the presence of a base such as sodium hydride or potassium hydride using an aprotic
 organic solvent such as dioxane, toluene, DMF, THF or 1,2-dimethoxyethane at a
 temperature ranging from room temperature to the boiling point of the solvent.

10 The present invention also provides a process, following the synthetic scheme illustrated
 in Figure 8, for the preparation of compounds of formula (I) wherein G is =CH- and R³ is
 group -NH-CO-OR⁴.

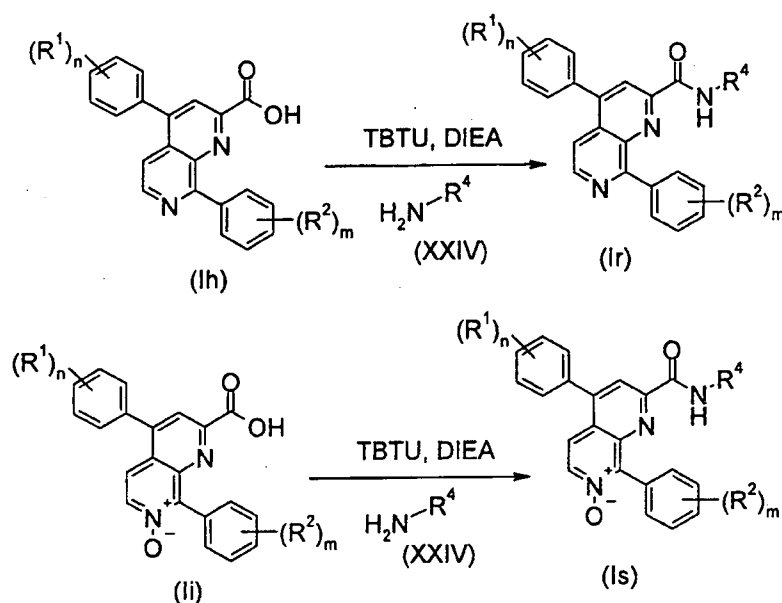
FIGURE 8



Curtius-type rearrangement (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2745) of (Ih) and (Ii) using an azide source such as diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a base such as triethyl amine in an aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF or 1,2-dimethoxyethane and at a temperature ranging from 25 °C to the boiling point of the solvent, followed by the addition of alcohols of formula (XXIII), yields, respectively, carbamates (Ip) and (Iq).

In the particular case of compounds of formula (I) where G is =CH- and R³ is a group – CO-NH-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 9 may be used.

FIGURE 9

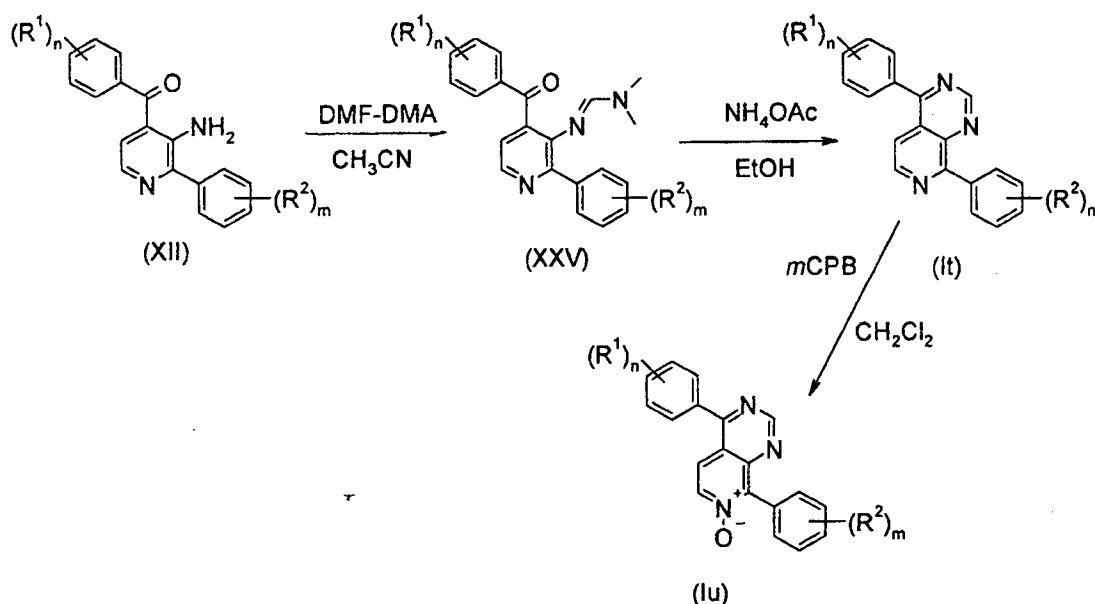


Compounds of formula (Ir) and (Is) may be prepared by an amidation reaction of the corresponding carboxynaphthyridines (Ih) and (Ii) with an amine of formula (XXIV) in the presence of an amidation reagent such as 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and an organic base such as diisopropylethylamine or triethylamine in an aprotic organic solvent such as DMF or acetonitrile at room temperature.

According to a further feature of the present invention, compounds of general formula (I) wherein G is nitrogen and R³ is a hydrogen atom can be prepared following the synthetic scheme illustrated in Figure 10.

5

FIGURE 10



Reaction of aminopyridines (XII) with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal using acetonitrile or a halogenated solvent such as dichloromethane at a temperature ranging from 0°C to 110°C yields compounds (XXV).

10

Compounds of formula (It) can be obtained by reaction of compounds of formula (XXV) with an ammonium source such as ammonium acetate in a protic solvent such as methanol, or ethanol at a temperature ranging from 0 °C to the boiling point of the solvent.

15

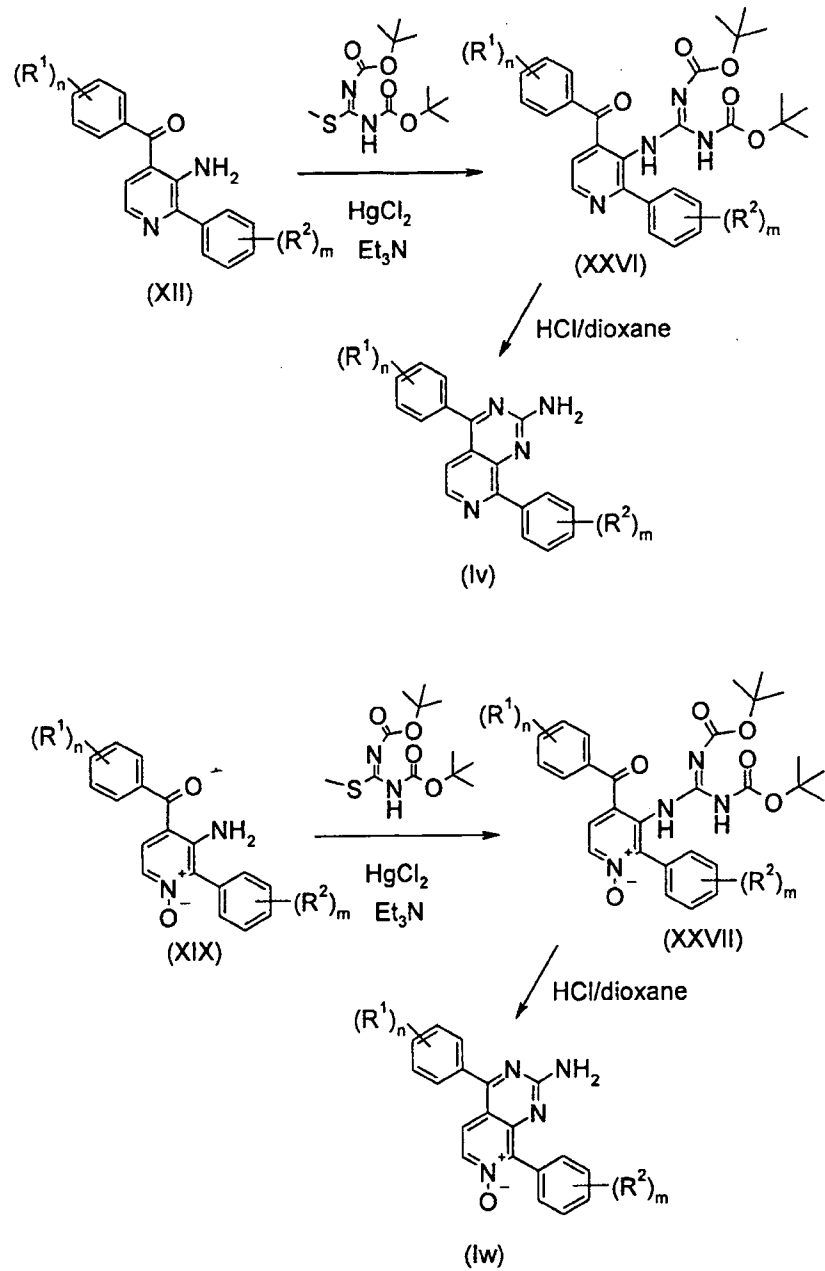
The nitrogen atom of the pyridine ring in the compounds of formula (It) may be selectively oxidised with an oxidising agent such as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic acid in an halogenated solvent such as dichloromethane, at a temperature ranging from 0°C to the boiling point of the solvent to yield the pyridine N-oxides of formula (Iu).

20

In the particular case of compounds of formula (I) where G is nitrogen and R³ is an amino group, the present invention also provides a process, following the synthetic scheme

illustrated in Figure 11, for the preparation of compounds of formula (XXXVI) and (XXXVII).

FIGURE 11



5

The intermediates of formula (XXVI) and (XXVII) may be obtained by reacting, respectively, the aminopyridines of formula (XII) and (XIX) with 1,3-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea. These reactions may be promoted by a Lewis acid such as mercury (II) chloride in an halogenated solvent such as

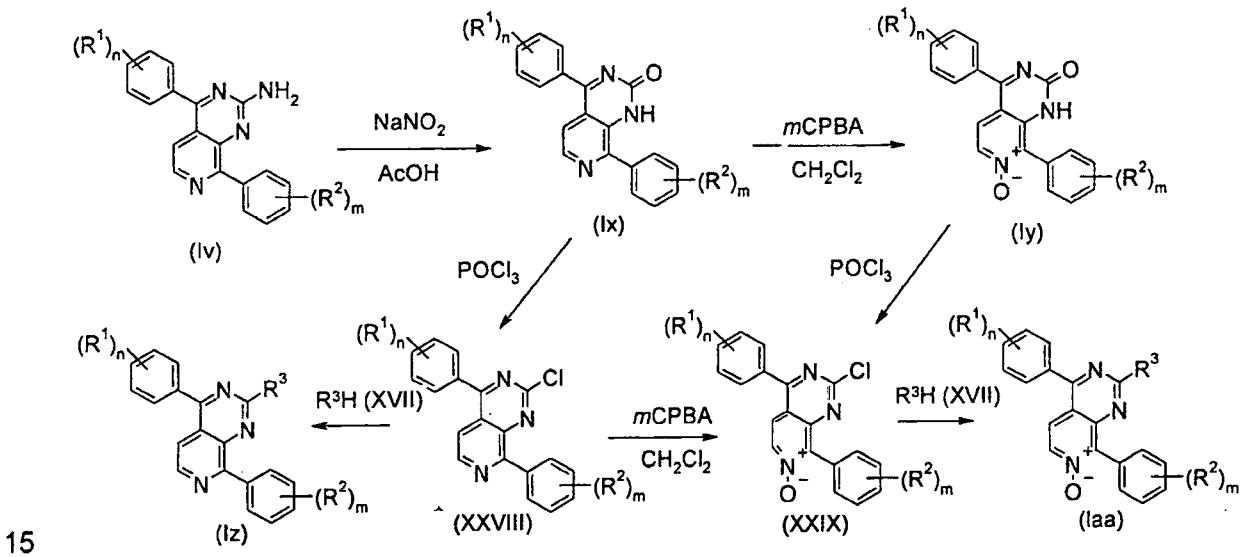
10

dichloromethane and in the presence of a base such as cesium carbonate, sodium carbonate or triethyl amine at a temperature ranging from 0°C to the boiling point of the solvent.

- 5 Reaction of intermediates (XXVI) and (XXVII) with organic or inorganic acids such as 4M HCl in dioxane at a temperature ranging from 0°C to 110°C yields, after an intramolecular cyclization reaction, the compounds of formula (Iv) and (Iw), respectively.

The present invention also provides a process, following the synthetic scheme illustrated
10 in Figure 12, for the preparation of compounds of formula (I) wherein G is nitrogen and R³ is selected from the group consisting of -OH, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

FIGURE 12



15

Reaction of aminopyridopyrimidines (Iv) with a nitrite source such as sodium nitrite in a protic solvent such as acetic acid at a temperature ranging from room temperature to the boiling point of the solvent yields the pyridopyrimidones (Ix).

20

Subsequent oxidation of the pyridopyrimidones of formula (Ix) with an oxidizing agent such as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic in a halogenated solvent such as dichloromethane and a temperature ranging from 0°C to the boiling point

25

of the solvent, yields the pyridopyrimidone N-oxides of formula (Iy).

The intermediates of formula (XXVIII) and (XXIX) may be obtained by reacting, respectively, the corresponding pyridopyrimidones of formula (Ix) and (Iy) with phosphorus oxybromide neat or in a halogenated solvent such as dichloromethane at a temperature from 60°C to 140°C.

5

The reaction of compounds (XXVIII) or (XXIX) with compounds of formula (XVII) in protic solvents such as 2-ethoxyethanol or in aprotic solvents such as toluene, in the presence or absence of a base such as diisopropylethylamine, triethylamine, cesium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate or potassium phosphate at a temperature between room temperature and 160°C gives, respectively, pyridopyrimidines (Iz) or pyridopyrimidine N-oxides (Iaa).

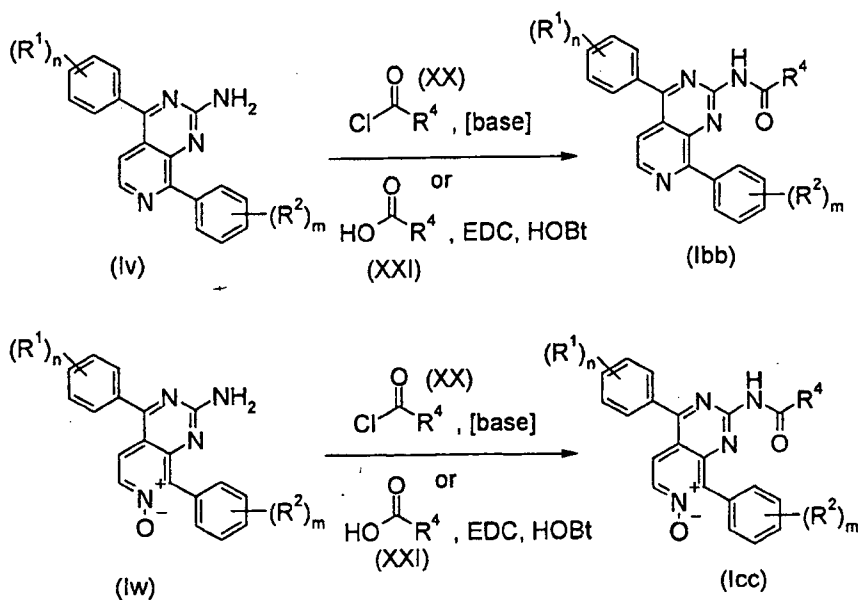
10

Alternatively, compounds of formula (XXIX) can be obtained by oxidation of the chloropyridopyrimidines of formula (XXVIII) with an oxidizing agent such as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic acid in a halogenated solvent such as dichloromethane and a temperature ranging from 0°C to the boiling point of the solvent.

15

20 In the particular case of compounds of formula (I) where G is nitrogen and R³ is a group -NH-CO-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 13 may be used.

FIGURE 13



Reaction of aminopyridopyrimidines (Iv) or their N-oxides (Iw) with an acyl chloride (XX) in the presence of a base such as triethylamine, or diisopropylethylamine, using an halogenated solvent such as dichloromethane or an ether solvent such as dioxane at a temperature from 0°C to 110°C yields, respectively, compounds of formula (Ibb) and (Icc).

5

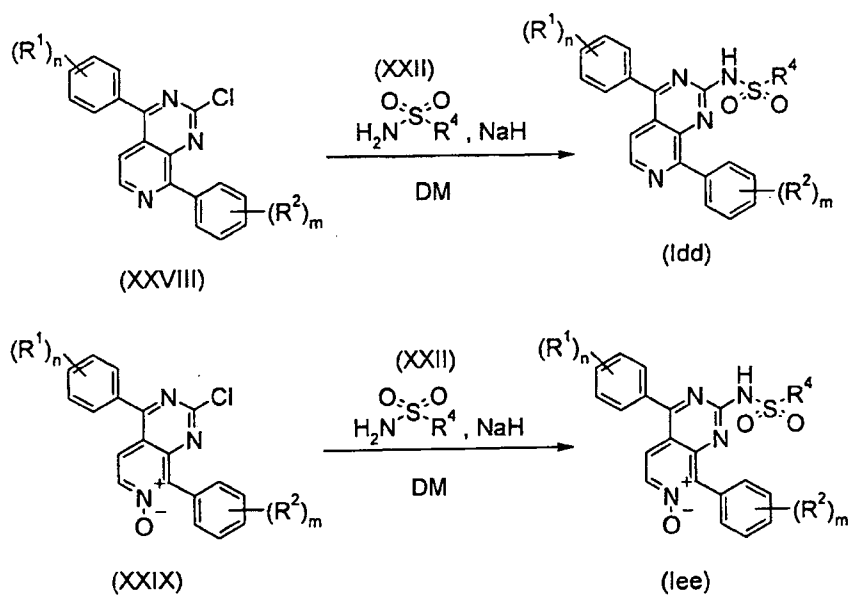
Alternatively, compounds of formula (Ibb) and (Icc) may be prepared by an amidation reaction of the corresponding aminopyridopyrimidines (Iv) and (Iw) with a carboxylic acid (XXI) in the presence of an amidation reagent such as 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-

10

tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and an organic base such as diisopropylethylamine or triethylamine in an aprotic organic solvent such as DMF or acetonitrile at room temperature.

15 In the particular case of compounds of formula (I) where G is nitrogen and R³ is a group –NH-SO₂-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 14 may be used.

FIGURE 14



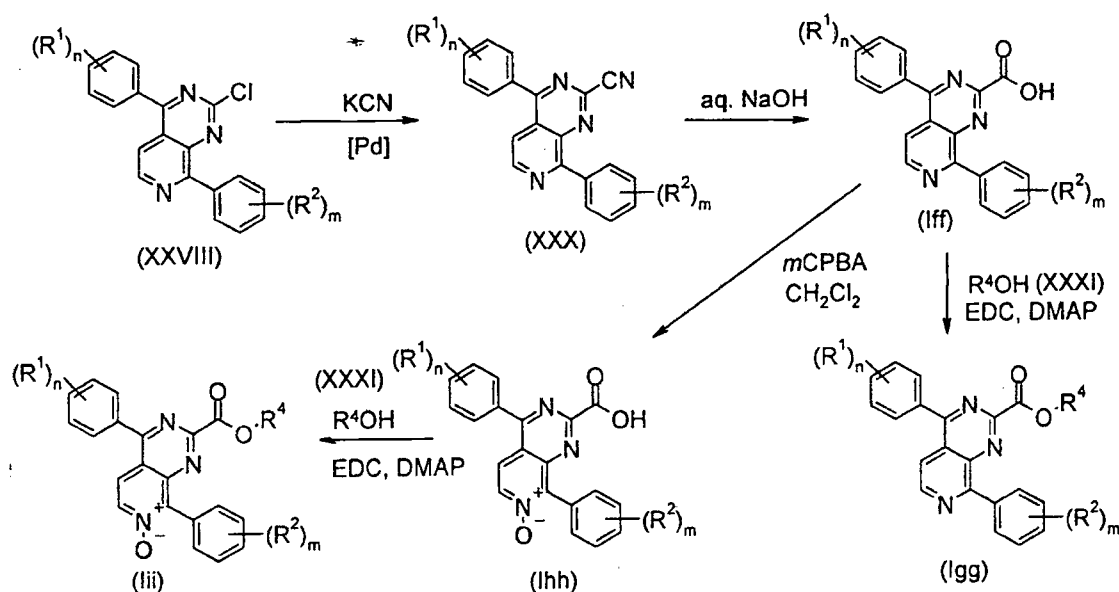
20

Thus, compounds of formula (Idd) and (Iee) can be obtained by treatment, respectively, of chloropyridopyrimidines (XXVIII) or their N-oxides (XXIX) with sulfonamides of formula (XII) in the presence of a base such as sodium hydride or potassium hydride using an

aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF, THF or 1,2-dimethoxyethane at a temperature ranging from room temperature to the boiling point of the solvent.

The present invention also provides a process, following the synthetic scheme illustrated in Figure 15, for the preparation of compounds of formula (I) wherein G is nitrogen and R³ is selected from the group consisting of -COOH and -COOR⁴.

FIGURE 15



10

Cyanoderivatives (XXX) may be obtained by reacting chloropyridopyrimidines (XXVIII) with a cyanide source such as potassium cyanide or sodium cyanide in the presence of a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) complex with dichloromethane (1:1), tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride or tris(dibenzylideneacetone)-dipalladium(0) in an aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF or 1,2-dimethoxyethane at a temperature from 80°C to 140°C.

Subsequent hydrolysis of the cyano group in compounds of formula (XXX) in basic conditions such as treatment with aqueous 1M NaOH or 1M KOH at a temperature ranging from room temperature to 110°C yields the carboxypyridopyrimidines of formula (Iff).

20

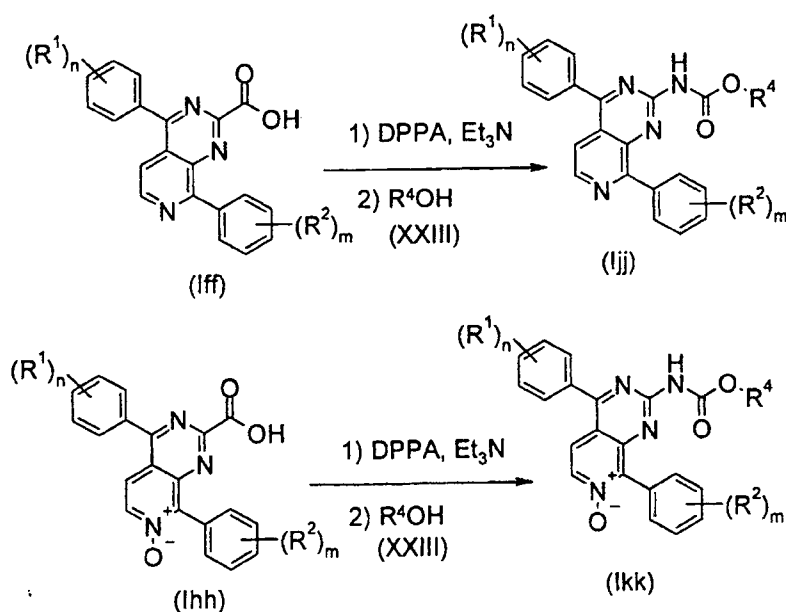
Oxidation of the carboxypyridopyrimidines of formula (lff) with an oxidizing agent such as Oxone®, magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate, hydrogen peroxide or *meta*-chloroperbenzoic acid, preferably with *meta*-chloroperbenzoic in a halogenated solvent such as dichloromethane and a temperature ranging from 0°C to the boiling point of the solvent, yields the carboxypyridopyrimidine N-oxides of formula (lhh).

Thus, treatment of compounds of formula (lff) or (lhh) with an alcohol of formula (XXXI) in the presence of an esterification reagent such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and a catalyst such as N,N-dimethylaminopyridine (DMAP) in an aprotic organic solvent such as THF, DMF or acetonitrile at room temperature yields, respectively, compounds (lgg) and (lii).

In the particular case of compounds of formula (I) where G is nitrogen and R³ is a group –NH-CO-OR⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 16 may be used.

15

FIGURE 16



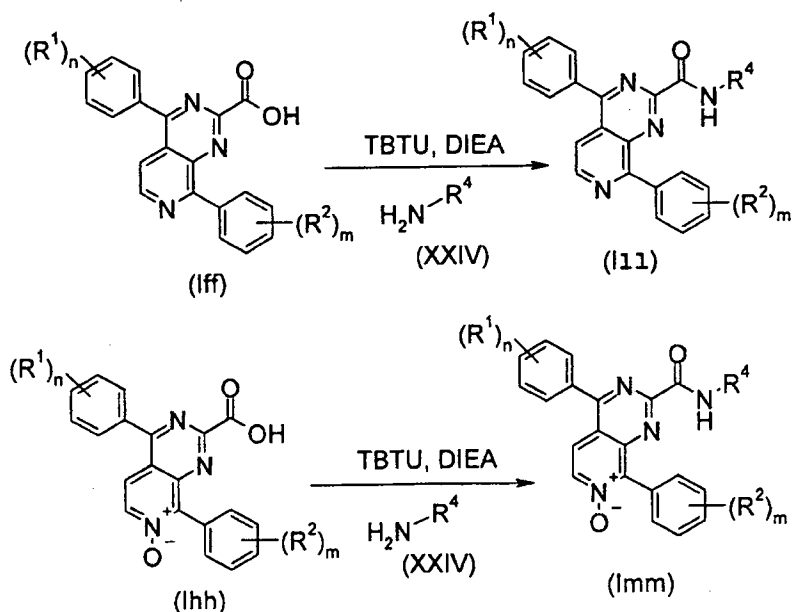
Curtius-type rearrangement (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) of (lff) and (lhh) using an azide source such as diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a base such as triethyl amine in an aprotic organic solvent such as dioxane, toluene, DMF or 1,2-dimethoxyethane and at a temperature ranging from 25 °C to the boiling point of the solvent, followed by the addition of alcohols of formula (XXIII), yields, respectively, carbamates (ljj) and (lkk).

20

In the particular case of compounds of formula (I) where G is nitrogen and R³ is a group -CO-NH-R⁴ the synthetic scheme shown below in Figure 17 may be used.

5

FIGURE 17



Compounds of formula (I11) and (Imm) may be prepared by an amidation reaction of the corresponding carboxypyridopyrimidines (Iff) and (Ihh) with an amine of formula (XXIV) in the presence of an amidation reagent such as 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU), 2-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC) and an organic base such as diisopropylethylamine or triethylamine in an aprotic organic solvent such as DMF or acetonitrile at room temperature.

The 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of formula (I) can be converted by methods known *per se* into pharmaceutically acceptable salts or N-oxides. Preferred salts are acid addition salts obtainable by treatment with organic or inorganic acids such as fumaric, tartaric, succinic or hydrochloric acid.

BIOLOGICAL TESTING

Inhibition assay

Enzymatic activity assay was performed in 96-well microtiter plates (Corning, catalog number # 3686) using a total volume of 50 μ l of an assay buffer composed of 50 mM

5 HEPES pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1.75 mM Na_3VO_4 .

Various concentrations of the test compound or vehicle controls were pre-incubated for one hour with 0.055 μ g/ml of the human p38 α (SAPK α) enzyme (obtained from University of Dundee). The reaction started by addition of biotinylated ATF2 substrate and ATP in concentrations around their K_m values (final concentration 0.62 μ M and 60 μ M

10 respectively) and took place for one hour at 25°C. Addition of the detection reagents, streptavidin -XL665 and anti-phosphoresidue antibody coupled to Europium cryptate, caused the juxtaposition of the cryptate and the XL665 fluorophore, resulting in fluorescence energy transfer (FRET). The FRET intensity depends on the amount of bounded cryptate antibody, which is proportional to the extent of substrate

15 phosphorylation. FRET intensity was measured using Victor 2V spectrofluorometer.

Data were analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose-response curve. The calculated IC_{50} value is the concentration of the test compound that caused a 50% decrease in the maximal FRET intensity.

20 Functional assay

The activity of compounds in inhibiting TNF α production was measured in a cellular assay using the human monocytic cell line THP-1. For this purpose, 2×10^5 cells/well were plated in tissue-culture treated round-bottom 96-well plates in RPMI (containing 10% FCS, L-Gln 2mM, Hepes buffer 10 mM, sodium pyruvate 1 mM, glucose 4.5 gr/L, $HNaCO_3$ 1.5 g/L and beta-mercaptoethanol 50 μ M), together with compounds at the desired test concentration and LPS (Sigma, L2630) at a final 10 μ g/ml concentration. Compounds were resuspended in 100% DMSO at a concentration of 1 mM and titrated thereof in 10x dilutions in medium. Controls included stimulated cells alone and stimulated cells treated with the highest

30 concentration of compound vehicle (1% DMSO). Cells were incubated for 5h at 37° C in a 5% CO_2 atmosphere. Cell supernatant was recovered by centrifugation and diluted 5-fold prior to testing in a standard human TNF α ELISA (RnD systems).

Data were analyzed by non-linear regression (Hill equation) to generate a dose-response curve. The calculated IC_{50} value is the concentration of the test compound that caused a

35 50% decrease in the maximal TNF α production.

Compounds of the present invention are good inhibitors of TNF α production. Preferred 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of the invention possess an IC₅₀ value for inhibiting TNF α production of less than 10 μ M, preferably less than 1 μ M and most preferably less than 100 nM.

5

Table 1 shows the activities in p38 assay of some compounds of the present invention.

TABLE 1

Example	p38 α IC ₅₀ (nM)
2	22
8	6
10	14
12	3.3
17	13
18	15
19	8
20	12
21	66
22	85
26	35
30	28
32	34

10

It can be seen from Table 1 that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase. Preferred 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidines derivatives of the invention possess an IC₅₀ value of inhibition of p38 α of less than 1 μ M, preferably less than 100 nM, more preferably less than 80 nM and most preferably less than 50 nM.

15

The 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidines derivatives of the invention are useful in the treatment or prevention of diseases known to be susceptible to improvement by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase. Such diseases are, for example rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, COPD, Crohn's disease, irritable bowle syndrome, adult respiratory distress

20

syndrome, osteoporosis Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis or multiple myeloma.

Accordingly, the 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of the invention
5 and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof may be used in a method of treatment of disorders of the human or animal body which comprises administering to a subject requiring such treatment an effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise 0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight of the composition
15 depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application.

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with
20 colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 2 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known *per se* and the actual excipients used depend *inter alia* on the intended method of
25 administering the compositions.

The 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of the invention may also be combined with other active compounds in the treatment of diseases known to be
30 susceptible to improvement by treatment with an inhibitor of the p38 mitogen-activated protein kinase.

The combinations of the invention can optionally comprise one or more additional active substances which are known to be useful in the treatment of respiratory or inflammatory
35 disorders, such as antagonists of M3 muscarinic receptors, β 2-agonists, PDE4 inhibitors,

corticosteroids or glucocorticoids, CysLT1 and/or CysLT2 antagonists (also known as leukotriene D4 antagonists), inhibitors of egfr-kinase, antagonists of the A2b adenosine receptor, NK1-receptor antagonists, CRT_h2 antagonists, syk kinase inhibitors, CCR3 antagonists, VLA-4 antagonists and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate.

When 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of the invention are used for the treatment of respiratory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disorder, pulmonary fibrosis, emphysema it may be advantageous to use them in combination with other active compounds known to be useful in the treatment of respiratory diseases such as (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) CysLT1 and/or CysLT2 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) A2b antagonists, (8) NK1 receptor antagonists, (9) CRT_h2 antagonists, (10) syk kinase inhibitors, (11) CCR3 antagonists, (12) VLA-4 antagonists and (13) disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate.

When 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivatives of the invention are used for the treatment of autoimmune diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, fibromyalgia, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis and Crohn's disease, multiple sclerosis, diabetes, glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, chronic thyroiditis, Grave's disease, hemolytic anemia, autoimmune gastritis, autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, autoimmune chronic active hepatitis, myasthenia gravis, or Addison's disease it may be advantageous to use them in combination with other active compounds known to be useful in the treatment of autoimmune diseases such as PDE4 inhibitors, CysLT1 and/or CysLT2 antagonists, inhibitors of egfr-kinase, A2b antagonists, NK1 receptor antagonists, CCR3 antagonists, VLA-4 antagonists and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Examples of suitable M3 antagonists (anticholinergics) that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are tiotropium salts, oxitropium salts, flutropium salts, ipratropium salts, glycopyrronium salts, trospium salts, revatropate, espatropate, 3-[2-hydroxy-2,2-bis(2-thienyl)acetoxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 1-(2-Phenylethyl)-3-(9H-xanthen-9-ylcarbonyloxy)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane salts, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-3-

- carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester salts (DAU-5884), 3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-cyclobutyl-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-one (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-cyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide (J-104135), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4(S)-methylhexyl)piperidin-4-yl]-2-phenylacetamide (J-106366), 2(R)-Cyclopentyl-2-hydroxy-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)-4-piperidinyl]-2-phenylacetamide (J-104129), 1-[4-(2-aminoethyl)piperidin-1-yl]-2(R)-[3,3-difluorocyclopent-1(R)-yl]-2-hydroxy-2-phenylethan-1-one (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(cyclohexylmethyl)piperidin-3(R)-ylmethyl]carbamoylethyl]carbamoylethyl]-3,3,3-triphenylpropionamide (Banyu CPTP),
- 10 2(R)-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-butyryl ester (Ranbaxy 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, 7-endo-(2-hydroxy-2,2-diphenylacetoxy)-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0(2,4)]nonane salts, 7-(2,2-diphenylpropionyloxy)-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane salts, 7-hydroxy-7,9,9-trimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane 9-methyl-9H-fluorene-
- 15 9-carboxylic acid ester salts, all of them optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally in the form of their pharmacologically-compatible acid addition salts. Among the salts chlorides, bromides, iodides and methanesulphonates are preferred.
- 20 Examples of suitable β 2-agonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoetharine, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, metaprotenerol, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrine,
- 25 rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfoneterol, terbutaline, tiaramide, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl]-N,N-dimethylacetamide hydrochloride monohydrate, carmoterol, QAB-149 and 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one, 4-hydroxy-7-[2-[[2-
- 30 [[3-(2-phenylethoxy)propyl]sulfonyl]ethyl]amino]ethyl]-2(3H)-benzothiazolone, 1-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-methoxybenzylamino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N - dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-
- 35 benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-

hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-one, 1-(4-amino-3-chloro-5-trifluoromethylphenyl)-2-tert-butylamino]ethanol and 1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts and the compounds claimed in Spanish Patent application numbers P200501229 and P200601082. When the β 2-agonists are in the form of a salt or derivative it is particularly preferred that it is in a form selected from the sodium salts, sulfbenzoates, phosphates, isonicotinates, acetates, propionates, dihydrogen phosphates, palmitates, pivalates, fumarates, furoates, xinafoates or mixtures thereof.

The following β 2-agonists are of special interest for the combination with the compounds of formula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamine, fenoterol, formoterol, hexoprenaline, ibuterol, isoprenaline, levosalbutamol, mabuterol, meluadrine, nolomirole, orciprenaline, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrine, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfoneterol, terbutaline, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 and QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers, and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts

Still most preferred are the following β 2-agonists: formoterol, salmeterol and GSK-597901, GSK-159797, QAB-149 optionally in the form of their racemates, their enantiomers, their diastereomers and mixtures thereof, and optionally their pharmacologically-compatible acid addition salts. Still more preferred are salmeterol and formoterol.

Examples of suitable PDE4 inhibitors that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are denbutylline, rolipram, cipamfylline, arofylline, flaminast, piclamilast, mesopram, drotaverine hydrochloride, lirimilast, cilomilast, 6-[2-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazol-4-yl]pyridine-2-carboxylic acid, (R)-(+)-4-[2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethyl]pyridine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide, 9-(2-Fluorobenzyl)-N6-methyl-2-(trifluoromethyl)adenine, N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-8-

methoxyquinoline-5-carboxamide, N-[9-Methyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridine-4-carboxamide, 3-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxybenzyl]-6-(ethylamino)-8-isopropyl-3H-purine hydrochloride, 4-[6,7-Diethoxy-2,3-bis(hydroxymethyl)naphthalen-1-yl]-1-(2-methoxyethyl)pyridin-2(1H)-one, 2-carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-one, *cis* [4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) and the compounds claimed in the PCT patent application numbers WO03/097613, WO2004/058729 A1 and WO 2005/049581 A1.

10

Examples of suitable corticosteroids and glucocorticoids that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, naflocort, deflazacort, halopredone acetate, budesonide, beclomethasone dipropionate, hydrocortisone, triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide, flucinonide, clocortolone pivalate, methylprednisolone aceponate, dexamethasone palmitoate, tipredane, hydrocortisone aceponate, prednicarbate, alclometasone dipropionate, halometasone, methylprednisolone suleptanate, mometasone furoate, rimexolone, prednisolone farnesylate, ciclesonide, deprodone propionate, fluticasone propionate, halobetasol propionate, loteprednol etabonate, betamethasone butyrate propionate, flunisolide, prednisone, dexamethasone sodium phosphate, triamcinolone, betamethasone 17-valerate, betamethasone, betamethasone dipropionate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone sodium succinate, prednisolone sodium phosphate and hydrocortisone probutate.

25

Examples of suitable CysLT1 and/or CysLT2 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are tomelukast, Ibudilast, pobelukast, pranlukast hydrate, zafirlukast, ritelukast, verlukast, sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast sodium, masilukast, montelukast sodium, 5-[3-[3-(2-Quinolinylmethoxy)phenoxy]propyl]-1H-tetrazole, (E)-8-[2-[4-[4-(4-Fluorophenyl)butoxy]phenyl]vinyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-benzopyran-4-one sodium salt, 2-[N-[4-(4-Chlorophenylsulfonamido)butyl]-N-[3-(4-isopropylthiazol-2-ylmethoxy)benzyl]sulfamoyl]benzoic acid, (3R,4R)-3-[6-(5-Fluorobenzothiazol-2-ylmethoxy)-4-hydroxy-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-ylmethyl]benzoic acid, 2-[2-[2-(4-tert-Butylthiazol-2-yl)benzofuran-5-yloxymethyl]phenyl]acetic acid hydrochloride, 5-[2-[4-(Quinolin-2-ylmethoxy)phenoxy]methyl]benzyl]-1H-tetrazole, (E)-2,2-Diethyl-3'-[2-[2-(4-

30

35

- isopropyl)thiazolyl]ethenyl]succinanilic acid; 4-[4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylsulfonyl]phenyl]-4-oxobutyric acid, [[5-[[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl]thio]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]thio]acetic acid, 9-[(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)methyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one, 5-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-8-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4,6-dithiaoctanoic acid sodium salt; 3-[1-[3-[2-(7-Chloroquinolin-2-yl)vinyl]phenyl]-1-[3-(dimethylamino)-3-oxopropylsulfanyl]methylsulfanyl]propionic acid sodium salt, 6-(2-Cyclohexylethyl)-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin-9(1H)-one, (R)-3-[2-Methoxy-4-[N-(2-methylphenylsulfonyl)carbamoyl]benzyl]-1-methyl-N-(4,4,4-trifluoro-2-methylbutyl)indole-5-carboxamide, MCC-847 (from AstraZeneca), (+)-4(S)-(4-Carboxyphenylthio)-7-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-5(Z)-heptenoic acid and the compounds claimed in PCT patent application WO2004/043966A1.

- Examples of suitable inhibitors of egfr-kinase that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, erlotinib hydrochloride, canertinib dihydrochloride, lapatinib, and N-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)-2(E)-butenamide.
- Examples of suitable antagonists of the A2b adenosine receptor that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are CVT-6883 from CV Therapeutics, 4-(1-butylxanthin-8-yl)benzoic acid, 8-[1-[3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-dipropylxanthine, N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-[5-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-3-yloxy]acetamide, 8-[4-[5-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy]phenyl]-1,3-dipropylxanthine, 3-[5-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2-(pyrazin-2-ylamino)thiazol-4-yl]benzonitrile, 4-(2,6-dioxo-1-propyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl)benzenesulfonic acid, 1-[2-[8-(3-fluorophenyl)-9-methyl-9H-adenin-2-yl]ethynyl]cyclopentanol hydrochloride, N-(2-acetylphenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)phenoxy]acetamide, N-(4-acetylphenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)phenoxy]acetamide, N-(4-cyanophenyl)-2-[4-(1,3-dipropylxanthin-8-yl)phenoxy]acetamide, 4-(3,4-dichlorophenyl)-5-(4-pyridinyl)thiazol-2-amine or the compounds of international patent applications WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1 and Spanish patent applications P200502433 and P200501876.

Examples of suitable NK1-receptor antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are nelpitantium besilate, dapitant, lanepitant, vofopitant hydrochloride, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-Pentylphenyl)propionyl]-threonyl-N-methyl-2,3-dehydrotyrosyl-leucyl-D-phenylalanyl-allo-

5 threonyl-asparaginyll-serine C-1.7-O-3.1 lactone, 1-Methylindol-3-ylcarbonyl-[4(R)-hydroxy]-L-prolyl-[3-(2-naphthyl)]-L-alanine N-benzyl-N-methylamide, (+)-(2S,3S)-3-[2-Methoxy-5-(trifluoromethoxy)benzylamino]-2-phenylpiperidine, (2R,4S)-N-[1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoyl]-2-(4-chlorobenzyl)piperidin-4-yl]quinoline-4-carboxamide, 3-

10 ylmethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-1-phosphinic acid bis(N-methyl-D-glucamine) salt; [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-3(S)-(4-fluorophenyl)-4-morpholinylmethyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonic acid 1-deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol (1:2) salt, 1'-[2-[2(R)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]spiro[benzo[c]thiophen-1(3H)-4'-piperidine]

15 2(S)-oxide hydrochloride and the compound CS-003 described in Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664.

Examples of suitable CRTh2 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are 2-[5-Fluoro-2-methyl-1-

20 [4-(methylsulfonyl)phenylsulfonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid, Ramatroban, [(3R)-4-(4-chlorobenzyl)-7-fluoro-5-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrocyclopenta[b]indol-3-yl]acetic acid and (1R,2R,3S,5S)-7-[2-(5-Hydroxybenzothiophen-3-ylcarboxamido)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl]-5(Z)-heptenoic acid

25 Examples of suitable Syk kinase inhibitors that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are piceatannol, 2-(2-Aminoethylamino)-4-[3-(trifluoromethyl)phenylamino] pyrimidine-5-carboxamide, R-091 (from Rigel), R-112 (from Rigel), R-343 (from Rigel), R-788 (from Rigel), 6-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-

30 pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one benzenesulfonate, 1-(2,4,6-Trihydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one, N-[4-[6-(Cyclobutylamino)-9H-purin-2-ylamino]phenyl]-N-methylacetamide, 2-[7-(3,4-Dimethoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-ylamino]pyridine-3-carboxamide dihydrochloride and AVE-0950 (from Sanofi-Aventis).

- Examples of CCR3 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are 4-[3-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)morpholin-2(S)-ylmethyl]ureidomethyl]benzamide, N-[1(R)-[4-(3,4-Dichlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methylpropyl]-N'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)urea, N-[1(S)-[4-(4-Chlorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-2-hydroxypropyl]-N'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)urea, 3-[3-(3-Acetylphenyl)ureido]-2-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]-N-methylbenzamide, 4-(3,4-Dichlorobenzyl)-1-methyl-1-[3-methyl-2(R)-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ureido]butyl]piperidinium chloride, N-[2-[4(R)-(3,4-Dichlorobenzyl)pyrrolidin-2(S)-yl]ethyl]-2-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin-2-ylsulfanyl]acetamide, CRIC-3 (from IPF Pharmaceuticals), 2(R)-[1-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]piperidin-4-ylmethyl]pentanoic acid, 8-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]-3,3-dipropyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane-2(S)-carboxylic acid, 11-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-4(S)-(3-thienyl)pyrrolidin-3(S)-ylmethyl]-3,14-dioxo-11-azadispiro[5.1.5.2]pentadecane-15(S)-carboxylic acid, W-56750 (from Mitsubishi Pharma), N-[1(S)-[3endo-(4-Chlorobenzyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl]-2(S)-hydroxypropyl]-N'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)urea, N-(3-Acetylphenyl)-N'-[(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-ylmethyl]cyclohexyl]urea benzenesulfonate, trans-1-(Cycloheptylmethyl)-4-(2,7-dichloro-9H-xanthen-9-ylcarboxamido)-1-methylpiperidinium iodide, GW-782415 (from GlaxoSmithKline), GW-824575 (from GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-Dichlorobenzyl)-1,4'-bipiperidin-3-ylmethyl]quinoline-6-carboxamide, N-[1-(6-Fluoronaphthalen-2-ylmethyl)pyrrolidin-3(R)-yl]-2-[1-(3-hydroxy-5-methylpyridin-2-ylcarbonyl)piperidin-4-ylidene]acetamide fumarate and DIN-106935 (from Bristol-Myers Squibb).
- 25 Examples of VLA-4 antagonists that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are N-[4-[3-(2-Methylphenyl)ureido]phenylacetyl]-L-leucyl-L-aspartyl-L-valyl-L-proline, 3(S)-[2(S)-[4,4-Dimethyl-3-[4-[3-(2-methylphenyl)ureido]benzyl]-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-4-methylpentanoylamino]-3-phenylpropionic acid, 2(S)-(2,6-Dichlorobenzamido)-3-(2',6'-dimethoxybiphenyl-4-yl)propionic acid, RBx-4638 (from Ranbaxy), R-411 (from Roche), RBx-7796 (from Ranbaxy), SB-683699 (from GlaxoSmithKline), DW-908e (from Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (from Roche), AJM-300 (from Ajinomoto), PS-460644 (from Pharmacopeia) and the compounds claimed in PCT patent application numbers WO 02/057242 A2 and WO 2004/099126 A1.

Examples of disease modifying antirheumatic drugs (DMARs) that can be combined with the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention are auranofin, azathioprine, bucillamine, cyclosporine, iguratimod, leflunomide, methotrexate, pentostatin, rimacalib hydrochloride, romazarit, salazodine, sulphasalazine, teriflunomide, 5 (E)-5-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-ethylisothiazolidine 1,1-dioxide, cis-2-(4-Chlorophenyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazole hydrochloride, 2-[8-[2-[6-(Methylamino)pyridyl-2-ylethoxy]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-4-(S)-yl]acetic acid, 4-acetoxy-2-(4-methylphenyl)benzothiazole, 3-[4-Methyl-3-[N-methyl-N-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropionitrile 10 (CP-690550), 3-Deazaadenosine, 6-[5-Fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-one benzenesulfonate (R-406), AD-452 from Sosei, AD-827 from Arakis, BB-2983 from British Biotech, SC-12267 from 4SC, CPH-82 from Conpharm, R-1295 from Roche, R-1503 from Roche and N2-[3-[1(S)-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)ethyl]isoxazol-5-yl]morpholine-4-carboxamidine 15 hydrochloride (SMP-114).

The combinations of the invention may be used in the treatment of disorders which are susceptible to amelioration by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase. Thus, the present application encompasses methods of treatment of these disorders, as well as 20 the use of the combinations of the invention in the manufacture of a medicament for the treatment of these disorders.

Preferred examples of such disorders are those respiratory diseases, wherein the use of bronchodilating agents is expected to have a beneficial effect, for example asthma, acute 25 or chronic bronchitis, emphysema, or Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

The active compounds in the combinations of the invention may be administered by any suitable route, depending on the nature of the disorder to be treated, e.g. orally (as syrups, tablets, capsules, lozenges, controlled-release preparations, fast-dissolving 30 preparations, etc); topically (as creams, ointments, lotions, nasal sprays or aerosols, etc); by injection (subcutaneous, intradermic, intramuscular, intravenous, etc.) or by inhalation (as a dry powder, a solution, a dispersion, etc).

The active compounds in the combination, i.e. the inhibitors of the p38 mitogen-activated 35 protein kinase of the invention, and the other optional active compounds may be

administered together in the same pharmaceutical composition or in different compositions intended for separate, simultaneous, concomitant or sequential administration by the same or a different route.

- 5 One execution of the present invention consists of a kit of parts comprising an the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the present invention together with instructions for simultaneous, concurrent, separate or sequential use in combination with another active compound useful in the treatment of a respiratory disease which responds to inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase.

10

Another execution of the present invention consists of a package comprising an inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of formula (I) and another active compound useful in the treatment of a respiratory disease for the simultaneous, concurrent, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease which responds to the inhibition

- 15 of the p38 mitogen-activated protein kinase.

In a preferred embodiment of the invention the active compounds in the combination are administered by inhalation through a common delivery device, wherein they can be formulated in the same or in different pharmaceutical compositions.

20

In the most preferred embodiment the inhibitors of the p38 mitogen-activated protein kinase of the invention and the other active compound as defined above are both present in the same pharmaceutical composition and are administered by inhalation through a common delivery device.

25

The pharmaceutical formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient(s) into association with the carrier. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association

30 the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation.

- Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined
- 35 amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in

an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil- in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

- 5 A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil, glycerine or water with flavouring or colouring agent.

- 10 Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, talc, gelatine, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose.

- 15 A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, surface active or dispersing agent. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient
20 therein.

- 25 Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for example using the aforementioned carriers in a hard gelatine capsule. Where the composition is in the form of a soft gelatine capsule any pharmaceutical carrier routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatine capsule.

- 30 Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier substance) such as lactose or starch. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 2µg and 150 µg of each therapeutically active ingredient. Alternatively, the active ingredient (s) may be presented
35 without excipients.

Packaging of the formulation may be suitable for unit dose or multi-dose delivery. In the case of multi-dose delivery, the formulation can be pre-metered or metered in use. Dry powder inhalers are thus classified into three groups: (a) single dose, (b) multiple unit
5 dose and (c) multi dose devices.

For inhalers of the first type, single doses have been weighed by the manufacturer into small containers, which are mostly hard gelatine capsules. A capsule has to be taken from a separate box or container and inserted into a receptacle area of the inhaler. Next, the
10 capsule has to be opened or perforated with pins or cutting blades in order to allow part of the inspiratory air stream to pass through the capsule for powder entrainment or to discharge the powder from the capsule through these perforations by means of centrifugal force during inhalation. After inhalation, the emptied capsule has to be removed from the inhaler again. Mostly, disassembling of the inhaler is necessary for inserting and removing
15 the capsule, which is an operation that can be difficult and burdensome for some patients. Other drawbacks related to the use of hard gelatine capsules for inhalation powders are (a) poor protection against moisture uptake from the ambient air, (b) problems with opening or perforation after the capsules have been exposed previously to extreme relative humidity, which causes fragmentation or indenture, and (c) possible inhalation of
20 capsule fragments. Moreover, for a number of capsule inhalers, incomplete expulsion has been reported (e. g. Nielsen et al, 1997).

Some capsule inhalers have a magazine from which individual capsules can be transferred to a receiving chamber, in which perforation and emptying takes place, as
25 described in WO 92/03175. Other capsule inhalers have revolving magazines with capsule chambers that can be brought in line with the air conduit for dose discharge (e. g. WO91/02558 and GB 2242134). They comprise the type of multiple unit dose inhalers together with blister inhalers, which have a limited number of unit doses in supply on a disk or on a strip.

30

Blister inhalers provide better moisture protection of the medicament than capsule inhalers. Access to the powder is obtained by perforating the cover as well as the blister foil, or by peeling off the cover foil. When a blister strip is used instead of a disk, the number of doses can be increased, but it is inconvenient for the patient to replace an

empty strip. Therefore, such devices are often disposable with the incorporated dose system, including the technique used to transport the strip and open the blister pockets.

Multi-dose inhalers do not contain pre-measured quantities of the powder formulation.

- 5 They consist of a relatively large container and a dose measuring principle that has to be operated by the patient. The container bears multiple doses that are isolated individually from the bulk of powder by volumetric displacement. Various dose measuring principles exist, including rotatable membranes (e. g. EP0069715) or disks (e. g. GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 and EP 0674533), rotatable cylinders (e. g. EP 0166294; GB 10 2165159 and WO 92/09322) and rotatable frustums (e. g. WO 92/00771), all having cavities which have to be filled with powder from the container. Other multi dose devices have measuring slides (e. g. US 5201308 and WO 97/00703) or measuring plungers with a local or circumferential recess to displace a certain volume of powder from the container to a delivery chamber or an air conduit e. g. EP 0505321, WO 92/04068 and WO 15 92/04928.

Reproducible dose measuring is one of the major concerns for multi dose inhaler devices.

- 20 The powder formulation has to exhibit good and stable flow properties, because filling of the dose measuring cups or cavities is mostly under the influence of the force of gravity.

- For reloaded single dose and multiple unit dose inhalers, the dose measuring accuracy and reproducibility can be guaranteed by the manufacturer. Multi dose inhalers on the other hand, can contain a much higher number of doses, whereas the number of 25 handlings to prime a dose is generally lower.

- Because the inspiratory air stream in multi-dose devices is often straight across the dose measuring cavity, and because the massive and rigid dose measuring systems of multi dose inhalers can not be agitated by this inspiratory air stream, the powder mass is simply 30 entrained from the cavity and little de-agglomeration is obtained during discharge.

- Consequently, separate disintegration means are necessary. However in practice, they are not always part of the inhaler design. Because of the high number of doses in multi-dose devices, powder adhesion onto the inner walls of the air conduits and the de- 35 agglomeration means must be minimized and/or regular cleaning of these parts must be

possible, without affecting the residual doses in the device. Some multi dose inhalers have disposable drug containers that can be replaced after the prescribed number of doses has been taken (e. g. WO 97/000703). For such semi-permanent multi dose inhalers with disposable drug containers, the requirements to prevent drug accumulation
5 are even stricter.

Apart from applications through dry powder inhalers the compositions of the invention can be administered in aerosols which operate via propellant gases or by means of so-called atomisers, via which solutions of pharmacologically-active substances can be sprayed
10 under high pressure so that a mist of inhalable particles results. The advantage of these atomisers is that the use of propellant gases can be completely dispensed with.

Such atomisers are described, for example, in PCT Patent Application No. WO 91/14468 and International Patent Application No. WO 97/12687, reference here being made to the
15 contents thereof.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied
20 propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the active ingredient (s) and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e. g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra-
fluoroethane, especially 1,1, 1, 2-tetrafluoroethane, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propane
25 or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be excipient free or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants eg oleic acid or lecithin and cosolvents eg ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (eg an aluminium canister) closed with a valve (eg a metering valve) and fitted into an
30 actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum particle size for inhalation into the bronchial system is usually 1-10 μ , preferably 2-5 μ . Particles having a size above 20 μ are generally too large when inhaled to reach the
35 small airways. To achieve these particle sizes the particles of the active ingredient as

produced may be size reduced by conventional means eg by micronisation. The desired fraction may be separated out by air classification or sieving. Preferably, the particles will be crystalline.

Achieving high dose reproducibility with micronised powders is difficult because of their
5 poor flowability and extreme agglomeration tendency. To improve the efficiency of dry powder compositions, the particles should be large while in the inhaler, but small when discharged into the respiratory tract. Thus, an excipient such as lactose or glucose is generally employed. The particle size of the excipient will usually be much greater than the inhaled medicament within the present invention. When the excipient is lactose it will
10 typically be present as milled lactose, preferably crystalline alpha lactose monohydrate.

Pressurized aerosol compositions will generally be filled into canisters fitted with a valve, especially a metering valve. Canisters may optionally be coated with a plastics material e. g. a fluorocarbon polymer as described in W096/32150. Canisters will be fitted into an
15 actuator adapted for buccal delivery.

Typical compositions for nasal delivery include those mentioned above for inhalation and further include non-pressurized compositions in the form of a solution or suspension in an inert vehicle such as water optionally in combination with conventional excipients such as
20 buffers, anti-microbials, tonicity modifying agents and viscosity modifying agents which may be administered by nasal pump.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a
25 medicated plaster, patch or membrane.

Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

30 The amount of each active which is required to achieve a therapeutic effect will, of course, vary with the particular active, the route of administration, the subject under treatment, and the particular disorder or disease being treated.

Effective doses are normally in the range of 2-2000 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day. Preferably, the active ingredients are administered once or twice a day.

- 5 Each dosage unit may contain for example from 0.1 mg to 1000 mg and preferably from 1 mg to 100 mg of a 1,7-naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine derivative of the invention or a pharmaceutical acceptable salt thereof.

- When combinations of actives are used, it is contemplated that all active agents would be
- 10 administered at the same time, or very close in time. Alternatively, one or two actives could be taken in the morning and the other (s) later in the day. Or in another scenario, one or two actives could be taken twice daily and the other (s) once daily, either at the same time as one of the twice-a-day dosing occurred, or separately. Preferably at least two, and more preferably all, of the actives would be taken together at the same time.
- 15 Preferably, at least two, and more preferably all actives would be administered as an admixture.

- The active substance compositions according to the invention are preferably administered in the form of compositions for inhalation delivered with the help of inhalers, especially dry
- 20 powder inhalers, however, any other form or parenteral or oral application is possible. Here, the application of inhaled compositions embodies the preferred application form, especially in the therapy of obstructive lung diseases or for the treatment of asthma.

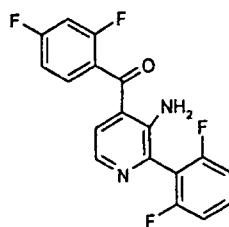
- 25 The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (1 to 34) including Preparation Examples (Preparations 1-15) which do not limit the scope of the invention in any way.

- ¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300
- 30 spectrometer. Melting points were recorded using a Büchi B-540 apparatus. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2795 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 100 mm, 3.5 mm) column. As detectors a Micromass ZMD mass spectrometer using ES ionization and a Waters 996 Diode Array detector were used. The mobile phase was formic acid (0.46 ml), ammonia (0.115 ml) and water (1000 ml) (A) and
- 35 formic acid (0.4 ml), ammonia (0.1 ml), methanol (500 ml) and acetonitrile (500 ml) (B):

initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 ml/min. The injection volume was 5 µl. Diode array chromatograms were processed at 210 nm.

5 PREPARATIONS

PREPARATION 1



3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)pyridin-4-yl[(2,4-difluorophenyl)methanone

10

a) 2,2-Dimethyl-N-pyridin-3-ylpropanamide

To an ice-cooled solution of 3-aminopyridine (6 g, 63.8 mmol) and triethylamine (9.72 mL, 70.2 mmol) in 124 mL of dichloromethane under argon, was carefully added pivaloyl chloride (7.92 mL, 64.4 mmol) in 16 mL of dichloromethane. After the addition was completed, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 minutes and then at room temperature for 18 hours. The mixture was washed with water, 4% aqueous sodium bicarbonate, brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (85:15) as eluent, to yield the title compound (8.5 g, 75%) as a white solid.

20

b) N-{4-[(2,4-Difluorophenyl)(hydroxy)methyl]pyridin-3-yl}-2,2-dimethylpropanamide

*n*BuLi (2.5M in hexanes, 56 mL, 140 mmol) was added dropwise to a solution of the title compound of Preparation 1a (10 g, 56.2 mmol) in dry THF (140 mL) at -78 °C under argon and the resulting mixture was stirred at that temperature for 15 minutes and then at 0 °C for 3 hours. Then, the reaction mixture was cooled down to -78°C and 2,4-difluorobenzaldehyde (11.9 g, 84 mmol) in 14 mL of tetrahydrofuran was carefully added. After 15 minutes, the cooling bath was removed and the mixture was stirred overnight at room temperature. Subsequently, the mixture was poured into water (600 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The organic solution was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The

30

residue was purified by column chromatography on silica gel, using n-hexane/ethyl acetate (1:4 to 100% ethyl acetate) as eluent, to yield the title compound (9.5 g, 53%) as a white solid.

5 **c) N-[4-(2,4-Difluorobenzoyl)pyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamide**

The title compound of Preparation 1b (20.1 g, 62.81 mmol) was dissolved in chloroform (550 mL) and activated manganese (IV) oxide (54.8 g, 628.1 mmol) was added portionwise over a 1 hour period. The suspension was then stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was filtered through Celite®, the filter cake was washed with
10 more chloroform and the combined filtrate and washings were evaporated to afford the title compound (19.9 g, 99%) as a solid.

d) (3-Aminopyridin-4-yl)(2,4-difluorophenyl)methanone

A solution of the title compound of Preparation 1c (19.9 g, 62.7 mmol) in 190 mL of
15 ethanol was treated with aqueous 5N HCl (550 mL) and heated to 98 °C for 7 hours. The reaction mixture was cooled, poured into ice water and the pH adjusted to 9-10 with concentrated aqueous ammonia. The solution was extracted with ethyl acetate (4 x 200 mL) and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to yield the title compound (12.2 g, 83%) as a
20 yellowish solid.

e) (3-Amino-1-oxidopyridin-4-yl)(2,4-difluorophenyl)methanone

Meta-chloroperbenzoic acid (77%) (17.9 g, 79.82 mmol) was added portionwise to a solution of the title compound of Preparation 1d (12.2 g, 52.07 mmol) in dichloromethane
25 (290 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, more dichloromethane was added (2 L) and the solution was washed with 4% aqueous sodium bicarbonate (4 x 200 ml) and brine. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to give a residue that was triturated in a mixture of hexane and ethyl acetate (9:1) and filtered to yield the title
30 compound (9.4 g, 72%) as a bright yellow solid.

f) (3-Amino-2-bromopyridin-4-yl)(2,4-difluorophenyl)methanone

The title compound of Preparation 1e (9.4 g, 37.6 mmol) was dissolved in 350 mL of dry dichloromethane and phosphorus oxybromide (31.3 g, 109.2 mmol) was added
35 portionwise. The mixture was stirred at 60 °C for 3 hours. The reaction was cooled,

poured into ice water and the pH was adjusted to 10-11 with concentrated aqueous ammonia. The solution was extracted with ethyl acetate (2 x 500 mL) and the organic layer was washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using n-hexane/ethyl acetate (4:1) as eluent, to yield the title compound (6.85 g, 58%) as a bright yellow solid.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.75 (bs, 2H), 6.88-7.09 (m, 2H), 7.12 (dd, J=2 and 4 Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 1H), 7.70 (d, J=6 Hz, 1H).

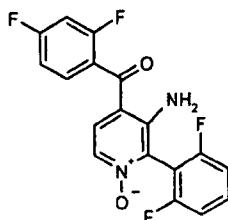
- 10 **g) [3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)pyridin-4-yl](2,4-difluorophenyl)methanone**
*n*BuLi (2.5M in hexanes, 0.56 mL) was added dropwise to a solution of 1,3-difluorobenzene (146 mg, 1.28 mmol) in dry tetrahydrofuran (2 mL) at -78 °C under argon and the resulting mixture was stirred at that temperature for 30 minutes. Then, the reaction mixture was warmed to -50°C and ZnCl₂ (0.5M in THF, 2.8 mL) was carefully added. After 15 20 minutes, the title compound from Preparation 1f (200 mg, 0.64 mmol, in 1.5 mL of THF) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (66 mg, 0.06 mmol) were sequentially added. The mixture was then submitted to three vacuum-argon cycles and warmed, first to room temperature for 15 minutes and then to 40 °C for 48 hours. After this time the reaction was cooled and the solvent evaporated under reduced pressure. The resulting 20 crude material was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (8:2 to 7:3) as eluent to yield the title compound (150 mg, 68%) as a yellow solid.

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

- 25 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.20 (brs, 2H), 6.93-7.14 (m, 4H), 7.22 (dd, J=5.4 and 3.1 Hz, 1H), 7.39-7.59 (m, 2H), 8.08 (d, J=5.5 Hz, 1H).

PREPARATION 2



- [3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)-1-oxidopyridin-4-yl](2,4-difluorophenyl)-methanone**
 30 *Meta*-chloroperbenzoic acid (77%) (482 mg, 2.16 mmol) was added portionwise to a solution of the title compound from Preparation 1g (500 mg, 1.44 mmol) in

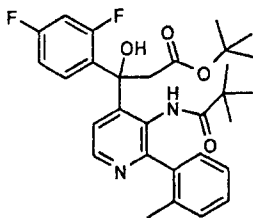
dichloromethane (5.3 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, more dichloromethane was added (50 mL) and the solution was washed with 4% aqueous sodium bicarbonate (3 x 30 ml) and brine. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to give a residue that was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (1:4) as eluent, to yield the title compound (380 mg, 73%) as a yellow solid.

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.49 (brs, 2H), 6.92-7.17 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.67 (d, J=7.1 Hz, 1H).

PREPARATION 3



tert-Butyl 3-(2,4-difluorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2-methylphenyl]-4-yl}propanoate

a) [3-Amino-2-(2-methylphenyl)pyridin-4-yl](2,4-difluorophenyl)methanone

In a Schlenk tube were charged the compound of Preparation 1f (700 mg, 2.23 mmol), 2-methylphenyl boronic acid (456 mg, 3.39 mmol), cesium carbonate (2M aqueous solution, 3.35 mL, 6.7 mmol) and dioxane (18 mL). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles, then [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (127 mg, 0.15 mmol) was added and the mixture was purged in the same way. The reaction was stirred at 80°C under argon for 17 h. Subsequently, water was added to the cold reaction mixture and it was extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml) and the organic solution was washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (5:1) as eluent, to yield the title compound (656 mg, 90%) as a yellow solid.

LRMS (m/z): 325 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.21 (s, 3H), 6.17 (brs, 2H), 6.91-7.09 (m, 2H), 7.13 (dd, J=5.1 and 2.7 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.48-7.59 (m, 1H), 8.00 (d, J=5.1 Hz, 1H).

b) 2,2-Dimethyl-N-[2-(2-methylphenyl)-4-(2,4-difluorobenzoyl)pyridin-3-yl]-

5 propanamide

To a solution of the title compound from Preparation 3a (2.3 g, 7.09 mmol) and diisopropyl ethyl amine (2.6 mL, 14.89 mmol) in dioxane (26 mL) under argon, was carefully added pivaloyl chloride (1.75 mL, 14.18 mmol). After the addition was complete, the reaction mixture was stirred in a sealed reactor at 110 °C for 6 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate (500 mL) washed with 4% aqueous sodium bicarbonate, brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (3:1) as eluent, to yield the title compound (2.62 g, 89%) as a yellow solid.

15 LRMS (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.79 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.90-7.98 (m, 1H), 8.65 (d, J=6 Hz, 1H).

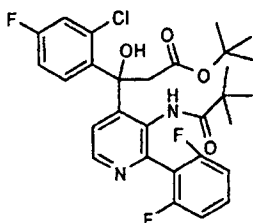
20 c) *tert*-Butyl 3-(2,4-difluorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2-methylphenyl]-4-yl}propanoate

*n*BuLi (1.6M in hexanes, 15.9 mL) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (3.62 mL, 25.4 mmol) in dry tetrahydrofuran (20 mL) at -78 °C under argon and the resulting mixture was stirred at that temperature for 10 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes and cooled again to -78 °C. Then, *tert*-butyl acetate (3.42 mL, 25.4 mmol) in 10 mL of dry tetrahydrofuran was carefully added and the reaction mixture stirred at -78 °C for 15 minutes. The title compound from Preparation 3b (2.62 g, 6.35 mmol in 20 mL of dry tetrahydrofuran) was added dropwise and the reaction stirred overnight, allowing it to slowly reach room temperature. After this period of time, the solvent was evaporated, water was added to the reaction mixture and it was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL), the combined organic solutions were washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to afford the title compound (3.77 g, 98%) as a brownish oil.

30 LRMS (m/z): 525 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.72 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 2H), 6.31 (brs, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.55 (d, J=6 Hz, 1H).

5 PREPARATION 4



tert-Butyl 3-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)-amino]-2-[2,6-difluorophenyl]-4-yl}propanoate

10 a) **N-{4-[(2-Chloro-4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]pyridin-3-yl}-2,2-dimethylpropanamide**

*n*BuLi (2.5M in hexanes, 56.2 mL, 140.5 mmol) was added dropwise to a solution of the title compound of Preparation 1a (10 g, 56.2 mmol) and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) (20.9 mL, 140.5 mmol) in diethyl ether (338 mL) at -78 °C under argon and the resulting mixture was stirred at that temperature for 15 minutes and then at -10 °C for 2 hours. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C and 2-chloro-4-fluorobenzaldehyde (20 g, 140.5 mmol) in 34 mL of dry tetrahydrofuran was carefully added. After 15 minutes, the cooling bath was removed and the mixture stirred overnight at room temperature. Subsequently, water (100 mL) was added to the flask and it was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL), the organic solution was washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using dichloromethane/ethyl acetate (7:3) as eluent, to yield the title compound (6.15 g, 33%) as a solid.

25 b) **N-[4-(2-Chloro-4-fluorobenzoyl)pyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamide**

Obtained as a yellow solid (99%) from the title compound of Preparation 4a following the experimental procedure described in Preparation 1c.

c) **(3-Aminopyridin-4-yl)(2-chloro-4-fluorophenyl)methanone**

30 Obtained as a bright yellow solid (92%) from the title compound of Preparation 4b following the experimental procedure described in Preparation 1d.

d) (3-Amino-1-oxidopyridin-4-yl)(2-chloro-4-fluorophenyl)methanone

Obtained as a bright yellow solid (83%) from the title compound of Preparation 4c following the experimental procedure described in Preparation 1e.

5

e) (3-Amino-2-bromopyridin-4-yl)(2-chloro-4-fluorophenyl)methanone

Obtained as a bright yellow solid (46%) from the title compound of Preparation 4d following the experimental procedure described in Preparation 1f.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.88 (brs, 2H), 6.96 (d, J=6 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.23 (dd, J=2 and 8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=6 and 10 Hz, 1H), 7.65 (d, J=6 Hz, 1H).

10

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)pyridin-4-yl](2-chloro-4-fluorophenyl)methanone

Obtained as a yellow solid (93%) from the title compound of Preparation 4e and 1,3-difluorobenzene following the experimental procedure described in Preparation 1g.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.32 (brs, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.27 (dd, J=2 and 8 Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 2H), 8.03 (d, J=6 Hz, 1H).

15

g) 2,2-Dimethyl-N-[2-(2,6-difluorophenyl)-4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)pyridin-3-yl]-propanamide

Obtained as a bright yellow solid (87%) from the title compound of Preparation 4f following the experimental procedure described in Preparation 3b.

LRMS (m/z): 447, 449 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.97 (s, 9H), 7.01-7.13 (m, 3H), 7.23 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=6 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.67 (dd, J=6 and 9 Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.72 (d, J=6 Hz, 1H).

25

h) *tert*-Butyl 3-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-[(2,2-dimethylpropanoyl)-amino]-2-[2,6-difluorophenyl]-4-yl}propanoate

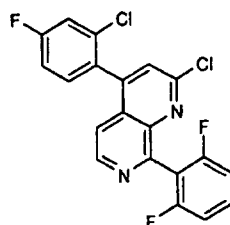
Obtained as a white solid (93%) from the title compound of in Preparation 4g following the experimental procedure described in Preparation 3c.

30

LRMS (m/z): 563, 565 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.71 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.21-3.37 (m, 2H), 6.30 (brs, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.58 (d, J=6 Hz, 1H).

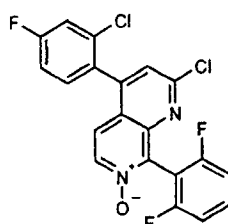
35

PREPARATION 5**2-Chloro-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine**

The title compound from Example 7 (152 mg, 0.37 mmol) was suspended in phosphorus
 5 oxychloride (1.60 mL) and the mixture was stirred at 110 °C for 19 hours. Subsequently,
 the cooled reaction mixture was poured into a mixture of ethyl acetate-ice and basified to
 pH 7-8 with saturated aqueous potassium carbonate. The aqueous layer was extracted
 with ethyl acetate (3 x 50 mL) and the combined organic layers washed with water, brine
 and dried over anhydrous sodium sulphate. Removal of the solvent under reduced
 10 pressure afforded the title compound (140 mg, 91%) as a beige solid.

LRMS (m/z): 405, 407, 409 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.05-7.12 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.42-
 7.50 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.72 (d, J=6 Hz, 1H).

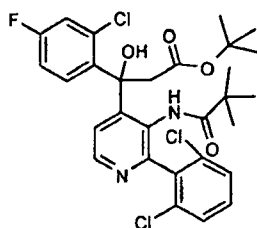
15 PREPARATION 6**2-Chloro-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine 7-oxide**

Obtained as a light-brown solid (26%) from the title compound of Example 8 following the
 20 experimental procedure described in Preparation 5.

LRMS (m/z): 421, 423, 425 (M+1)⁺.

PREPARATION 7

- 57 -



***tert*-Butyl 3-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)-amino]-2-[2,6-dichlorophenyl]-4-yl}propanoate**

- 5 a) [3-Amino-2-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-4-yl](2-chloro-4-fluorophenyl)methanone
In a Schlenk tube were charged the compound of Preparation 4e (7.33 g, 22.24 mmol),
2,6-dichlorophenyl boronic acid (8.6 g, 45.07 mmol), potassium phosphate (14.2 g, 66.9
mmol) and toluene (140 mL). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles,
then 2-(dicyclohexylphosphino)2',6'-dimethoxy-1-1'-biphenyl (S-PHOS) (0.92 g, 2.24 mmol)
10 and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1.24 g, 1.35 mmol) were added and the
mixture purged in the same way. The reaction was stirred at 110°C under argon for 3
days. Subsequently, the cold reaction mixture was filtered through Celite® and washed with
more toluene (60 mL). The residue was directly purified by column chromatography on
silica gel, using hexane/diethyl ether (9:1 to 2:8) as eluent, to yield the title compound
15 (3.01 g, 34%) as a yellow solid.

LRMS (m/z): 395, 397, 399, 401 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.16 (brs, 2H), 7.07 (d, J=6 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.25-
7.29 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.04 (d, J=6 Hz, 1H).

- 20 b) 2,2-Dimethyl-N-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)pyridin-3-yl]-
propanamide

Obtained as a light-brown solid (73%) from the title compound of Preparation 7a following
the experimental procedure described in Preparation 3b.

LRMS (m/z): 479, 481, 483, 485 (M+1)⁺.

- 25 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.85 (s, 9H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.17 (d, J=9 Hz, 1H), 7.33-7.39
(m, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.74 (d, J=6 Hz, 1H).

c) *tert*-Butyl 3-(2-chloro-4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)-amino]-2-[2,6-dichlorophenyl]-4-yl}propanoate

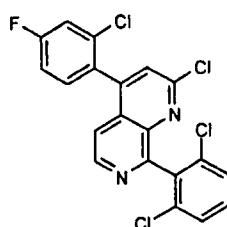
- 30 Obtained as a brownish solid (99%) from the title compound of Preparation 7b following
the experimental procedure described in Preparation 3c.

LRMS (m/z): 595, 597, 599, 601 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.70 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 3.20 (d, J=15 Hz, 1H), 3.39 (d, J=15 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.30 (d, J=9 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.63 (d, J=6 Hz, 1H).

5

PREPARATION 8



2-Chloro-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine

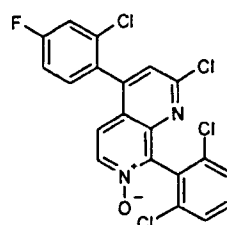
Obtained as a white solid (80%) from the title compound of Example 11 following the

10 experimental procedure described in Preparation 5.

LRMS (m/z): 437, 439, 441, 443 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.20-7.25 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.47-7.52 (m, 3H), 8.73 (d, J=6 Hz, 1H).

15 PREPARATION 9



2-Chloro-4-(2-chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine 7-oxide

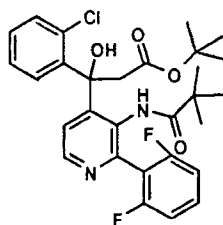
Obtained as a light-brown solid (67%) from the title compound of Example 12 following the

20 experimental procedure described in Preparation 5.

LRMS (m/z): 453, 455, 457, 459 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.20-7.24 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.50-7.55 (m 2H), 8.30 (d, J=6 Hz, 1H).

25 PREPARATION 10



tert-Butyl 3-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2,6-difluorophenyl]-4-yl}propanoate

- 5 **a) N-{4-[(2-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]pyridin-3-yl}-2,2-dimethylpropanamide**
nBuLi (2.5M in hexanes, 30 mL, 75 mmol) was added dropwise to a solution of the title compound of Preparation 1a (5 g, 28.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (70 mL) at -78 °C under argon and the resulting mixture was stirred at that temperature for 15 minutes and then at 0 °C for 3 hours. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C and 2-chloro-
10 benzaldehyde (4.93 g, 43.4 mmol) in 7 mL of tetrahydrofuran was carefully added. After 15 minutes, the cooling bath was removed and the mixture stirred overnight at room temperature. Subsequently, the mixture was poured into water (300 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The organic solution was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The
15 residue was purified by column chromatography on silica gel, using n-hexane/ethyl acetate (1:4) as eluent, to yield the title compound (2.98 g, 33%) as a white solid.
- 20 **b) N-[4-(2-Chlorobenzoyl)pyridin-3-yl]-2,2-dimethylpropanamide)**
Obtained as a yellow solid (97%) from the title compound of Preparation 10a following the experimental procedure described in Preparation 1c.
- 25 **c) (3-Aminopyridin-4-yl)(2-chlorophenyl)methanone**
Obtained as a bright yellow solid (95%) from the title compound of Preparation 10b following the experimental procedure described in Preparation 1d.
- 30 **d) (3-Amino-1-oxidopyridin-4-yl)(2-chlorophenyl)methanone**
Obtained as a bright yellow solid (88%) from the title compound of Preparation 10c following the experimental procedure described in Preparation 1e.
- 30 **e) (3-Amino-2-bromopyridin-4-yl)(2-chlorophenyl)methanone**

Obtained as a bright yellow solid (57%) from the title compound of Preparation 10d following the experimental procedure described in Preparation 1f.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 6.90 (bs, 2H), 6.98 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 4H), 7.64 (d, $J=6$ Hz, 1H).

5

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)pyridin-4-yl](2-chlorophenyl)methanone

Obtained as a yellow solid (46%) from the title compound of Preparation 10e and 1,3-difluorobenzene following the experimental procedure described in Preparation 1g.

LRMS (m/z): 345-347 ($M+1$) $^+$.

10

Retention Time: 15 min.

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 6.34 (brs, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 5H), 8.03 (d, $J=6$ Hz, 1H).

g) 2,2-Dimethyl-N-[2-(2,6-difluorophenyl)-4-(2-chlorobenzoyl)pyridin-3-yl]-

15 **propanamide**

Obtained as a orange solid (99%) from the title compound of Preparation 10f following the experimental procedure described in Preparation 3b.

LRMS (m/z): 429, 431 ($M+1$) $^+$.

20

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 0.97 (s, 9H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.59 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.71 (d, $J=6$ Hz, 1H).

h) *tert*-Butyl 3-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2,6-difluorophenyl]-4-yl}propanoate

Obtained as a beige solid (93%) from the title compound of Preparation 10g following the experimental procedure described in Preparation 3c.

25

LRMS (m/z): 545, 547 ($M+1$) $^+$.

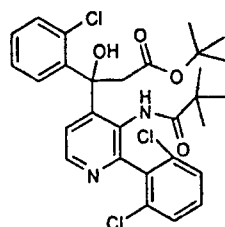
$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 0.68 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.26-3.39 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 6.86 (t, $J=9$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=9$ Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.28 (brs, 1H), 8.57 (d, $J=6$ Hz, 1H).

30

PREPARATION 11

65

- 61 -



tert-Butyl 3-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2,6-dichlorophenyl]-4-yl}propanoate

5 a) **[3-Amino-2-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-4-yl](2-chlorophenyl)methanone**

Obtained as a yellow solid (46%) from the title compound of Preparation 10e and 2,6-dichlorophenylboronic acid following the experimental procedure described in Preparation 7a.

LRMS (m/z): 377, 379, 381, 383 (M+1)⁺.

10 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.18 (brs, 2H), 7.09 (d, J=4 Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 4H), 8.03 (d, J=4 Hz, 1H).

b) **2,2-Dimethyl-N-[2-(2,6-dichlorophenyl)-4-(2-chlorobenzoyl)pyridin-3-yl]propanamide**

15 Obtained as a bright yellow solid (97%) from the title compound of Preparation 11a following the experimental procedure described in Preparation 3b.

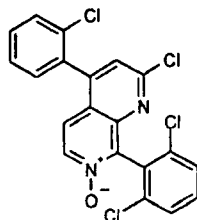
LRMS (m/z): 461, 463, 465, 467 (M+1)⁺.

20 c) **tert-Butyl 3-(2-chlorophenyl)-3-hydroxy-3-{3-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-[2,6-dichlorophenyl]-4-yl}propanoate**

Obtained as a white solid (99%) from the title compound of Preparation 11b following the experimental procedure described in Preparation 3c.

LRMS (m/z): 577, 579, 581, 583 (M+1)⁺.

25 PREPARATION 12



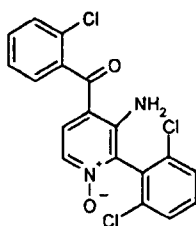
2-Chloro-4-(2-chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine 7-oxide

Obtained as a yellow solid (67%) from the title compound of Example 18 following the experimental procedure described in Preparation 5.

LRMS (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.36-7.41 (m, 3H), 7.44-7.57 (m, 5H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.28 (d, J=6 Hz, 1H).

PREPARATION 13



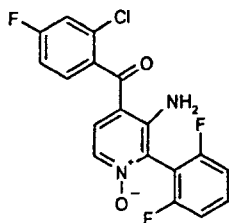
[3-Amino-2-(2,6-dichlorophenyl)-1-oxidopyridin-4-yl](2-chlorophenyl)methanone

Obtained as a yellow solid (61%) from the title compound of Preparation 11a following the experimental procedure described in Preparation 2a.

LRMS (m/z): 393, 395, 397, 399 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.42 (brs, 2H), 7.13 (d, J=6 Hz, 1H), 7.40-7.57 (m, 7H), 7.61 (d, J=6 Hz, 1H).

PREPARATION 14



[3-Amino-2-(2,6-difluorophenyl)-1-oxidopyridin-4-yl](2-chloro-4-fluorophenyl)methanone

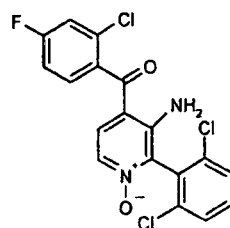
Obtained as a yellow solid (98%) from the title compound of Preparation 4f following the experimental procedure described in Preparation 2a.

LRMS (m/z): 379 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.56 (brs, 2H), 7.10-7.20 (m, 4H), 7.27 (dd, J=2 and 8 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 1H), 7.65 (d, J=8 Hz, 1H).

PREPARATION 15

- 63 -



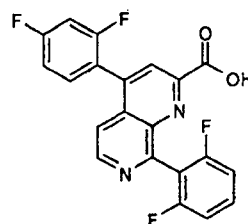
[3-Amino-2-(2,6-dichlorophenyl)-1-oxidopyridin-4-yl](2-chloro-4-fluorophenyl)-methanone

Obtained as a yellow solid (76%) from the title compound of Preparation 7a following the experimental procedure described in Preparation 2a.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.40 (brs, 2H), 7.12 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.26 (dd, J=2 and 8 Hz, 1H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.63 (d, J=8 Hz, 1H).

EXAMPLES

EXAMPLE 1

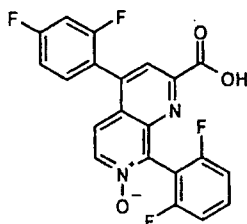


4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid

Sulfuric acid 98% (0.053 mL, 1 mmol) was added to a suspension of the title compound as described in Preparation 1g (87 mg, 0.25 mmol), anhydrous magnesium sulphate (180 mg) and pyruvic acid (66 mg, 0.75 mmol) in 2.5 mL of toluene and the mixture was vigorously stirred in a pre-heated oil bath at 115 °C. After 60 minutes, the reaction was cooled and the solvent decanted. The residue was dissolved in acetonitrile and filtered through sintered glass to eliminate most of the inorganic salts. The solvent was removed under reduced pressure and the oily material purified by column chromatography (C-18 silica from Waters®, reverse phase water/acetonitrile as eluent [0.1% v/v ammonium formate buffered, pH=3] 0% to 70%). The acetonitrile from the appropriate fractions was evaporated and the solid filtered and dried under reduced pressure to give the title compound as an off-white solid (60 mg, 60% yield).

LRMS (m/z): 399 (M+1)⁺.

EXAMPLE 2

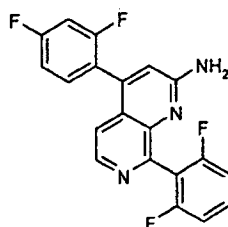


4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid 7-oxide

- 5 Obtained as an off-white solid (55%) from the title compound of Preparation 2 following the experimental procedure described in Example 1.

LRMS (m/z): 415 (M+1)⁺.

EXAMPLE 3



10

4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine

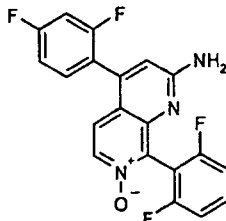
- To a suspension of the title compound from Example 1 (100 mg, 0.25 mmol) in *tert*-butanol (2.4 mL) were added diphenylphosphoryl azide (DPPA) (0.07 mL, 0.32 mmol) and triethylamine (0.045 mL, 0.32 mmol). The mixture was heated at 100 °C for 75 minutes.
- 15 The solvent was evaporated and the mixture redissolved in HCl (4M in dioxane, 2 mL) and stirred at room temperature for 2.5 hours. Subsequently, 4% aqueous sodium bicarbonate (40 mL) was added to the mixture and the reaction was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulphate and the solvent was removed under reduced pressure to give 106 mg of
- 20 a yellowish oil. The mixture was purified by column chromatography (C-18 silica from Waters®, reverse phase water/(acetonitrile/methanol 50:50) as eluent [0.1% v/v ammonium formate buffered] 0% to 100%). The organic solvent from the appropriate fractions was evaporated and the aqueous phase basified to pH 10 with ammonium hydroxide. This was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulphate and the
- 25 solvent removed under reduced pressure to give the title compound as a white solid (55 mg, 60%).

LRMS (m/z): 370 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 6.97 (brs, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.67-7.74 (m, 1H), 8.34 (d, $J=6$ Hz, 1H).

5 **EXAMPLE 4**



4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide

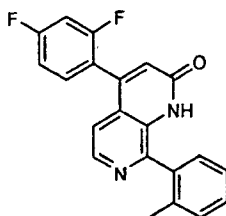
Obtained as a light-brown solid (44%) from the title compound of Example 2 following the experimental procedure as described in Example 3.

10 LRMS (m/z): 386 (M+1) $^+$.

Retention Time: 12 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 6.80 (s, 1H), 7.11 (brs, 2H), 7.27-7.41 (m, 4H), 7.56-7.74 (m, 3H), 8.10 (d, $J=6$ Hz, 1H).

15 **EXAMPLE 5**



4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one

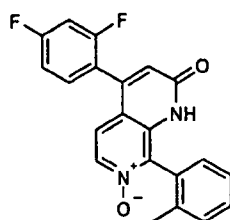
A suspension of the title compound from Preparation 3 (3.71 g, 6.35 mmol) in 6N aqueous hydrochloric acid (55 mL) was vigorously stirred at 110 °C for 16 hours. After this period of
20 time the mixture was cooled to room temperature and carefully poured into ice-cold 10% aq. sodium carbonate (200 mL). The solid precipitate was filtered, washed with cold water and dried to give the title compound (1.94 g, 88%) as an off-white solid.

LRMS (m/z): 349 (M+1) $^+$.

25 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl $_3$): 2.17 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 7.29-7.46 (m, 5H), 8.47 (brs, 1H), 8.48 (d, $J=6$ Hz, 1H).

EXAMPLE 6

- 66 -



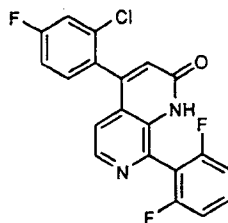
4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide

Meta-chloroperbenzoic acid (77%) (1.37 g, 6.12 mmol) was added portionwise to a solution of the title compound from Example 5 (1.40 g, 4.02 mmol) in dichloromethane (22 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, more dichloromethane was added (100 mL) and the solution was washed with 4% aqueous sodium bicarbonate (4 x 30 ml) and brine. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (1.40 g, 96%) as a yellow solid.

LRMS (m/z): 365 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.20 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.11 (d, J=6 Hz, 1H), 8.19 (brs, 1H).

EXAMPLE 7



4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one

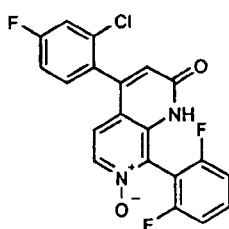
Obtained as an off-white solid (38%) from the title compound as described in Preparation 4 following the experimental procedure described in Example 5.

LRMS (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.76 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 1H), 8.49 (d, J=6 Hz, 1H), 8.69 (brs, 1H).

EXAMPLE 8

- 67 -



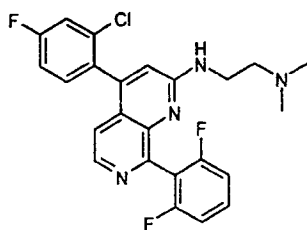
4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide

Obtained as a light-yellow solid (88%) from the title compound of Example 7 following the experimental procedure described in Example 6.

LRMS (m/z): 403, 405 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.56 (s, 1H), 7.04 (d, J=6Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 1H), 8.08 (d, J=6 Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H).

EXAMPLE 9



N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine

In a Schlenk tube were charged the title compound from Preparation 5 (140 mg, 0.346 mmol), ethoxyethanol (3 mL), diisopropylethyl amine (0.3 mL, 1.72 mmol) and N,N-dimethylethane-1,2-diamine (0.19 mL, 1.72 mmol). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles and the reaction was stirred at 80°C under argon for 10 hours. Subsequently, water was added to the cold reaction mixture and it was extracted with ethyl acetate (3x50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (C-18 silica from Waters®, reverse phase water/(acetonitrile/methanol 50:50) as eluent [0.1% v/v ammonium formate buffered] 0% to 100%). The organic solvent from the appropriate fractions was evaporated and the aqueous phase basified to pH 10 with ammonium hydroxide. This was extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound as a light-yellow solid (105 mg, 66%).

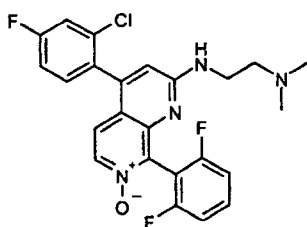
LRMS (m/z): 457, 459 (M+1)⁺.

Retention Time: 11 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.20 (s, 6H), 2.46 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=6$ Hz, 2H), 5.52 (brs, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 3H), 8.37 (d, $J=6$ Hz, 1H).

5

EXAMPLE 10



N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine

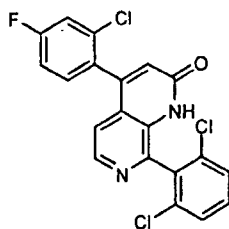
- 10 Obtained as a light-brown solid (12%) from the title compound of in Preparation 6 following the experimental procedure described in Example 9.

LRMS (m/z): 473, 475 ($M+1$) $^+$.

Retention Time: 9 min.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.20 (s, 6H), 2.44 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J=6$ Hz, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.01-7.17 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 8.03 (d, $J=6$ Hz, 1H).

EXAMPLE 11

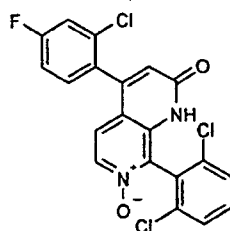


- 20 **4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one**
Obtained as an off-white solid (55%) from the title compound of Preparation 7 following the experimental procedure described in Example 5.

LRMS (m/z): 419, 421, 423, 425 ($M+1$) $^+$.

Retention Time: 16 min.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 6.78 (s, 1H), 7.10 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 8.34 (brs, 1H), 8.50 (d, $J=6$ Hz, 1H).

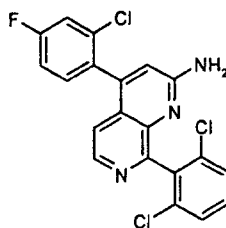
EXAMPLE 12**4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide**

- 5 Obtained as a light-yellow solid (49%) from the title compound of Example 11 following the experimental procedure described in Example 6.

LRMS (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

- 10 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.55 (s, 1H), 7.06 (d, J=6 Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 8.09 (d, J=6 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H).

EXAMPLE 13**4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine**

- 15 In a Schlenk tube were charged the compound as described in Preparation 8 (168 mg, 0.383 mmol), 1,1-diphenylmethanimine (0.09 mL, 0.537 mmol), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemic BINAP) (25 mg, 0.039 mmol), cesium carbonate (251 mg, 0.77 mmol) and toluene (2.5 mL). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles, then palladium (II) acetate (5 mg, 0.023 mmol) was added and the
- 20 mixture was purged in the same way. The reaction was stirred at 100°C under argon for 16 hours. Subsequently, the cold reaction mixture was filtered through Celite[®] and the filter cake was washed with ethyl acetate (20 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue re-dissolved in tetrahydrofuran (4 mL). Then, 2N aqueous HCl was added (1 mL) and the mixture vigorously stirred at room temperature for
- 25 4 hours. The pH was adjusted to 10 with 2N aqueous NaOH and the aqueous phase extracted with dichloromethane (3x20 mL). The solvent was evaporated and the crude material directly purified by column chromatography (dichloromethane/etha-

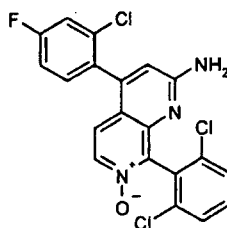
nol/ammonium hydroxide 200:8:1). The appropriate fractions were evaporated under reduced pressure to give the title compound as a light-brown solid (71 mg, 44%).

LRMS (m/z): 418, 420, 422, 424 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

- 5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.89 (brs, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H), 8.43 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 14



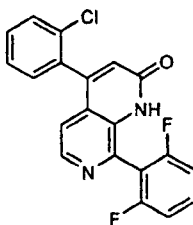
- 10 **4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide**
Obtained as a yellowish solid (45%) from the title compound of Preparation 9 following the experimental procedure described in Example 13.

LRMS (m/z): 434, 436, 438, 440 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

- 15 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.01 (brs, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 8.06 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 15



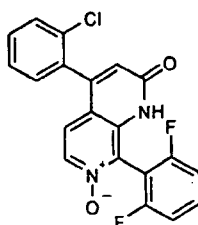
- 20 **4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one**
Obtained as a beige solid (69%) from the title compound of Preparation 10 following the experimental procedure described in Example 5.

LRMS (m/z): 369, 371 (M+1)⁺.

- 25 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.78 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.36 (dd, J=6 and 3 Hz, 1H), 7.43-7.62 (m, 4H), 8.48 (d, J=6 Hz, 1H), 8.61 (brs, 1H).

EXAMPLE 16

- 71 -



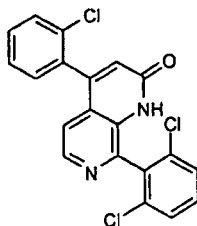
4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide

Obtained as a light-yellow solid (89%) from the title compound of Example 15 following the experimental procedure described in Example 6.

5 LRMS (m/z): 385, 387 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.57 (s, 1H), 7.06 (d, J=6 Hz, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.36-7.67 (m, 5H), 8.09 (d, J=6 Hz, 1H), 8.41 (brs, 1H).

EXAMPLE 17



10

4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one

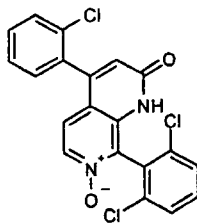
Obtained as a beige solid (97%) from the title compound of Preparation 11 following the experimental procedure as described in Example 5.

LRMS (m/z): 401, 403, 405, 407 (M+1)⁺.

15

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.78 (s, 1H), 7.11 (d, J=6 Hz, 1H), 7.38-7.62 (m, 7H), 8.39 (brs, 1H), 8.49 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 18



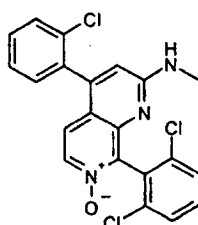
4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide

Obtained as a light-yellow solid (91%) from the title compound of Example 17 following the experimental procedure described in Example 6.

LRMS (m/z): 417, 419, 421, 423 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 6.58 (s, 1H), 7.07 (d, J=6 Hz, 1H), 7.38-7.61 (m, 7H), 8.08 (d, J=6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H).

EXAMPLE 19



5

4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N-methyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide

In a sealed tube were charged the title compound from Preparation 12 (80 mg, 0.18 mmol), ethoxyethanol (1 mL) and N-methyl amine (2M in THF, 0.46 mL, 0.92 mmol). The mixture was stirred at 75 °C under argon for 5 hours. The solvent was removed from the cold reaction mixture and the residue was directly purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (7:3 to ethyl acetate) as eluent, to yield the title compound (58 mg, 72%) as a yellowish solid.

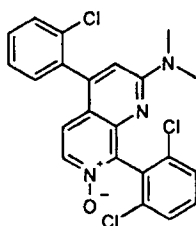
15

LRMS (m/z): 430, 432, 434, 436 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.81 (d, J=3 Hz, 3H), 5.00 (brs, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.13 (d, J=6 Hz, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H), 7.56-7.59 (m, 1H), 8.03 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 20



20

4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N,N-dimethyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide

Obtained as a yellow solid (74%) from the title compound of Preparation 12 and N,N-dimethyl amine following the experimental procedure described in Example 19.

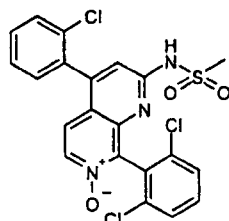
25

LRMS (m/z): 444, 446, 448, 450 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

- 73 -

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.02 (s, 6H), 6.77 (s, 1H), 7.13 (d, J=6 Hz, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.00 (d, J=6 Hz, 1H).

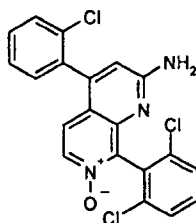
EXAMPLE 21**N-[4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]methanesulfonamide**

To a solution of the title compound of Preparation 12 (100 mg, 0.23 mmol) in DMF (1 mL) under argon were added methanesulfonamide (87 mg, 0.92 mmol) and sodium hydride (60% in mineral oil, 37 mg, 0.92 mmol). The reaction was stirred at 50 °C for 48 hours. Then, saturated aqueous ammonium chloride (20 mL) was added and the mixture extracted with dichloromethane (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (1:1 to 2:8) as eluent, to yield the title compound (22 mg, 19%) as a brown solid.

LRMS (m/z): 494, 496, 498, 500 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

¹H-NMR δ (CD₃OD): 2.96 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.50-7.62 (m, 8H), 7.65-7.70 (m, 1H), 8.27 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 22**4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide**

In a Schlenk tube were charged the compound of Preparation 12 (310 mg, 0.71 mmol), 1,1-diphenylmethanimine (0.167 mL, 1 mmol), rac-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (racemic BINAP) (44 mg, 0.07 mmol), cesium carbonate (347 mg, 1.07 mmol) and toluene (3.5 mL). The mixture was submitted to three vacuum-argon cycles, then

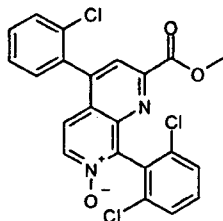
palladium (II) acetate (8 mg, 0.04 mmol) was added and the mixture was purged in the same way. The reaction was stirred at 100°C under argon for 16 hours. Subsequently, the cold reaction mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with ethyl acetate (20 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the residue redissolved in tetrahydrofuran (2.5 mL). Then, 2N aqueous HCl was added (1 mL) and the mixture vigorously stirred at room temperature for 4 hours. The pH was adjusted to 10 with 2N aqueous NaOH and the aqueous phase extracted with dichloromethane (3x20 mL). The solvent was evaporated and the crude material directly purified by column chromatography (C-18 silica from Waters®, reverse phase water/(acetonitrile/methanol 50:50) as eluent [0.1% v/v ammonium formate buffered] 0% to 100%). The organic solvent from the appropriate fractions was evaporated and the aqueous phase basified to pH 10 with ammonium hydroxide. This was extracted with dichloromethane, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give the title compound as a light-brown solid (125 mg, 42%).

LRMS (m/z): 416, 418, 420, 422 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.96 (brs, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.17 (d, J=6 Hz, 1H), 7.36-7.50 (m, 6H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.06 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 23



Methyl 4-(2-chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylate 7-oxide

Obtained as an off-white solid (26%) from the title compound of Preparation 13 and methyl pyruvate following the experimental procedure described in Example 1.

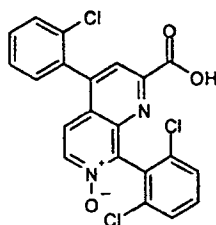
LRMS (m/z): 459, 461, 463, 465 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 3.91 (s, 3H), 7.63-7.85 (m, 8H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 24

- 75 -



4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid 7-oxide

Obtained as an off-white solid (7%) from the title compound of Preparation 13 following

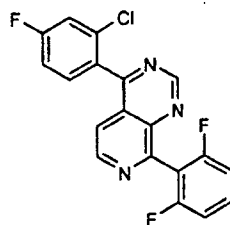
5 the experimental procedure described in Example 1.

LRMS (m/z): 445, 447, 449, 451 (M+1)⁺.

Retention Time: 14 min.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 7.56-7.78 (m, 8H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, J=6 Hz, 1H).

10 **EXAMPLE 25**



4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine

15 **a) N'-[4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-imidoformamide**

In a sealed tube, the title compound from Preparation 4f (200 mg, 0.55 mmol) and N-(dimethoxymethyl)-N,N-dimethylamine (DMF-DMA) (0.109 mL, 0.82 mmol) were dissolved in acetonitrile (2 mL). The mixture was stirred at 85 °C under argon for 18 hours. After this period of time, the solvent was removed from the cold reaction mixture and the title

20 compound used directly in the next step without further purification (210 mg, 86%).

LRMS (m/z): 418, 420 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.28 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 6.87-7.01 (m, 4H), 7.13 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.41 (dd, J=6 and 9 Hz, 1H), 7.52 (d, J=6 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6 Hz, 1H).

25

b) 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine

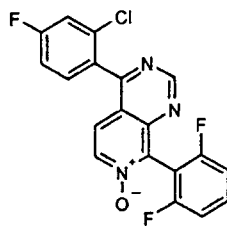
The title compound from Example 25a (210 mg, 0.5 mmol) was dissolved in anhydrous ethanol (4 mL) and ammonium acetate (83 mg, 1.075 mmol) was added portionwise. The mixture was heated at 80 °C for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue directly purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (10:1) as eluent, to yield the title compound (84 mg, 45%) as an off-white solid.

LRMS (m/z): 372, 374 (M+1)⁺.

Retention Time: 16 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.09-7.15 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.39 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 8.67 (d, J=6 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

EXAMPLE 26



4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide
Meta-chloroperbenzoic acid (77%) (30 mg, 0.13 mmol) was added portionwise to a solution of the title compound from Example 25 (50 mg, 0.13 mmol) in dichloromethane (2.5 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, more dichloromethane was added (50 mL) and the solution was washed with 1N NaOH (2 x 30 ml) and brine. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure to yield an oil which was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (5:1) as eluent, to yield the title compound (24 mg, 46%) as an off-white solid.

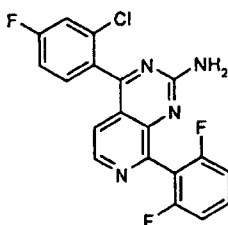
LRMS (m/z): 388, 390 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.38 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 8.32 (d, J=9 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H).

EXAMPLE 27

- 77 -



4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

a) *tert*-Butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-3-yl)amino]methylenecarbamate

To a solution of the title compound from Preparation 4f (200 mg, 0.55 mmol) in dichloromethane (4 mL) were sequentially added *tert*-butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino](methylthio)methylenecarbamate (639 mg, 2.2 mmol), mercury (II) chloride (597 mg, 2.2 mmol) and triethylamine (0.23 mL, 1.65 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through Celite® and the filter cake was washed with ethyl acetate (20 mL). Water was added (30 mL) and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give an oily material which was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (10:1 to 8:1) as eluent, to yield the title compound (246 mg, 74%) as an off-white solid.

LRMS (m/z): 605, 607 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.35 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.18 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.83 (dd, J=6 and 9 Hz, 1H), 8.73 (d, J=6 Hz, 1H), 10.20 (brs, 1H), 11.19 (brs, 1H).

b) 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

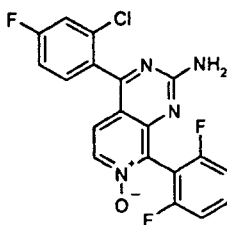
The title compound from Example 27a (246 mg, 0.41 mmol) was dissolved in HCl (4M in dioxane, 6 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Subsequently, the solvent was removed and the residue suspended in water (50 mL). The pH was adjusted to 8-9 with solid sodium bicarbonate and the aqueous solution extracted with ethyl acetate (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulphate and the solvent removed under reduced pressure to give a residue which was purified by column chromatography on silica gel, using hexane/ethyl acetate (5:1) as eluent, to yield the title compound (102 mg, 65%) as a light-brown solid.

LRMS (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 5.35 (brs, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=3$ and 9 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 8.49 (d, $J=6$ Hz, 1H).

5 **EXAMPLE 28**



4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide

- 10 a) *tert*-Butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-1-oxidopyridin-3-yl)amino]methylenecarbamate

Obtained as an off-white solid (26%) from the title compound of Preparation 14 following the experimental procedure described in Example 27a.

LRMS (m/z): 621, 623 ($M+1$) $^+$.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.40 (s, 18H), 7.01-7.09 (m, 3H), 7.16 (dd, $J=3$ and 9 Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.71-7.76 (m 1H), 8.28 (d, $J=9$ Hz, 1H), 10.16 (brs, 1H), 11.08 (brs, 1H).

- 20 b) **4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide**

Obtained as a light-brown solid (71%) from the title compound of Example 28a following the experimental procedure described in Example 27b.

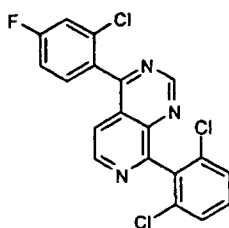
LRMS (m/z): 403, 405 ($M+1$) $^+$.

Retention Time: 13 min.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 7.06-7.12 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 1H), 7.26 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=3$ and 9 Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 8.01 (d, $J=9$ Hz, 1).

EXAMPLE 29

- 79 -

**4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine****a) N'-[4-(2-Chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)pyridin-3-yl]-N,N-dimethyl-imidoformamide**

Obtained as an oil (95%) from the title compound of Preparation 7a following the experimental procedure described in Example 25a.

LRMS (m/z): 450, 452, 454, 456 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.23 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.12 (dd, J=3 and 9 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.42 (dd, J=6 and 9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=6 Hz, 1H), 8.48 (d, J=6 Hz, 1H).

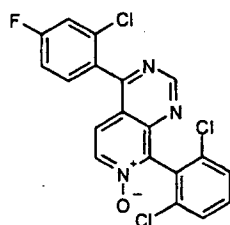
b) 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine

Obtained as an off-white solid (41%) from the title compound of Example 29a following the experimental procedure described in Example 25b.

LRMS (m/z): 404, 406, 408, 410 (M+1)⁺.

Retention Time: 17 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 7.23-7.28 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 4H), 8.87 (d, J=6 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).

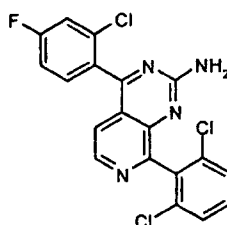
EXAMPLE 30**4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide**

Obtained as an off-white solid (46%) from the title compound of Example 29 following the experimental procedure described in Example 26.

LRMS (m/z): 420, 422, 424, 426 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 7.24-7.30 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 5H), 8.32 (d, $J=6$ Hz, 1H), 9.38 (s, 1H).

EXAMPLE 31

5

4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

a) *tert*-Butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)-3-yl)amino]methylenecarbamate

10 Obtained as an off-white solid (92%) from the title compound of Preparation 7a following the experimental procedure described in Example 27a.

LRMS (m/z): 637, 639, 641, 643 ($M+1$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.36 (s, 18H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.41-7.46 (m 3H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.72 (d, $J=6$ Hz, 1H), 9.97 (brs, 1H),
15 11.12 (brs, 1H).

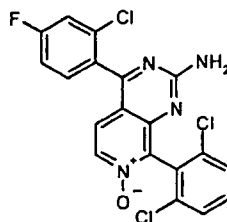
b) 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

Obtained as a light-brown solid (87%) from the title compound of Example 31a following the experimental procedure described in Example 27b.

20 LRMS (m/z): 419, 421, 423, 425 ($M+1$) $^+$.

Retention Time: 16 min.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 5.36 (brs, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 8.48 (d, $J=6$ Hz, 1H).

25 **EXAMPLE 32**

4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide

a) *tert*-Butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2-chloro-4-fluorobenzoyl)-2-(2,6-dichlorophenyl)-1-oxidopyridin-3-yl)amino]methylenecarbamate

Obtained as a yellow oil (75%) from the title compound of Preparation 15 following the experimental procedure described in Example 27a.

LRMS (m/z): 653, 655, 657, 659 (M+1)⁺.

b) 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide

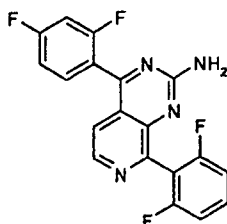
Obtained as a light-brown solid (87%) from the title compound of Example 32a following the experimental procedure described in Example 27b.

LRMS (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Retention Time: 13 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.39 (brs, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, J=3 and 6 Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 8.00 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 33



4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

a) *tert*-Butyl (1Z)-[[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-3-yl)amino]methylenecarbamate

Obtained as a brownish solid (99%) from the title compound of Preparation 1g following the experimental procedure described in Example 27a.

LRMS (m/z): 589 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.29 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.70 (d, J=6 Hz, 1H), 10.27 (brs, 1H), 11.22 (brs, 1H).

b) 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine

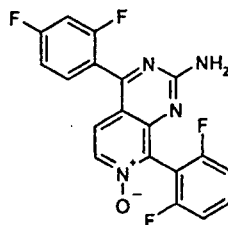
Obtained as a light-yellow solid (67%) from the title compound of Example 33a following the experimental procedure described in Example 27b.

LRMS (m/z): 371 (M+1)⁺.

Retention Time: 15 min.

5 ¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.35 (brs, 2H), 7.04-7.16 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.52 (d, J=6 Hz, 1H).

EXAMPLE 34



10 **4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide**

a) *tert*-Butyl (1Z)-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino][(4-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-1-oxidopyridin-3-yl)amino]methylenecarbamate

Obtained as a yellow oil (22%) from the title compound of Preparation 2a following the experimental procedure described in Example 27a.

LRMS (m/z): 605 (M+1)⁺.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.35 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.30 (d, J=6 Hz, 1H), 10.24 (brs, 1H), 11.11 (brs, 1H).

20

b) 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide

Obtained as a light-brown solid (56%) from the title compound of Example 34a following the experimental procedure described in Example 27b.

25

LRMS (m/z): 387 (M+1)⁺.

Retention Time: 12 min.

¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.36 (brs, 2H), 7.02-7.15 (m, 4H), 7.42 (dd, J=3 and 6 Hz, 1H), 7.47-7.64 (m, 2H), 8.04 (d, J=6 Hz, 1H).

30

COMPOSITION EXAMPLE 1

- 50,000 capsules each containing 100 mg of 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide (active ingredient) were prepared according to the following formulation:

Active ingredient	5 Kg
Lactose monohydrate	10 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg
Corn starch	1 Kg
Magnesium stearate	0.2 Kg

Procedure

- 10 The above ingredients were sieved through a 60 mesh sieve, and were loaded into a suitable mixer and filled into 50,000 gelatine capsules.

COMPOSITION EXAMPLE 2

- 15 50,000 tablets each containing 50 mg of 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide (active ingredient) were prepared from the following formulation:

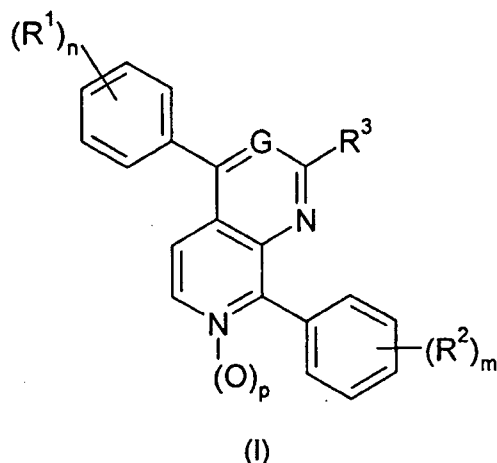
Active ingredient	2.5 Kg
Microcrystalline cellulose	1.95 Kg
Spray dried lactose	9.95 Kg
Carboxymethyl starch	0.4 Kg
Sodium stearyl fumarate	0.1 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg

20 Procedure

All the powders were passed through a screen with an aperture of 0.6 mm, then mixed in a suitable mixer for 20 minutes and compressed into 300 mg tablets using 9 mm disc and flat bevelled punches. The disintegration time of the tablets was about 3 minutes.

CLAIMS

1. A compound of formula (I) for use in the treatment of a human or animal body



wherein:

G represents a nitrogen atom or a -CH- group

R¹ represents a halogen atom, a C₁₋₄ alkyl group optionally substituted by one, two or three halogen atoms, or a C₁₋₄ alkoxy group.

R² represents a halogen atom or a group selected from hydroxy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkoxy, morpholin-C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanesulfonamide and (C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl)carbamoyl.

R³ is selected from the groups consisting of a hydrogen atom, a hydroxy group, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, COOR⁴ and CONHR⁴ groups.

R⁴ and R⁵ are independently selected from the group consisting of a hydrogen atom and C₁₋₄ alkyl group

n is an integer from 0 to 4

m is an integer from 0 to 4

p has the value of zero or one;

q is an integer from 1-4.

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

With the proviso that when G is a =CH- group, R³ can not be a hydrogen atom.

- 10 2. A compound according to claim 1 wherein p, in the formula (I), has a value of 1.
3. A compound according to anyone of claims 1 or 2 wherein, in the formula (I), n is 1 or 2 and each R¹ independently represents an halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group.
- 15 4. A compound according to claim 3 wherein at least one group R¹, in the formula (I), is at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core.
5. A compound according to claim 4 wherein R¹, in the formula (I), is a halogen atom.
- 20 6. A compound according to claim 5 wherein R¹, in the formula (I), is selected from chlorine or fluorine atoms.
7. A compound according to any preceding claim wherein, in the formula (I), m is 1 or 2 and each R² independently represents an halogen atom or a C₁₋₄ alkyl group
- 25 8. A compound according to claim 7 wherein at least one group R², in the formula (I), is at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core.
- 30 9. A compound according to claim 8 wherein, in the formula (I), m is 2 and the two groups R² are at an ortho position with respect to the carbon atom through which the phenyl group is attached to the naphthyridine or pyrido[3,4-d]pyrimidine core.
- 35 10. A compound according to claim 9 wherein both R² groups, in the formula (I), are halogen atoms.

11. A compound according to claim 10 wherein both groups R^2 , in the formula (I), are identical and are selected from chlorine or fluorine atoms.
12. A compound according to any preceding claim wherein R^3 , in the formula (I), is selected from the group consisting of hydrogen atoms and hydroxy, $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$ and $NHS(O)_2R^4$ group, wherein R^4 and R^5 independently represent a hydrogen atom or a methyl group and q has a value from 2 to 4.
13. A compound according to claim 12, wherein R^3 , in the formula (I), is selected from the group consisting of $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$ wherein R^4 and R^5 independently represent a hydrogen atom or a methyl group and q has a value of 2.
14. A compound according to claim 13, wherein R^3 , in the formula (I), represents $-NH_2$ group.
15. A compound according to claim 1 wherein the compound of formula (I) is selected from:
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid
 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid 7-oxide
 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine
 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2-methylphenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
 N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine
 N'-[4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]-N,N-dimethylethane-1,2-diamine
 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one

- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 5 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2(1H)-one 7-oxide
- 10 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N-methyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-N,N-dimethyl-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- N-[4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-7-oxido-1,7-naphthyridin-2-yl]methanesulfonamide
- 15 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridin-2-amine 7-oxide
- Methyl 4-(2-chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylate 7-oxide
- 4-(2-Chlorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-1,7-naphthyridine-2-carboxylic acid 7-oxide
- 20 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 25 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidine 7-oxide
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide
- 30 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine
- 4-(2,4-Difluorophenyl)-8-(2,6-difluorophenyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-amine 7-oxide

16. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use in the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase.
- 5 17. A compound according to claim 16, wherein the pathological condition or disease is selected from rheumatoid arthritis, ischemia-reperfusion injury, cerebral focal ischemia, acute coronary syndrome, COPD, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, adult respiratory distress syndrome, osteoporosis, Alzheimer's disease, rheumatoid spondylitis, psoriasis, atherosclerosis, osteoarthritis and multiple myeloma.
- 10 18. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 15 19. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease as defined in any one of claims 16 or 17.
- 20 20. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease as defined in any one of claims 16 or 17, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 15.
21. A combination product comprising:
- 25 (i) a compound according to any one of claims 1 to 15; and
- (ii) another compound selected from (1) antagonists of M3 muscarinic receptors, (2) β 2-agonists, (3) PDE4 inhibitors, (4) corticosteroids, (5) leukotriene D4 antagonists, (6) inhibitors of egfr-kinase, (7) antagonists of the A2B adenosine receptor, (8) NK1 receptor agonists, (9) CRTh2 antagonists, (10) syk kinase inhibitors, (11) CCR3 antagonists, (12) VLA-4 antagonists and (13) a DMARD (disease modifying antirheumatic drug)
- 30 for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of the human or animal body.
22. A compound of the formula (I), as defined in any one of claims 1 to 15, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with the proviso that when G is a -CH- group, R³ cannot be a hydroxy group.
- 35

NUEVOS DERIVADOS DE 4,8-DIFENIL-POLIAZANAFTALENO

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

5

Las quinasas MAP son enzimas conservadas evolutivamente que traducen señales de membrana en respuestas de expresión génica. En mamíferos, pueden distinguirse cuatro familias de MAPK: quinasas relacionadas con señal extracelular (ERK1/2), quinasas aminoterminales Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La
10 regulación de estas proteínas se ejerce mediante una cascada de tres niveles compuesta por MAPK, quinasa MAPK y quinasa MAPK quinasa.

La MAPK p38 se identificó originalmente como la diana de los CSAID (fármacos antiinflamatorios supresores de citocina), que tiene un papel central en la ruta de
15 transducción de señal que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citocinas (Lee *et al*, 1984). La p38 se activa mediante fosforilación en Thr y Tyr mediante MKK3, MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta a estrés y estímulos proinflamatorios. A su vez, la p38 fosforila sus efectores en los residuos Ser y Thr, a saber, proteína quinasas fosfatasas y factores de transcripción tales como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o
20 MNK1/2. En conjunto, esta cascada de activación da como resultado el control de la expresión génica mediante cuatro mecanismos diferentes: la activación del factor de transcripción; la estabilización de ARNm, la traducción de ARNm y la fosforilación de histona en sitios de unión NF-kB en cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni *et al*, 2001).

25 Existen cuatro isoformas diferentes de p38 codificadas por genes separados: p38 alfa, beta, gamma y delta, cada una muestra un patrón de expresión de tejido distinto. Como se determinó mediante los niveles de ARNm y proteína (Beardmore *et al*, 2005; Wang *et al*, 1997), las p38 alfa y beta se expresan ubicuamente, siendo más relevante la expresión de p38 beta en tejidos del SNC (cerebro, corteza, cerebelo, hipocampo, etc). La expresión
30 de p38 gamma es más destacada en el músculo esquelético, mientras que p38 delta se localiza principalmente en corazón, riñón, pulmón y glándula suprarrenal. A nivel celular, p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células T) (Hale *et al*, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/beta, así como estudios de reconocimiento génico, han
35 indicado que la p38 alfa es la isoforma que regula las respuestas inflamatorias, lo más probablemente mediante su sustrato MAPKAP-K2 corriente abajo (Kotlyarov *et al*, 1999). Igualmente, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano, ya que los ratones KO p38 alfa (ratones transgénicos) mueren el día embrionario 12,5 debido a

insuficiencia placentaria y defectos vasculares (Allen *et al*, 2000; Tamura *et al*, 2000; Adams *et al*, 2000), un fenotipo que se reproduce también en los ratones transgénicos doble de MKK3/MKK6 (Brancho *et al*, 2003). En contraposición, los ratones transgénicos de p38 beta, gamma y delta no muestran ninguna deficiencia de desarrollo (Beardmore *et al* 2005; Sabio *et al*, 2005). Los ratones transgénicos de p38 parecen responder de forma similar a estímulos proinflamatorios (LPS) que los controles de tipo silvestre, indicando que esta isoforma no tiene un papel en la inflamación (Beardmore *et al* 2005).

La contribución de la ruta de la MAPK p38 a la inflamación se ha estudiado tanto *in vitro* como *in vivo* empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar *et al*, 2003). La molécula inhibidora más ampliamente utilizada, SB203580, es, de hecho un inhibidor dual de p38 alfa/beta. La inhibición de p38 anula la liberación de TNF-alfa, así como de otras citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre completa o la línea celular monocítica humana THP-1.

En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, se han ensayado inhibidores de p38 de enfermedades en modelos animales en las que la TNF-alfa tiene un papel patofisiológico. La inhibición de p38 reduce la artritis inducida por colágeno de murina y la gravedad de la artritis inducida por adyuvante de rata (Pargellis y Regan, 2003). Además, los inhibidores de p38 mejoran también la resorción ósea en modelos animales de artritis, probablemente debido a la implicación de la MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo de murina de enfermedad de Crohn y reduce la producción de TNF-alfa en biopsias de pacientes humanos con enfermedad de Crohn (Hollenbach *et al* 2005; Waetzig *et al*, 2002). Debido al uso exclusivo de la ruta de p38 por neutrófilos, la p38 se ha considerado también una diana para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick *et al*, 2002). La inhibición de p38 reduce la neutrofilia, las citocinas inflamatorias, la MMP-9 y la fibrosis en el pulmón (Underwood *et al*, 2000). En modelos cutáneos de irradiación, la inhibición de p38 protege la epidermis frente a la exposición aguda a radiación ultravioleta al bloquear la apoptosis y las respuestas inflamatorias (Hildesheim *et al*, 2004). La inhibición de p38 revierte también los defectos hematopoyéticos en médula ósea de pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los que la sobreproducción de TNF-alfa tiene un papel patofisiológico (Katsoulidis *et al*, 2005).

En malignidades hematopoyéticas, un estudio ha mostrado que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple mediante la inhibición de la producción de IL-6 y VEGF en células del estroma de la médula ósea (Hideshima *et al*, 2002).

La p38 está implicada en mecanismos celulares clave tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular, que son comunes en patologías cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 ha probado ser útil para mejorar la lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica y remodelación post-infarto del miocardio (See *et al*, 2004).

La inhibición experimental de p38 se ha reseñado como eficaz para reducir el dolor en modelos animales de neuropatía que se basan en la expresión de COX-2 y la producción de TNF-alfa por células gliales (Schafers *et al*, 2003; Jin *et al*, 2003; Tsuda *et al*, 2004).

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 desempeñe un papel, incluyendo afecciones causadas por una producción excesiva o no regulada de citocina proinflamatoria incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citocina. Además, la invención abarca la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar dicha enfermedad o trastorno.

Las enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 desempeña un papel directamente o mediante citocinas proinflamatorias, incluyendo las citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos destructivos óseos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogenia y trastornos relacionados con el dolor.

Las enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison.

Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden prevenirse o tratarse incluyen, sin

limitación, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto contra anfitrión, síndrome de Behcet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, piresis, rechazo de trasplante, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica.

Las enfermedades cardiovasculares que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y reestenosis.

Los trastornos óseos destructivos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

Los trastornos neoplásicos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y malignidades hematopoyéticas tales como leucemia mielogénica aguda o crónica y mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

Las enfermedades víricas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, infección por Epstein-Barr, retinitis por CMV, SARS o infección por gripe aviar A.

Las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, shigelosis o malaria cerebral.

Los trastornos relacionados con la angiogenia que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Los trastornos relacionados con el dolor que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, dolor neuropático (tal como neuropatía diabética, neuralgia postherpética o trigeminal), dolor relacionado con cáncer, dolor crónico (tal como síndrome del dolor de la parte inferior de la espalda) y dolor inflamatorio.

Otras enfermedades o trastornos misceláneos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas tales como quemaduras por el sol, y curación de heridas.

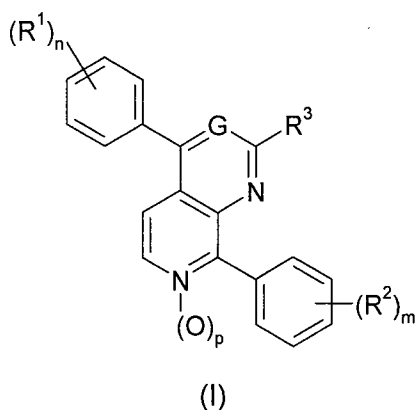
5

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, se han dado a conocer recientemente varios compuestos para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, 10 síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis, mieloma múltiple. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 15 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 1,7-naftiridina son potentes inhibidores 20 novedosos de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad 25 eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38; y procedimientos de tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, que 30 comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que requiere el tratamiento.

Por tanto, la presente invención se dirige a nuevos derivados de 4,8- 35 difenilpoliazanaftaleno de fórmula (I) para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal



en la que:

- G representa un átomo de nitrógeno o un grupo =CH-,
- 5 R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₄,
- 10 R² representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxí, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, morfolin-alcoxi C₁₋₄, alcano C₁₋₄ - sulfonamida y (alcoxi C₁₋₄ - alquil C₁₋₄)-carbamoilo,
- 15 R³ se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxí, grupos -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q- NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, o COOR⁴,
- 20 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄,
- 25 n es un número entero de 0 a 4,
- 30 m es un número entero de 0 a 4,
- 35 p tiene el valor de 0 ó 1,
- 40 q es un número entero de 1 a 4,

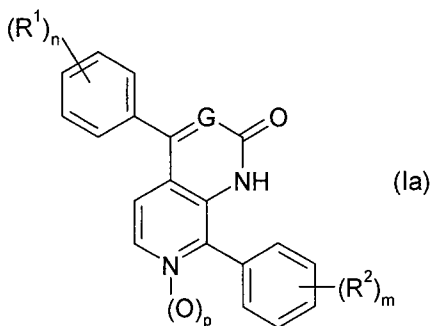
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R³ no puede ser un átomo de hidrógeno.

Para evitar cualquier confusión, se aclara que en la fórmula anterior, cuando p tiene el

valor de 0, los compuestos de fórmula (I) son 1,7-naftiridinas o pirido[3,4-*d*]pirimidinas, y cuando *p* tiene el valor de 1, los compuestos son 7-óxidos de 1,7-naftiridina o 7-óxidos de pirido[3,4-*d*]pirimidinas.

- 5 Cuando R^3 es un grupo hidroxí, los compuestos de fórmula (I) pueden adoptar su forma tautomérica de fórmula (Ia):



- La presente invención se dirige también a nuevos compuestos de la fórmula (I) *per se*, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que cada uno de *G*, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , *n*, *m*, *p* y *q* es tal como se definen en la presente invención, con la condición de que cuando *G* es un grupo -CH-, R^3 no puede ser un grupo hidroxí.

- Como se utiliza en la presente descripción, el término alquilo abarca radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alquilo se seleccionan de átomos de halógeno.

- Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

- Como se utiliza en la presente descripción, el término alcoxi abarca radicales que contienen oxí, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alcoxi se seleccionan de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

- Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Como se utiliza en la presente descripción, el término alquiltio abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 4,

preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alquiltio se seleccionan de átomos de halógeno.

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxi-propiltio.

Como se utiliza en la presente descripción, el término radical heteroarilo (también denominado heterociclo aromático) abarca típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos fusionados, en el que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren los radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Como se utiliza en la presente descripción, algunos de los átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos no sustituidos se reemplazan por átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

Como se utiliza en la presente descripción, el término átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. Cuando el término halo se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

Como se usa en la presente descripción, el término sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico como, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.

Como se utiliza en la presente descripción, se forma un N-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

25 Cuando R^3 es un grupo $-NHCOR^4$, entonces R^4 típicamente es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización de la presente invención, los compuestos son 7-óxidos de 4,8-difenilpoliazanaftaleno, concretamente, compuestos de fórmula (I) en la que p tiene un valor de 1.

En otra realización de la presente invención, en la fórmula (I), n es 1 ó 2 y cada R^1 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} . En una realización más específica, al menos un grupo R^1 en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina. En una realización aún más específica, R^1 , en la fórmula (I), representa un átomo de halógeno, preferiblemente seleccionado de átomos de cloro o flúor. En una realización más específica adicional, en la fórmula (I), n es

2 y ambos grupos R^1 son idénticos.

En otra realización de la presente invención, en la fórmula (I), m es 1 ó 2 y cada R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} . En una
 5 realización más específica, al menos un grupo R^2 , en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina. En una realización todavía más específica, en la fórmula (I), m es 2 y los dos grupos R^2 están en una posición orto con respecto al
 10 átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina. En una realización aún más específica, ambos grupos R^2 , en la fórmula (I), son átomos de halógeno, preferiblemente son idénticos y se seleccionan de átomos de cloro o flúor.

En otra realización de la presente invención, R^3 en la fórmula (I), representa un átomo de
 15 hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, grupos $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-$
 NH^4R^5 y $-NHS(O)_2R^4$, en el que R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y q tiene un valor de 2 a 4.

En aún otra realización de la presente invención, R^3 en la fórmula (I), se selecciona del
 20 grupo constituido por $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 2

En una realización más específica de la presente invención, R^3 en la fórmula (I),
 25 representa un grupo $-NH_2$.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina-2-carboxílico
 7-óxido de ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
 30 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 35 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 N -[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]- N,N -dimetiletano-
 1,2-diamina
 N -[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]- N,N -

- dimetiletano-1,2-diamina
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 5 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
- 10 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina
- N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo
- 15 7-óxido de ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 20 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 25 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.

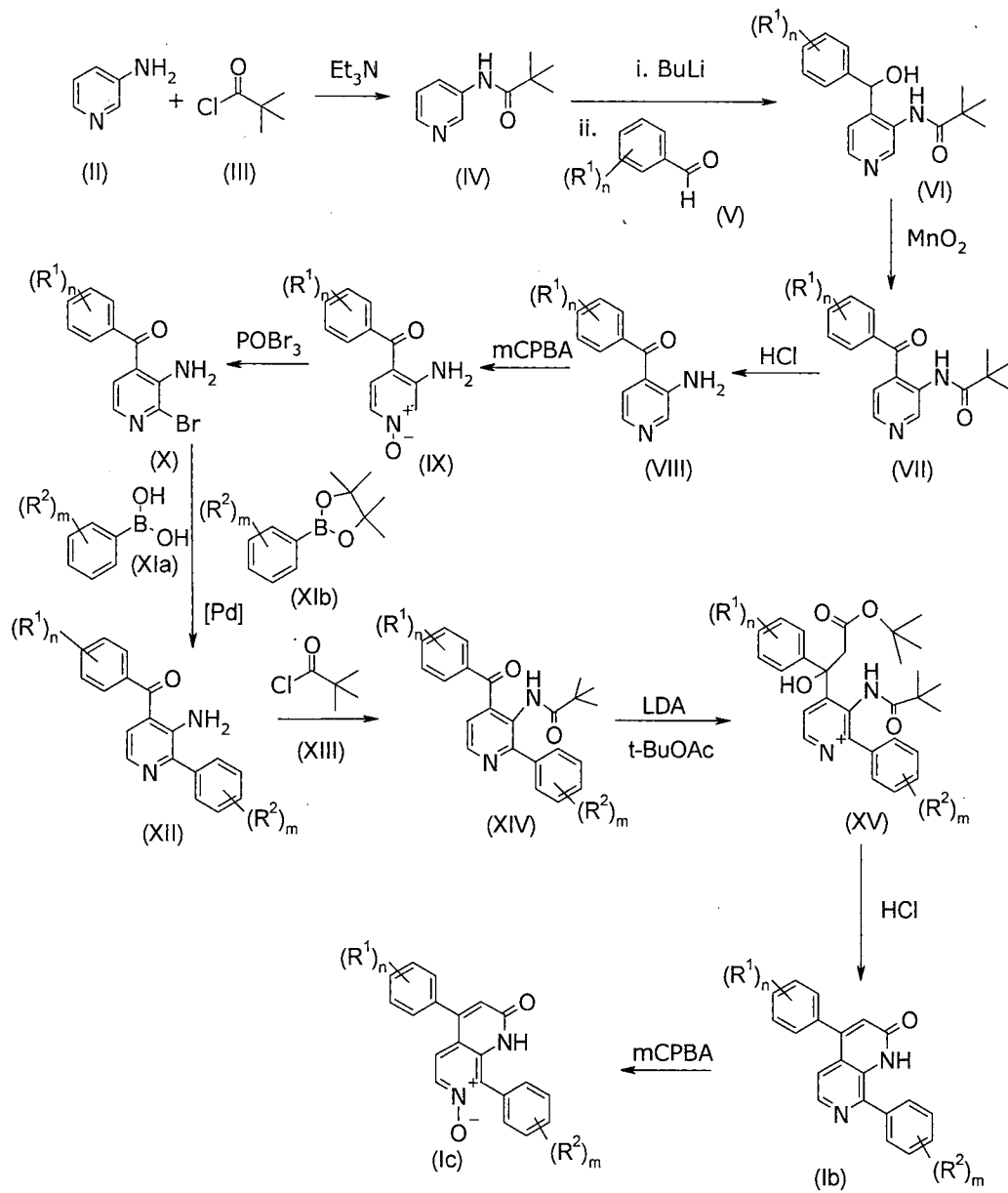
Son de especial interés:

- 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 30 *N*-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 35 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
- 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, los compuestos de

fórmula general (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo OH, se preparan siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 1.

FIGURA 1



5

La reacción de 3-aminopiridina (II) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivaloilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (IV).

Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse mediante litación de los compuestos de fórmula (IV) con una solución de BuLi en hexanos, posiblemente en presencia de un codisolvente tal como N,N,N',N'-tetrametiletano-1,2-diamina y posterior adición de los correspondientes aldehídos de fórmula (V) a una temperatura de -78°C a temperatura

15

ambiente.

La oxidación del compuesto alcohol de fórmula (VI) con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso, periodinano de Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamonio o
5 clorocromato de piridinio, preferiblemente con dióxido de manganeso en un disolvente halogenado tal como cloroformo a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (VII).

La posterior hidrólisis del grupo pivaloilamida en los compuestos de fórmula (VII) en
10 condiciones ácidas, tal como tratamiento con HCl al 5N utilizando un disolvente miscible con agua tal como etanol a una temperatura de 100°C a 150°C, proporciona la aminopiridina de fórmula (VIII).

La posterior oxidación de la aminopiridina de fórmula (VIII) con un agente oxidante tal
15 como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX).

20 El intermedio de fórmula (X) puede obtenerse haciendo reaccionar el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX) con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.

Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse acoplando un derivado de bromo de
25 fórmula (X) con los correspondientes ácidos borónicos (XIa) o boronatos de fórmula (XIb) utilizando reacciones de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457). Estas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en un
30 disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura de 80°C a 140°C.

En el caso particular en que *m* es 2 y los grupos R² están ambos en la posición orto y se
35 seleccionan de grupos alquilo, grupos alcoxi o halógenos, el derivado de bromo de fórmula (X) puede acoplarse con el correspondiente ácido borónico o boronato mediante una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457) utilizando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en presencia de un

ligando tal como 2-(díciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) y una base tal como fosfato de potasio, y en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de 80°C a 140°C, para proporcionar el compuesto de fórmula (XII).

- 5 En el caso particular en que m es 2 y los dos grupos R^2 son átomos de flúor, el derivado de bromo (X) puede acoplarse con el correspondiente 1,3-difluorobenceno mediante una reacción de Negishi (Negishi, E.-I.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1976**, 596), para proporcionar el compuesto (XII). En esta reacción, la primera etapa es la litación de 1,3-difluorobenceno mediante tratamiento con una base tal como BuLi a -78°C utilizando
- 10 THF como disolvente, después se lleva a cabo una etapa de transmetalación mediante tratamiento del correspondiente derivado organolítico con dicloruro de cinc a -50°C y, finalmente, se acopla el organozinc resultante con el derivado de bromo de fórmula (III) utilizando un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) a una temperatura
- 15 entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

- La reacción de 3-aminopiridina de fórmula (XII) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivaloilo, en presencia de una base tal como trietilamina, o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal
- 20 como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (XIV).

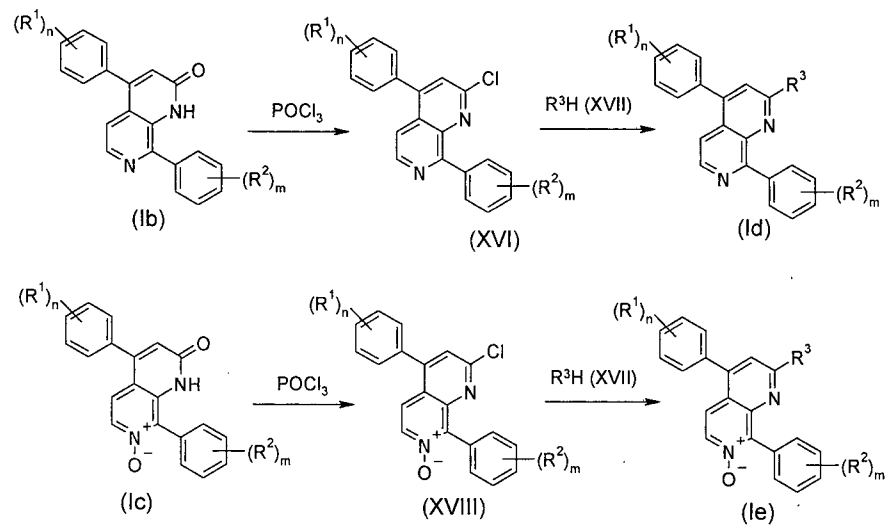
- Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse mediante adición del enolato de litio de un acetato de alquilo tal como acetato de *tert*-butilo al compuesto intermedio (XIV) en
- 25 un disolvente tal como THF a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente. Dichos enolatos de litio pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, utilizando una base tal como LDA.

- La reacción de compuestos (XV) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl al
- 30 3M acuoso a un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente a 110°C proporciona derivados de naftiridonas de fórmula (Ib).

- Los derivados de naftiridinonas de fórmula (Ib) pueden hacerse reaccionar con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxiftalato de hexadrato de magnesio, peróxido de
- 35 hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar compuestos de fórmula (Ic).

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 2, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ se selecciona del grupo constituido por -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

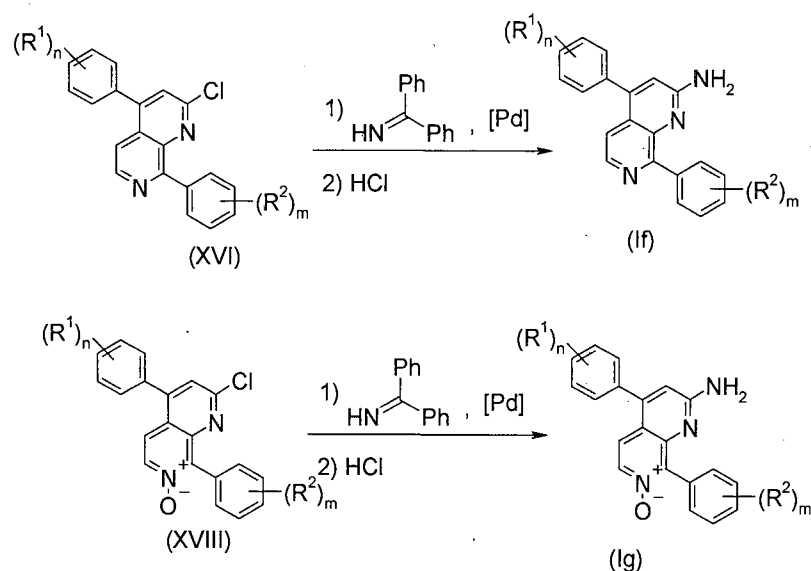
FIGURA 2



- 10 Por lo tanto, el tratamiento de naftiridonas (Ib) o *N*-óxidos de naftiridonas (Ic) con un reactivo halogenante tal como oxiclورو de fósforo puro o en un disolvente halogenado a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente a 150°C, proporciona cloronaftiridinas (XVI) o *N*-óxidos de cloronaftiridinas (XVIII).
- 15 La reacción de los compuestos (XVI) o (XVIII) con compuestos de fórmula (XVII) en disolventes próticos tales como 2-etoxietanol o en disolvente apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona naftiridinas (Id) o *N*-óxidos de naftiridina (Ie).

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo amino no sustituido, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 3.

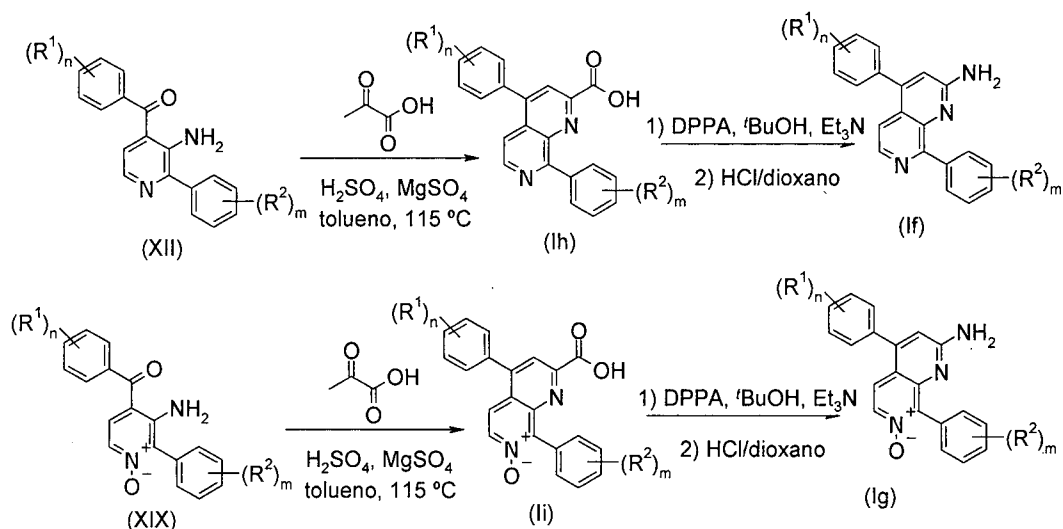
FIGURA 3



- Las cloronaftiridinas (XVI) o sus N-óxidos (XVIII) pueden acoplarse con 1,1-difenilmetanimina mediante una reacción de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig [a) Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131; b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2046] e hidrolizar la imina resultante, para proporcionar los compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente. En la primera etapa, dichas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1);
- 10 tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) o acetato de paladio (II) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano en presencia de un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP racémico) y una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura en el
- 15 intervalo de 80°C a 140°C. En la segunda etapa, el intermedio iminio puede hidrolizarse mediante tratamiento con un medio ácido acuoso tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C.

- Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) y (Ig) pueden prepararse siguiendo el
- 20 esquema sintético ilustrado en la Figura 4. Esta ruta puede utilizarse también para obtener los compuestos en los que G es $=\text{CH}-$ y R^3 es un grupo $-\text{COOH}$.

FIGURA 4



Pueden prepararse la carboxinaftiridinas (Ih) y sus *N*-óxidos (Ii) mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.*

- 5 **1982**, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxo-piridina (XII) o su *N*-óxido (XIX) y ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C .

10

La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente prótico tal como *tert*-butanol y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona las correspondientes aminonaftiridinas protegidas con *N-tert*-butoxicarbonilo (no mostradas).

15

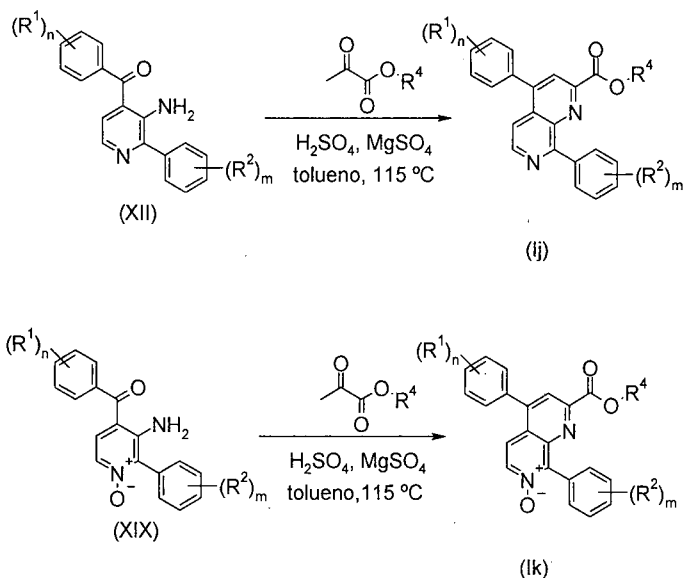
La hidrólisis posterior del grupo *tert*-butoxicarbonilo en condiciones ácidas tales como tratamiento con HCl al 4M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente.

20

Los compuestos de fórmula (Ij) y (Ik) en la que G es $=\text{CH}-$, R^3 es un grupo COOR^4 y p es 1 pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 5.

25

FIGURA 5

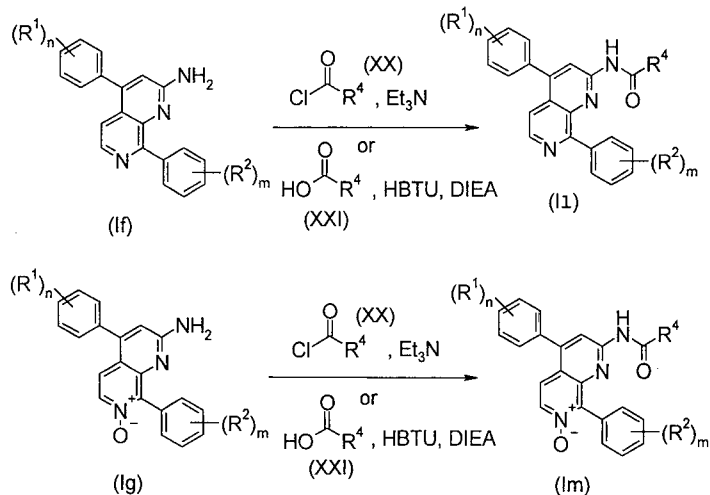


Los compuestos de fórmula (Ij) o (Ik) pueden prepararse mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxopiridina (XII) o su N-óxido (XIX) y éster metílico del ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de $80^\circ C$ a $140^\circ C$.

10

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es $=CH-$ y R^3 es un grupo $-NH-CO-R^4$, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 6.

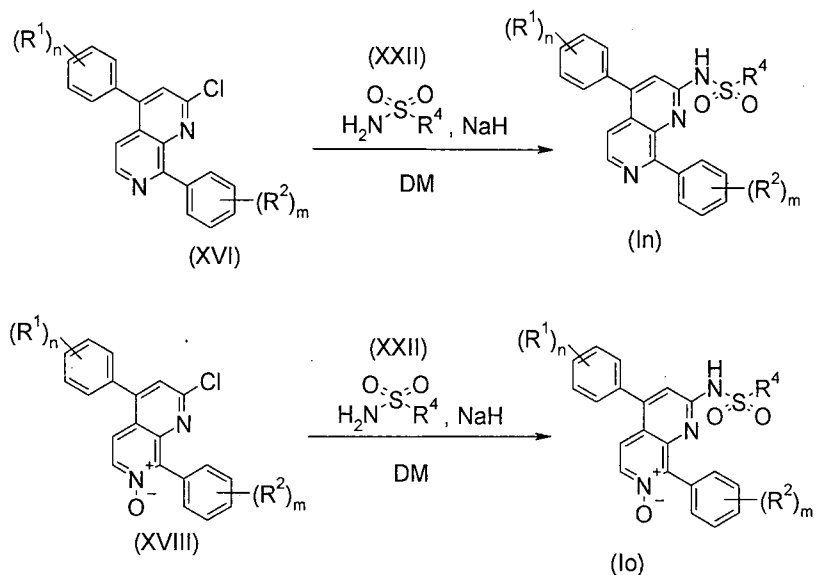
FIGURA 6



15 La reacción de aminonaftiridinas (If) o sus N-óxidos (Ig) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de $0^\circ C$ a $110^\circ C$, proporciona compuestos de fórmula (Il) y (Im), respectivamente.

- Como alternativa, los compuestos de fórmula (I1) y (Im) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminonaftiridinas (If) y (Ig) con un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.
- 10 En el caso particular de los compuestos de fórmula (I) en los que G es =CH- y R³ es un grupo -NH-SO₂-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 7.

FIGURA 7

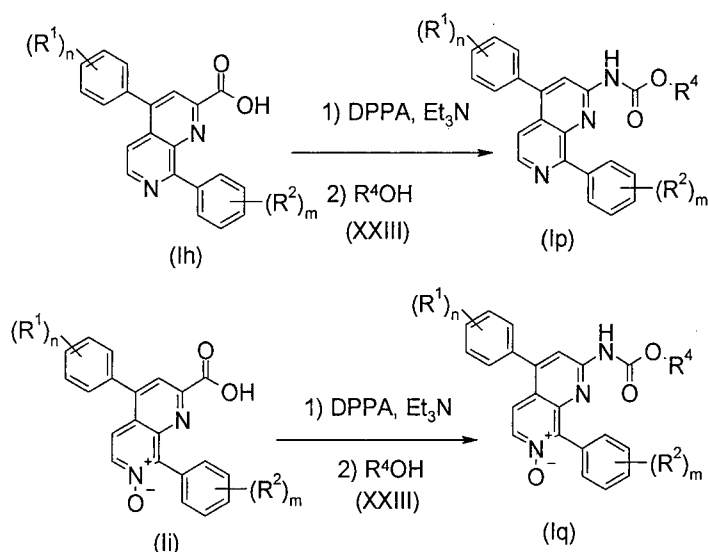


- 15 Por tanto, los compuestos de fórmula (In) y (Io) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloronaftiridinas (XVI) o sus *N*-óxidos (XVIII), respectivamente, con sulfonamidas de fórmula (XXII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.
- 20

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 8, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es el grupo -NH-CO-OR⁴.

25

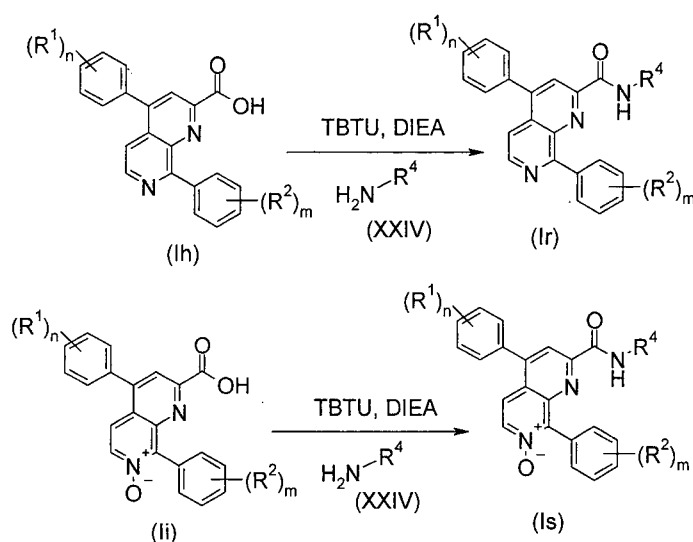
FIGURA 8



La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25 °C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la adición de alcoholes de fórmula (XXIII) proporciona los carbamatos (Ip) y (Iq), respectivamente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo -CO-NH-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 9.

FIGURA 9

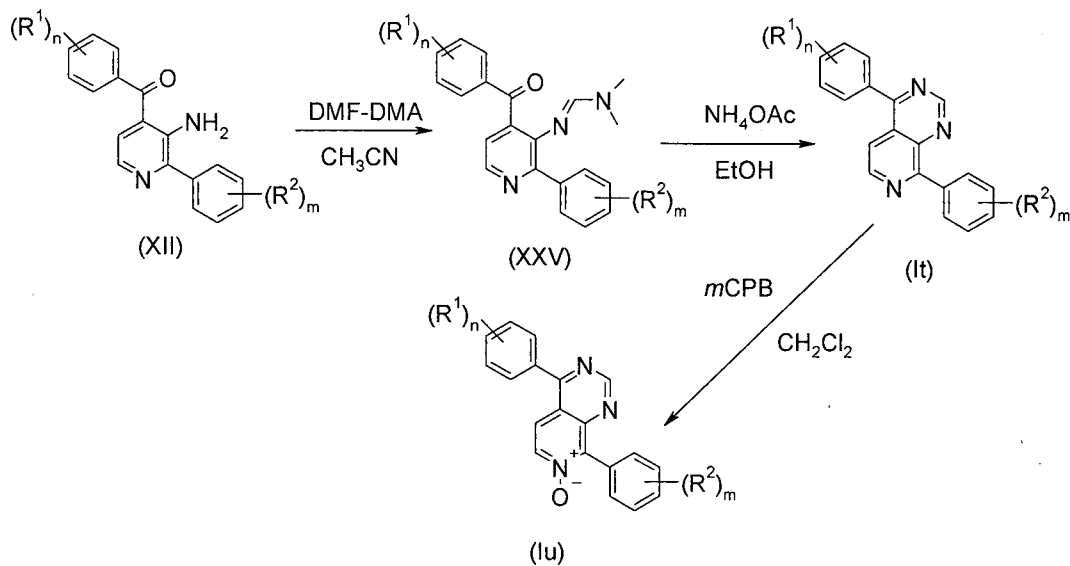


Los compuestos de fórmula (Ir) y (Is) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxinaftiridinas (Ih) y (Ii) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-

il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

- 5 Según una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en la que G es nitrógeno y R³ es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 10.

FIGURA 10



La reacción de aminopiridinas (XII) con dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida utilizando acetonitrilo o un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos (XXV).

Los compuestos de fórmula (It) pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula (XXV) con una fuente de amonio tal como acetato de amonio en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

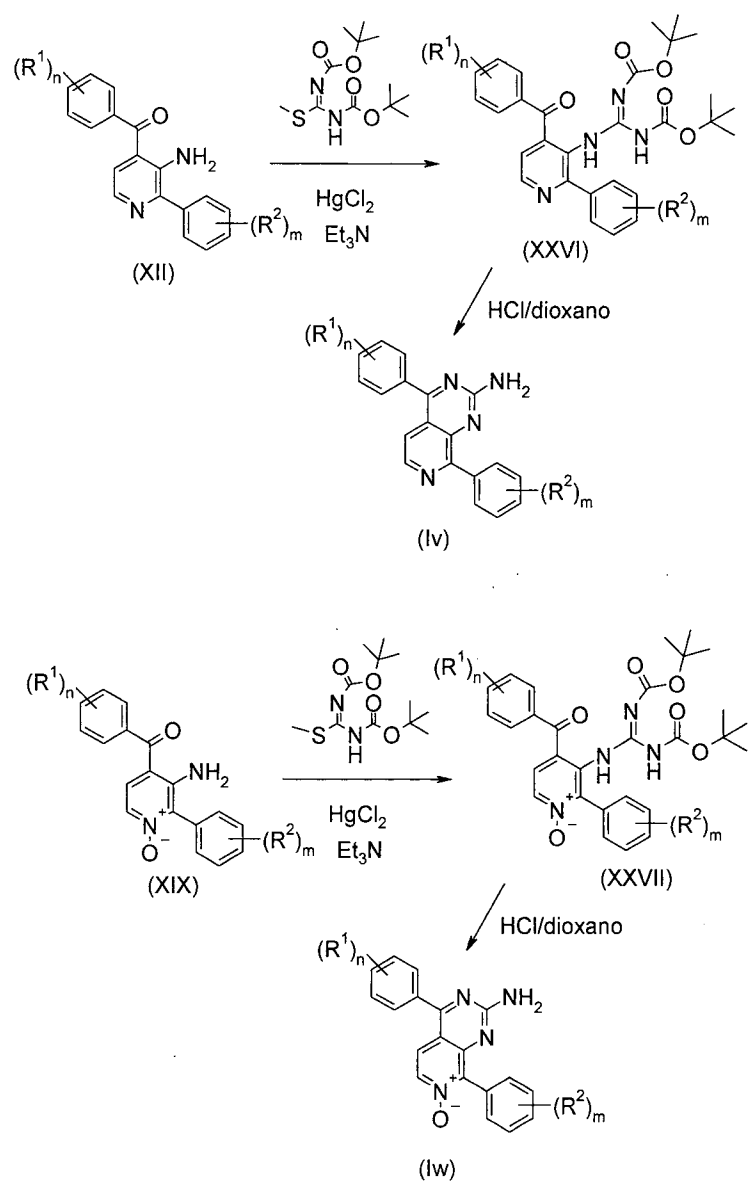
El átomo de nitrógeno del anillo de piridina de fórmula (It) puede oxidarse selectivamente con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar los *N*-óxidos de piridina de fórmula (Iu).

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un

grupo amino, la presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 11, para la preparación de compuestos de fórmula (XXXVI) y (XXXVII).

5

FIGURA 11



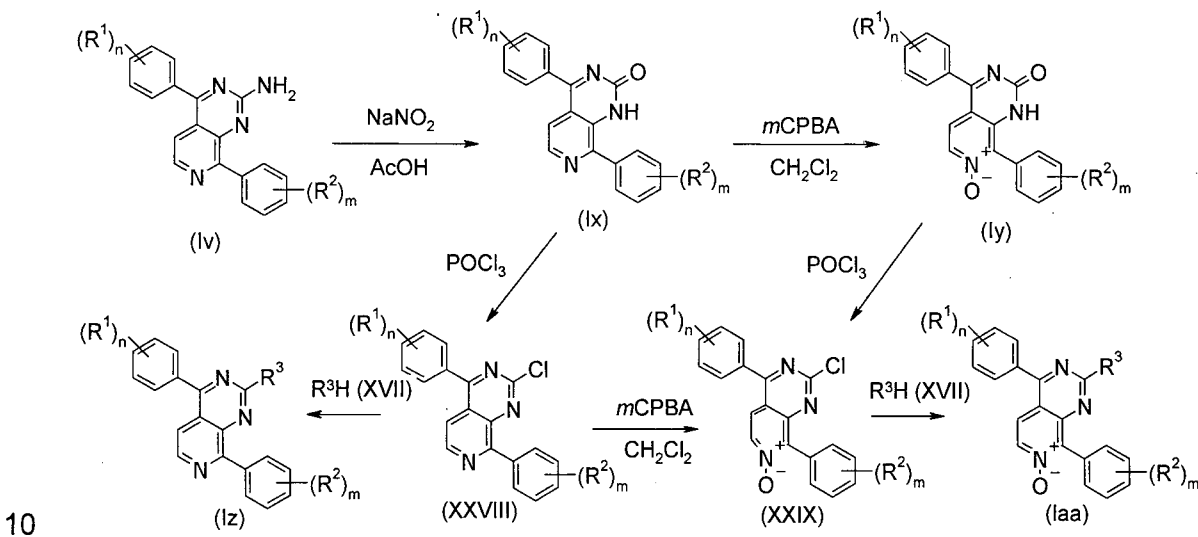
Los intermedios de fórmula (XXVI) y (XXVII) pueden obtenerse haciendo reaccionar las aminopiridinas de fórmula (XII) y (XIX), respectivamente con 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseoudrea. Estas reacciones pueden promoverse mediante un ácido de Lewis tal como cloruro de mercurio (II) en un disolvente halogenado tal como diclorometano y en la presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o trietilamina a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

La reacción de los intermedios (XXVI) y (XXVII) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl al 4M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C

proporciona, después de una reacción de ciclación intramolecular, los compuestos de fórmula (lv) y (lw), respectivamente.

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema 5
sintético ilustrado en la Figura 12, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R³ se selecciona del grupo constituido por -OH, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

FIGURA 12



La reacción de aminopiridopirimidinas (lv) con una fuente de nitrito tal como nitrito de sodio en un disolvente prótico tal como ácido acético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente proporciona las piridopirimidonas (lx).

La oxidación posterior de las piridopirimidonas de fórmula (lx) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de piridopirimidona de fórmula (ly).

Los intermedios de fórmula (xxviii) y (xxix) pueden obtenerse haciendo reaccionar, las correspondientes piridopirimidonas de fórmula (lx) y (ly), respectivamente con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.

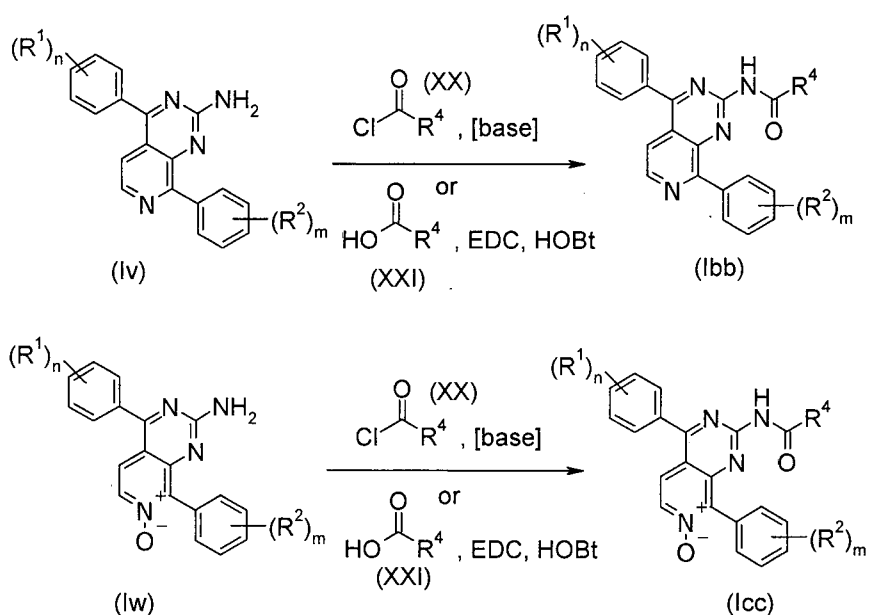
La reacción de compuestos (xxviii) o (xxix) con compuestos de fórmula (XVII) en

disolventes próticos tales como 2-etoxietanol o en disolventes apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona, respectivamente, piridopirimidinas (Iz) o *N*-óxidos de piridopirimidina (Iaa).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXIX) pueden obtenerse mediante oxidación de las cloropiridopirimidinas de fórmula (XXVIII) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-CO-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la Figura 13.

FIGURA 13



La reacción de aminopiridopirimidinas (Iv) o sus *N*-óxidos (Iw) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona los compuestos de fórmula (lbb) y (lcc), respectivamente.

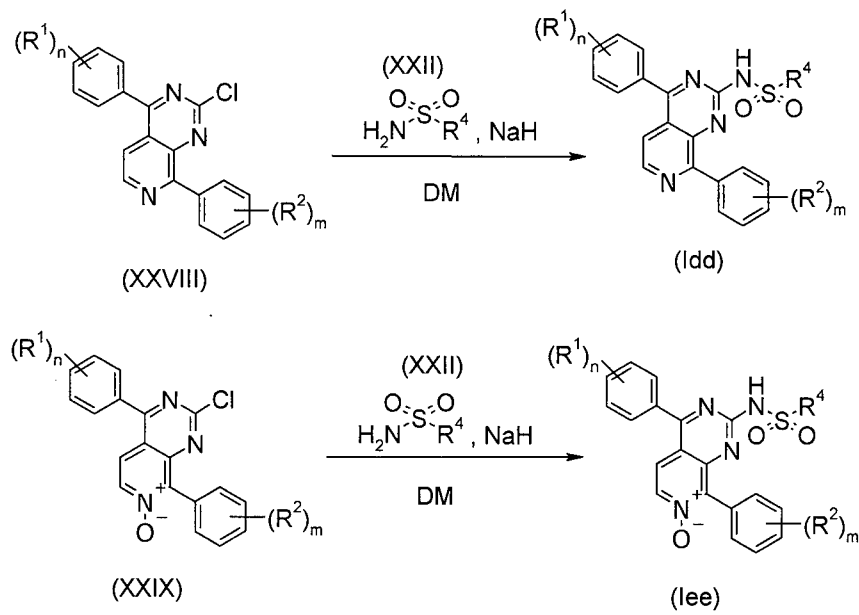
Como alternativa, los compuestos de fórmula (lbb) y (lcc) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminopiridopirimidinas (Iv) e (Iw) con

un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-SO₂-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la

10 Figura 14.

FIGURA 14

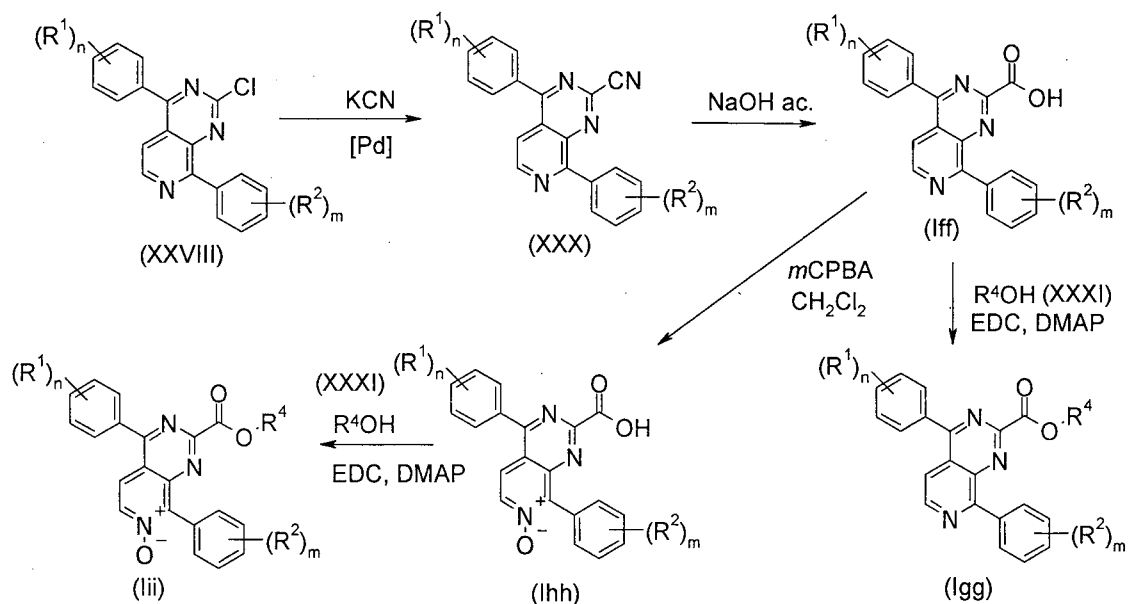


15 Por tanto, los compuestos de fórmula (Idd) y (Iee) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloropiridopirimidinas (XXVIII) o sus *N*-óxidos (XXIX), respectivamente con sulfonamidas de fórmula (XII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente

20 al punto de ebullición del disolvente.

La presente invención proporciona también un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en la Figura 15, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ se selecciona del grupo constituido por -COOH y -COOR⁴.

FIGURA 15



Los derivados de ciano (XXX) pueden obtenerse haciendo reaccionar cloropiridopirimidinas (XXVIII) con una fuente de cianuro tal como cianuro de potasio o cianuro de sodio en presencia de un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura de 80°C a 140°C.

10

La hidrólisis posterior del grupo ciano en compuestos de fórmula (XXX) en condiciones básicas tales como tratamiento con una solución acuosa de NaOH al 1M o KOH al 1M a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C proporciona las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff).

15

La oxidación de las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de carboxipiridopirimidina de fórmula (Ihh).

20

Por tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula (Iff) o (Ihh) con un alcohol de fórmula (XXXI) en presencia de un reactivo de esterificación tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y un catalizador tal como *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente proporciona, respectivamente, los compuestos (Igg) y

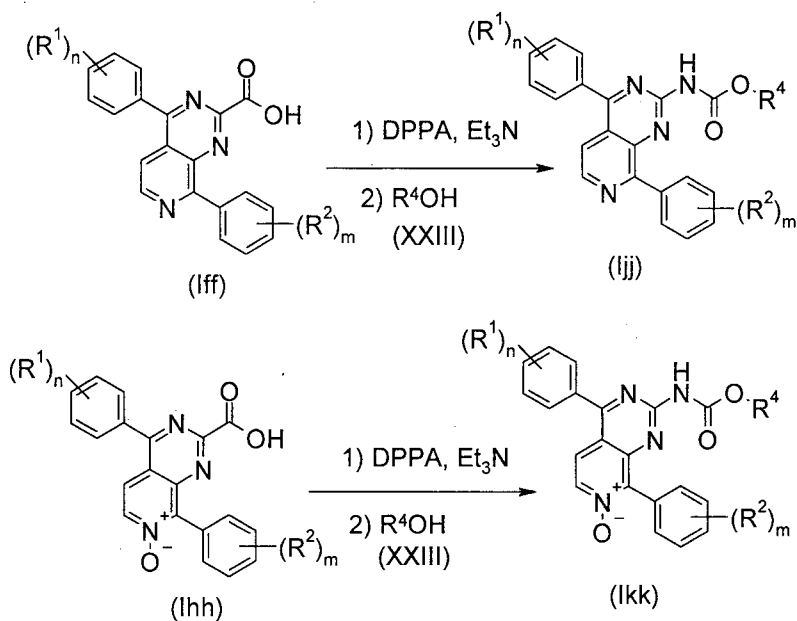
25

(lii).

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-CO-OR⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la

5 Figura 16.

FIGURA 16

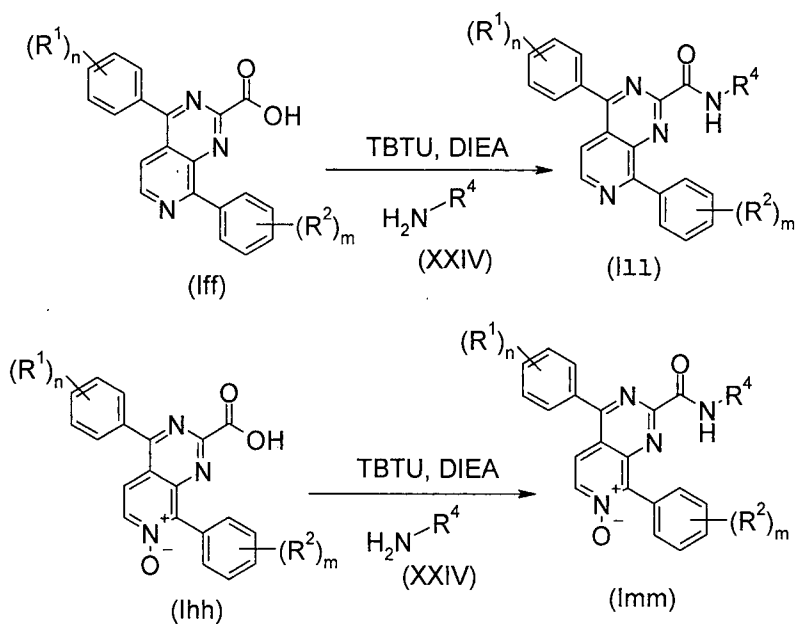


- 10 La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (lff) y (lhh) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la
- 15 adición de alcoholes de fórmula (XXIII), proporciona carbamatos (ljj) y (lkk), respectivamente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -CO-NH-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en la

20 Figura 17.

FIGURA 17



Los compuestos de fórmula (I11) y (Imm) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxipiridopirimidinas (Iff) y (Ihh) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

10

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de fórmula (I) pueden convertirse mediante procedimientos conocidos *per se* en sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácido obtenibles mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico.

15

ENSAYO BIOLÓGICO

Ensayo de inhibición

20 Se realizó el ensayo de actividad enzimática en placas de microvaloración de 96 pocillos (Corning, número de catálogo 3686) utilizando un volumen total de 50 μ l de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, Na_3VO_4 1,75 mM.

Se preincubaron diversas concentraciones del compuesto de ensayo o controles de vehículo durante una hora con 0,055 μ g/ml de la enzima p38 alfa humana (SAPKa) (obtenida en la Universidad de Dundee). Se inició la reacción mediante la adición de sustrato ATF2 biotinilado y ATP a concentraciones alrededor de sus valores de K_m

25

(concentración final 0,62 μ M y 60 μ M, respectivamente) y tuvo lugar durante una hora a 25°C. La adición de los reactivos de detección, estreptavidina-XL665 y anticuerpo anti-residuo de fósforo acoplado a criptato de europio, causó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando como resultado una transferencia de energía de fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende de la cantidad de anticuerpo criptato ligado, que es proporcional al grado de fosforilación del sustrato. Se midió la intensidad de FRET utilizando un espectrofluorómetro Victor 2V.

Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de IC_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción de la intensidad máxima de FRET.

Ensayo funcional

Se midió la actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de $TNF\alpha$ en un ensayo celular utilizando la línea celular monocítica humana THP-1. Con este fin, se sembraron 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas con cultivo de tejido en RPMI (que contiene 10% de FCS, L-Gln 2mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, glucosa 4,5 g/l, $HNaCO_3$ 1,5 g/l y beta-mercaptoetanol 50 μ M), junto con compuestos a la concentración de ensayo deseada y LPS (Sigma, L2630) a una concentración final de 10 μ g/ml. Se resuspendieron los compuestos en 100% de DMSO a una concentración de 1 mM y se titularon los mismos en diluciones 10 x en el medio. Los controles incluyeron células estimuladas individuales y células estimuladas tratadas con la concentración más alta de vehículo del compuesto (1% de DMSO). Se incubaron las células durante 5 h a 37° C en una atmósfera de 5% de CO_2 . Se recuperó el sobrenadante celular mediante centrifugación y se diluyó 5 veces antes de ensayar en un ELISA de $TNF\alpha$ humano estándar (RnD Systems).

Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de IC_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción en la producción máxima de $TNF\alpha$.

Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de $TNF\alpha$. Los derivados preferidos de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención poseen un valor de IC_{50} para la inhibición de la producción de $TNF\alpha$ de menos de 10 μ M, preferiblemente menos de 1 μ M, y siendo el más preferible menos de 100 nM.

La Tabla 1 muestra las actividades en el ensayo de p38 de algunos compuestos de la

presente invención.

TABLA 1

Ejemplo	IC ₅₀ del p38α (nM)
2	22
8	6
10	14
12	3,3
17	13
18	15
19	8
20	12
21	66
22	85
26	35
30	28
32	34

- 5 Puede observarse a partir de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina preferidos de la invención poseen un valor de IC₅₀ de inhibición de p38α de menos de 1 μM, preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 80 nM y siendo el más preferible menos de 50 nM.
- 10 Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidinas de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Dichas enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión,
- 15 isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.
- 20 En consecuencia, los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidinas de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo pueden utilizarse en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal, que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de naftiridina o pirido[3,4-
5 d]pirimidina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la
10 administración.

Los diluyentes que se pueden utilizar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden
15 contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales de dicho compuesto, formando las composiciones de esta invención, son bien
20 conocidos *per se* y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros, del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina de la invención pueden combinarse también con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades
25 conocidas por ser susceptibles de mejora mediante tratamiento con un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que son conocidas por ser útiles en el tratamiento de
30 trastornos respiratorios o inflamatorios, tales como antagonistas de receptores muscarínicos M3, agonistas de β_2 , inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 (también conocidos como antagonistas del leucotrieno D4), inhibidores de quinasa egfr, antagonistas del receptor de adenosina A2b, antagonistas del receptor NK1, antagonistas de CRTh2, inhibidores de
35 quinasa syk, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.

Cuando se utilizan los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina de la invención

- para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfisema, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como (1) antagonistas de receptores muscarínicos
- 5 M3, (2) agonistas de β_2 , (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas de A2b, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.
- 10
- Cuando se utilizan derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn,
- 15 esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de
- 20 enfermedades autoinmunes tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de egfr-quinasa, antagonistas de A2b, agonistas de receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).
- 25 Los ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de 1-
- 30 (2-feniletil)-3-(9*H*-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), *N*-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(*R*)-[3,3-difluoro-1(*R*)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4(*S*)-metilhexil)piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(*R*)-[3,3-difluorociclopent-1(*R*)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), *N*-[*N*-[2-*N*-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(*R*)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-

trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico del ácido 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano de éster del ácido 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales, se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Los ejemplos de agonistas de $\beta 2$ adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, HOKU-81, monohidrato de clorhidrato de (-)-2-[7(*S*)-2(*R*)-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-*N,N*-dimetilacetamida, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil]etil]amino]etil-2(3*H*)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-*n*-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*terc*-butilamino]etanol, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente españolas números P200501229 y P200601082. Cuando los agonistas de $\beta 2$ están en la forma de una sal o derivado, se prefiere particularmente que estén en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o mezclas de los mismos.

Los siguientes agonistas de β_2 son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolorirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles

Son aún más preferidos los siguientes agonistas de β_2 : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Son aún más preferidos salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J, 2003, 22 (supl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613, WO2004/058729 A1 y WO 2005/049581 A1.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidroclorisona, acetona de triamcinolona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de

- hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de butirato de betametasona,
- 5 flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.
- 10 Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son tomelukast, Ibudilast, pobelukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritelukast, verlukast, sulukast, tielukast, cinalukast, iralukast de sodio, masilukast, montelukast de sodio, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1*H*-tetrazol, sal de sodio de (*E*)-8-[2-[4-[4-
- 15 (4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-benzopiran- 4-ona, ácido 2-[*N*-(4-(4-clorofenilsulfonamido)butil)-*N*-(3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil)sulfamoil]benzoico, ácido (3*R*,4*R*)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, clorhidrato de ácido 2-[2-[2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1*H*-tetrazol, ácido (*E*)-
- 20 2,2-dietil-3'-[2-[2-(4-isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico; ácido [[5-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético; 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; sal de sodio del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal
- 25 de sodio del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-*a*]-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-9(1*H*)-ona, (*R*)-3-[2-metoxi-4-[*N*-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-*N*-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida; MCC-847 (de AstraZeneca); ácido (+)-4(*S*)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(*Z*)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT WO2004/043966A1
- 30

- Ejemplos de inhibidores de quinasa egfr adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son
- 35 palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina, clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib y *N*-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(*E*)-butenamida.

Ejemplos de agonistas de receptor de adenosina A2b adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-butilxantin-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, *N*-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantin-8-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-il)bencenosulfónico, clorhidrato de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9*H*-adenin-2-il]etnil]ciclopentanol, *N*-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)-fenoxi]acetamida, *N*-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, *N*-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las solicitudes de patente internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1 y las solicitudes de patente española P200502433 y P200501876.

15

Ejemplos de antagonistas de receptor NK1 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son besilato de nelpitantio, dapitant, lanepitant, clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, C-1..7-O-3.1-lactona de *N*-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-*N*-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alotreonil-asparaginil-serina, *N*-bencil-*N*-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(*R*)-hidroxil]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2*S*,3*S*)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2*R*,4*S*)-*N*-[1-[3,5-bis(trifluorometil)-benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, bis(*N*-metil-D-glucamina)sal del ácido 3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico, clorhidrato de 2(*S*)-óxido de 1'-[2-[2(*R*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[*c*]tiofen-1(3*H*)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J, 2003, 22 (supl. 45): Abst P2664.

30

Ejemplos de antagonistas de CRTh2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1*H*-indol-3-il]acético, ramatrobán, ácido (3*R*)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il]acético y ácido (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-7-[2-(5-hidroxibenzotiofen-3-ilcarboxamido)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]-5(*Z*)-heptenoico.

35

Ejemplos de inhibidores de quinasa Syk adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida, diclorhidrato de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

10

Ejemplos de antagonistas de CCR3 que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2(S)-ilmetil]ureidometil]benzamida, N-[1(R)-[4-(3,4-diclorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, N-[1(S)-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]-N-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(R)-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)ureido]butil]piperidinio, N-[2-[4(R)-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-2(S)-il]etil]-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-ilsulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(R)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-decano-2(S)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-ilmetil]-3,14-dioxa-11-azadiespiro[5.1.5.2]pentadecano-15(S)-carboxílico, W-56750 (de Mitsubishi Pharma), N-[1(S)-[3-endo-(4-clorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2(S)-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de N-(3-acetilfenil)-N'-[(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobencil)-piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9H-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de N-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(R)-yl]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

35

Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son N-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-L-leucil-L-aspartil-L-valil-L-prolina, ácido 3(S)-[2(S)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2(S)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de

GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacopeia) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

- 5 Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, rimacalib clorhidrato, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenciliden)-2-
- 10 etilisotiazolidina, clorhidrato de cis-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-4-(*S*)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[*N*-metil-*N*-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-deazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-
- 15 4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche y clorhidrato de *N*2-[3-[1(*S*)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolin-4-carboxamidina (SMP-114).
- 20 Las combinaciones de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Por tanto, la presente invención abarca procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.
- 25 Ejemplos preferidos de dichos trastornos son aquellas enfermedades respiratorias en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 30 Los compuestos activos en las combinaciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se vaya a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas masticables, preparaciones de liberación controlada, preparación de de disolución rápida, etc.), por vía tópica (como cremas, ungüentos, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles, etc.), mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).
- 35

Los compuestos activos en la combinación, es decir los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención, y los otros compuestos activos opcionales pueden administrarse conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en
5 diferentes composiciones pretendidas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía u otra diferente.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención
10 junto con instrucciones para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

15 Otra ejecución de la presente invención consiste en un paquete que comprende un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno
20 p38.

En una realización preferida de la invención, los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de suministro común, en el que pueden formularse en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

25 En la realización más preferida, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención y el otro compuesto activo tal como se definió anteriormente están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran mediante inhalación a través de un dispositivo de suministro común.

30 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el(los) ingrediente(s) activo(s) en contacto con el vehículo. En general, las
35 formulaciones se preparan poniendo en contacto de modo uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si se considera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

- Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo
- 5 o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección intravenosa rápida, electuario o pasta
- 10 Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.
- Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier
- 15 vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.
- Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o
- 20 más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del
- 25 compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o se les puede practicar una ranura y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.
- Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier
- 30 encapsulación de rutina, por ejemplo, utilizando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan a una cápsula de gelatina blanda.
- 35 Las composiciones de polvo seco para administración tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para uso en un inhalador o

insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general entre 2 μg a 150 μg de cada uno de los
5 ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) presentarse sin excipientes.

El empaque de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la
10 formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante
15 en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase por la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula por estas perforaciones por la acción de
20 la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada debe retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desensamblar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) protección
25 deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de entalladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsulas, se ha informado de una expulsión incompleta (por ejemplo
30 Nielsen y cols., 1997).

Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito del que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen
35 carruseles giratorios con cámaras para cápsulas que pueden alinearse con el conducto de aire durante la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). dichos inhaladores comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de ampollas, que tienen un número limitado de dosis

unitarias suministradas en un disco o en una tira.

Los inhaladores de ampolla proporcionan al medicamento una mejor protección contra la humedad que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina de la ampolla, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira de ampollas en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero resulta incomodo para el paciente reemplazar la tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las cavidades para las ampollas.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un contenedor relativamente grande y un dispositivo de medición de dosis que debe ser accionado por el paciente. El contenedor porta múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos dispositivos de medición de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), todos ellos disponen de cavidades que deben que llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen placas correderas de medición (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medición con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de suministro o a un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación de múltiples dosis.

La formulación en polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medición de la dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad.

Para aquellos inhaladores de dosis única y de dosis unitaria múltiple recargados, la exactitud en la medida de la dosis y la reproducibilidad se garantizan por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para cargar una dosis es por lo general

menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está con frecuencia dirigida directamente por la cavidad de medición de la dosis y, debido a que los sistemas de medición de dosis masivas y rígidas de los inhaladores de dosis múltiples no se pueden agitar por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

10 Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separada. Sin embargo, en la práctica, éstos no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis remanentes en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para impedir la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

20

Aparte de las aplicaciones mediante inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan mediante gases propulsores o mediante los denominados atomizadores, por los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores.

25

Se describen dichos atomizadores, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT No. WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional No. WO 97/12687, y se hace aquí referencia a los contenidos de las mismas.

30

Las composiciones para rociado para el suministro tópico al pulmón por inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, utilizando un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y por lo general contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en

35

particular hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, en especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede utilizar como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes tales como etanol. Las formulaciones a presión estarán contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado provisto con una válvula (por ejemplo una válvula de medición) y acoplada a un actuador provisto con una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μm , preferiblemente de 2 a 5 μm . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20 μm son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Conseguir una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su pobre fluidez y la extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deberían ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Por tanto, se emplea por lo general un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente normalmente será mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente en forma de lactosa molida, preferiblemente monohidrato de alfa lactosa cristalina.

Las composiciones de aerosol a presión se llenarán por lo general en recipientes provistos con una válvula, en especial una válvula de medición. Los recipientes pueden recubrirse opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarbono como se describe en el documento W096/32150. Los recipientes se acoplarán con un actuador adaptado para suministro bucal.

Las composiciones típicas para suministro nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una

solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que se pueden administrar por bombeo nasal.

5

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en forma de un emplasto, parche o membrana medicados.

- 10 Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.

- 15 La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando.

- 20 Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2 a 2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día. Los ingredientes activos se administran preferiblemente una o dos veces al día.

- 25 Cada unidad de dosificación puede contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1000 mg y, preferiblemente, de 1 mg a 100 mg de un derivado de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Cuando se utilizan combinaciones de principios activos, se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo o cercanamente en el tiempo. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos por la mañana y el(los) otro(s) a lo largo del día. O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, al mismo tiempo con uno de los que se dosifican dos veces al día o por separado. Preferiblemente, se tomarán juntos al mismo tiempo al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos.
- 35 Preferiblemente, se administrarán en forma de mezcla al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos.

Las composiciones de sustancia activa según la invención se administran preferiblemente

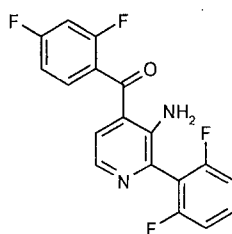
en forma de composiciones para inhalación suministradas con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones inhaladas constituye la realización de la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes ejemplos (1 a 34) incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1-15), que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón ^1H ($^1\text{HMRN}$) se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se utilizaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que utiliza ionización ES y un detector de matriz de diodos Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoniacó (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoniacó (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrio entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μl . Los cromatogramas de matriz de diodos se procesaron a 210 nm.

PREPARACIONES

25 PREPARACIÓN 1



3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

30 **a) 2,2-Dimetil-N-piridin-3-ilpropanamida**

Se añadió cuidadosamente cloruro de pivalóilo (7,92 ml, 64,4 mmol) en 16 ml de diclorometano a una solución enfriada con hielo de 3-aminopiridina (6 g, 63,8 mmol) y trietilamina (9,72 ml, 70,2 mmol) en 124 ml de diclorometano en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos

y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la mezcla con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (8,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

b) N-[4-[(2,4-Difluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 56 ml, 140 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) en THF seco (140 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2,4-difluorobenzaldehído (11,9 g, 84 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (1:4 a 100% de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (9,5 g, 53%) en forma de un sólido blanco.

c) N-[4-(2,4-Difluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1b (20,1 g, 62,81 mmol) en cloroformo (550 ml) y se añadieron en porciones óxido de manganeso (IV) activado (54,8 g, 628,1 mmol) durante un periodo de 1 hora. Se agitó después la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se lavó la torta de filtrado con más cloroformo y se evaporaron el filtrado y los lavados combinados, proporcionando el compuesto del título (19,9 g, 99%) en forma de un sólido.

d) (3-Aminopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se trató una solución del compuesto del título de la preparación 1c (19,9 g, 62,7 mmol) en 190 ml de etanol con HCl acuoso 5 N (550 ml) y se calentó a 98 °C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 9-10 con amoniaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 200 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (12,2 g, 83%) en forma de un sólido amarillento.

e) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (17,9 g, 79,82 mmol) a una

solución del compuesto del título de la preparación 1d (12,2 g, 52,07 mmol) en diclorometano (290 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (2 l) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 200 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se trituró en una mezcla de hexano y acetato de etilo (9:1) y se filtró, proporcionando el compuesto del título (9,4 g, 72%) en forma de un sólido amarillo brillante.

f) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1e (9,4 g, 37,6 mmol) en 350 ml de diclorometano seco y se añadió en porciones oxibromuro de fósforo (31,3 g, 109,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 10-11 con amoníaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 500 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (6,85 g, 58%) en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,75 (s a, 2H), 6,88-7,09 (m, 2H), 7,12 (dd, J=2 y 4 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,70 (d, J=6 Hz, 1H).

g) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

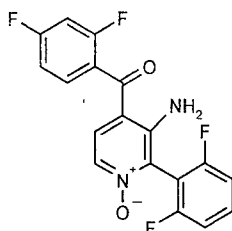
Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,56 ml) a una solución de 1,3-difluorobenceno (146 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a -78°C en atmósfera de argón y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 30 minutos. Después, se calentó la mezcla de reacción a -50°C y se añadió cuidadosamente ZnCl₂ (0,5 M en THF, 2,8 ml). Después de 20 minutos, se añadieron secuencialmente el compuesto del título de la preparación 1f (200 mg, 0,64 mmol, en 1,5 ml de THF) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,06 mmol). Se sometió después la mezcla a tres ciclos de vacío-argón y se calentó en primer lugar a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 40°C durante 48 horas. Después de este tiempo, se enfrió la reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (150 mg, 68%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 347 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,20 (s a, 2H), 6,93-7,14 (m, 4H), 7,22 (dd, $J=5,4$ y $3,1$ Hz, 1H), 7,39-7,59 (m, 2H), 8,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H).

5 PREPARACIÓN 2



[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)-metanona

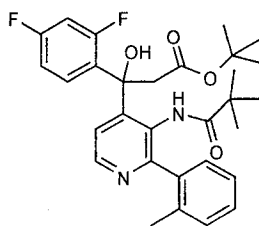
- Se añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (77%) (482 mg, 2,16 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1g (500 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (5,3 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (3 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (380 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 363 ($M+1$) $^+$.

- Tiempo de retención: 13 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,49 (s a, 2H), 6,92-7,17 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,67 (d, $J=7,1$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 3



3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

- a) [3-Amino-2-(2-metilfenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona



Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 1f (700 mg, 2,23 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (456 mg, 3,39 mmol), carbonato de cesio (solución acuosa 2 M, 3,35 ml, 6,7 mmol) y dioxano (18 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (127 mg, 0,15 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 80°C en atmósfera de argón durante 17 h. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción fría, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (656 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 325 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,21 (s, 3H), 6,17 (s a, 2H), 6,91-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd, J=5,1 y 2,7 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,48-7,59 (m, 1H), 8,00 (d, J=5,1 Hz, 1H).

b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2-metilfenil)-4-(2,4-difluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Se añadió cuidadosamente cloruro de pivaloilo (1,75 ml, 14,18 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 3a (2,3 g, 7,09 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 14,89 mmol) en dioxano (26 ml) en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción en un reactor sellado a 110°C durante 6 horas. Se permitió enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,62 g, 89%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,79 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,65 (d, J=6 Hz, 1H).

c) 3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 M en hexanos, 15,9 ml) a una solución de diisopropilamina (3,62 ml, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 10

minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C. Después, se añadió cuidadosamente acetato de *terc*-butilo (3,42 ml, 25,4 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota el compuesto del título de la preparación 3b

5 (2,62 g, 6,35 mmol en 20 ml de tetrahidrofurano) y se agitó la reacción durante una noche, permitiéndola alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Después de este periodo de tiempo, se evaporó el disolvente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida,

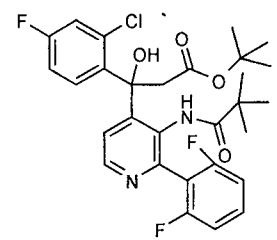
10 proporcionando el compuesto del título (3,77 g, 98%) en forma de un aceite amarronado..

EMBR (m/z): 525 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,72 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 6,31 (s a, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,55 (d, J=6 Hz, 1H).

15

PREPARACIÓN 4



20 **3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo**

a) *N*-{4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il}-2,2-dimetil-propanamida

Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 56,2 ml, 140,5 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) (20,9 ml, 140,5 mmol) en dietiléter (338 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos, y después a -10°C durante 2 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (20 g, 140,5 mmol) en 34 ml de tetrahidrofurano seco. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y

25 se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua (100 ml) al matraz y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/acetato de etilo (7:3) como eluyente, proporcionando el

30

compuesto del título (6,15 g, 33%) en forma de un sólido.

b) N-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo (99%) a partir del compuesto del título de la
5 preparación 4a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (92%) a partir del compuesto del título de
la preparación 4b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.
10

d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (83%) a partir del compuesto del título de
la preparación 4c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (46%) a partir del compuesto del título de
la preparación 4d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.
15

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,88 (s a, 2H), 6,96 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,23
20 (dd, $J=2$ y 8 Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=6$ y 10 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=6$ Hz, 1H).

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (93%) a partir del compuesto del título de la
preparación 4e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en
la preparación 1g.
25

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,32 (s a, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,27 (dd, $J=2$ y 8 Hz, 1H),
7,36-7,55 (m, 2H), 8,03 (d, $J=6$ Hz, 1H).

g) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]propanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (87%) a partir del compuesto del título de
la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 447, 449 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 0,97 (s, 9H), 7,01-7,13 (m, 3H), 7,23 (dd, $J=3$ y 9 Hz, 1H), 7,34
35 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,67 (dd, $J=6$ y 9 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,72
(d, $J=6$ Hz, 1H).

h) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanco (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 4g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

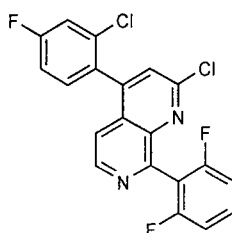
5

EMBR (m/z): 563, 565 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,71 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,21-3,37 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,58 (d, J=6 Hz, 1H).

10

PREPARACIÓN 5



2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

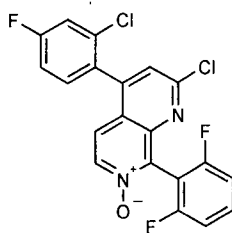
- 15 Se suspendió el compuesto del título del ejemplo 7 (152 mg, 0,37 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,60 ml) y se agitó la mezcla a 110°C durante 19 horas. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción enfriada en una mezcla de acetato de etilo-hielo y se alcalinizó a pH 7-8 con carbonato de potasio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se
- 20 secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (140 mg, 91%) en forma de un sólido beis.

EMBR (m/z): 405, 407, 409 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,05-7,12 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H).

25

PREPARACIÓN 6



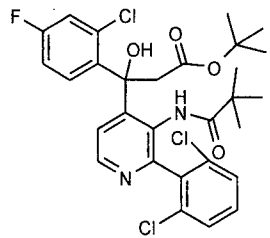
7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

- 30 Obtenido en forma de un sólido marrón claro (26%) a partir del compuesto del título del

ejemplo 8 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 421, 423, 425 (M+1)⁺.

5 PREPARACIÓN 7



3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

10

a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 4e (7,33 g, 22,24 mmol), ácido 2,6-diclorofenilborónico (8,6 g, 45,07 mmol), fosfato de potasio (14,2 g, 66,9 mmol) y tolueno (140 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) (0,92 g, 2,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1,24 g, 1,35 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 110°C en atmósfera de argón durante 3 días. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó con más tolueno (60 ml). Se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/dietiléter (9:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (3,01 g, 34%) en forma de un sólido amarillo.

20

EMBR (m/z): 395, 397, 399, 401 (M+1)⁺.

¹H-RMNδ (CDCl₃): 6,16 (s a, 2H), 7,07 (d, J=6 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

25

b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (73%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

30

EMBR (m/z): 479, 481, 483, 485 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,85 (s, 9H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,74 (d, J=6 Hz, 1H).

c) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

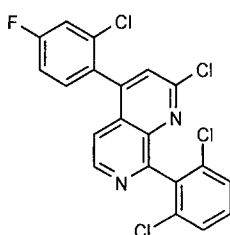
Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 7b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 595, 597, 599, 601 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,70 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,20 (d, J=15 Hz, 1H), 3,39 (d, J=15 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,30 (d, J=9 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 8,63 (d, J=6 Hz, 1H).

10

PREPARACIÓN 8



2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

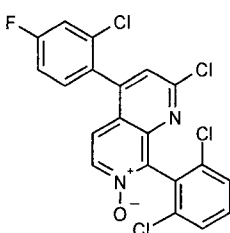
Obtenida en forma de un sólido blanco (80%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 437, 439, 441, 443 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,20-7,25 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,47-7,52 (m, 3H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H).

20

PREPARACIÓN 9



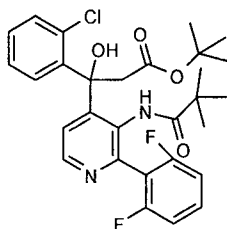
7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 12 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 453, 455, 457, 459 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,20-7,24 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,50-7,55 (m 2H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H).

30

PREPARACIÓN 10

3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

5

a) *N*-[4-[(2-Clorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 30 ml, 75 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (5 g, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2-clorobenzaldehído (4,93 g, 43,4 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando *n*-hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,98 g, 33%) en forma de un sólido blanco.

20 b) *N*-[4-(2-Clorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida)

Obtenida en forma de un sólido amarillo (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 10a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

25 Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 10b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.

d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

30 Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (88%) a partir del compuesto del título de la preparación 10c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (57%) a partir del compuesto del título de la preparación 10d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,90 (s a, 2H), 6,98 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 4H), 7,64 (d, $J=6$ Hz, 1H).

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

- 5 Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1g.

EMBR (m/z): 345-347 ($M+1$)⁺.

10 Tiempo de retención: 15 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,34 (s a, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 5H), 8,03 (d, $J=6$ Hz, 1H).

g) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-clorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

- 15 Obtenida en forma de un sólido naranja (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 10f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 429, 431 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 0,97 (s, 9H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,71 (d, $J=6$ Hz, 1H).

20

h) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un sólido beis (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 10g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

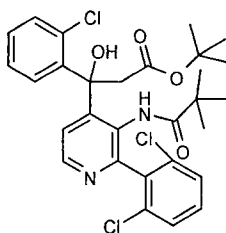
25

EMBR (m/z): 545, 547 ($M+1$)⁺.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 0,68 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,26-3,39 (m, 2H), 6,27 (s a, 1H), 6,86 (t, $J=9$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J=9$ Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,57 (d, $J=6$ Hz, 1H).

30

PREPARACIÓN 11



3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y ácido 2,6-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 7a.

EMBR (m/z): 377, 379, 381, 383 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,18 (s a, 2H), 7,09 (d, J=4 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 4H), 8,03 (d, J=4 Hz, 1H).

b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-clorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

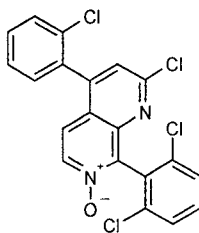
EMBR (m/z): 461, 463, 465, 467 (M+1)⁺.

c) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de terc-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanco (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 11b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 577, 579, 581, 583 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 12



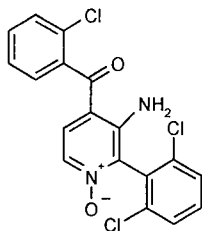
7-Óxido de 2-cloro-4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido amarillo (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 18 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,36-7,41 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 5H), 7,58-7,64 (m, 1H), 8,28 (d, J=6 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 13



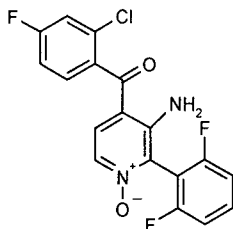
[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

- 5 Obtenida en forma de un sólido amarillo (61%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

EMBR (m/z): 393, 395, 397, 399 (M+1)⁺.

10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,42 (s a, 2H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,40-7,57 (m, 7H), 7,61 (d, J=6 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 14



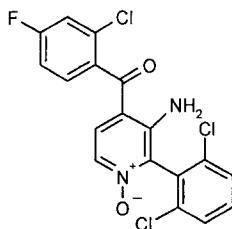
[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

- 15 Obtenida en forma de un sólido amarillo (98%) a partir del compuesto del título de la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

EMBR (m/z): 379 (M+1)⁺.

20 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,56 (s a, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,27 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, J=8 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 15



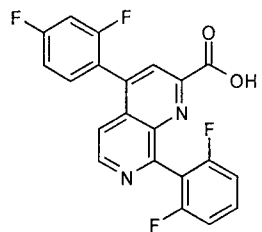
[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)-metanona

- 25 Obtenida en forma de un sólido amarillo (76%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,40 (s a, 2H), 7,12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=2$ y 8 Hz, 1H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,63 (d, $J=8$ Hz, 1H).

5 **EJEMPLOS**

EJEMPLO 1



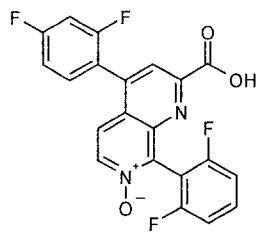
10 **Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico**

Se añadió ácido sulfúrico al 98% (0,053 ml, 1 mmol) a una suspensión del compuesto del título como se describe en la preparación 1g (87 mg, 0,25 mmol), sulfato de magnesio anhidro (180 mg) y ácido pirúvico (66 mg, 0,75 mmol) en 2,5 ml de tolueno, y se agitó vigorosamente la mezcla en un baño de aceite precalentado a 115°C. Después de 60 minutos, se enfrió la reacción y se decantó el disolvente. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se filtró a través de vidrio sinterizado para eliminar la mayoría de las sales inorgánicas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material aceitoso mediante cromatografía en columna (gel de sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/acetonitrilo como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amoniaco, pH=3] de 0% a 70%). Se evaporó el acetonitrilo de las fracciones apropiadas, se filtró el sólido y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (60 mg, 60% de rendimiento).

EMBR (m/z): 399 ($M+1$)⁺.

25

EJEMPLO 2



7-Óxido del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

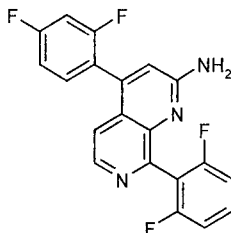
Obtenido en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

30



EMBR (m/z): 415 (M+1)⁺.

EJEMPLO 3



5

4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

Se añadieron difenilfosforilazida (DPPA) (0,07 ml, 0,32 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) a una suspensión del compuesto del título del ejemplo 1 (100 mg, 0,25 mmol) en *tert*-butanol (2,4 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 75 minutos. Se evaporó el disolvente, se redisolvió la mezcla en HCl (4M en dioxano, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4% (40 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 106 mg de un aceite amarillento. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 60%).

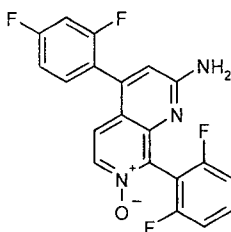
25

EMBR (m/z): 370 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 6,97 (s a, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 8,34 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 4



30

7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (44%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

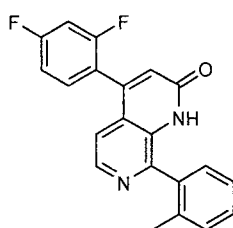
5

EMBR (m/z): 386 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 12 min.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 6,80 (s, 1H), 7,11 (s a, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,56-7,74 (m, 3H), 8,10 (d, J=6 Hz, 1H).

10

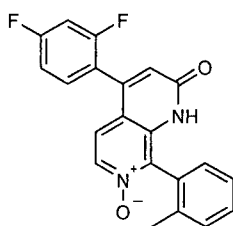
EJEMPLO 5**4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona**

- 15 Se agitó vigorosamente una suspensión del compuesto del título de la preparación 3 (3,71 g, 6,35 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (55 ml) a 110°C durante 16 horas. Después de este periodo de tiempo, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso al 10% enfriado con hielo (200 ml). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua fría y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,94 g, 88%) en forma de un sólido blanquecino.

20

EMBR (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,17 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,29-7,46 (m, 5H), 8,47 (s a, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

25 EJEMPLO 6**7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona**

- Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (1,37 g, 6,12 mmol) en porciones a una solución del compuesto del título del ejemplo 5 (1,40 g, 4,02 mmol) en diclorometano (22

30

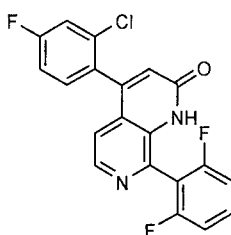
ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (100 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 96%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 365 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,20 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,11 (d, J=6 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H).

10

EJEMPLO 7



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

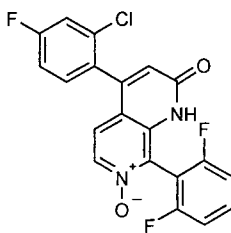
Obtenida en forma de un sólido blanquecino (38%) a partir del compuesto del título descrito en la preparación 4 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,76 (s, 1H), 7,07-7,27 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

20

EJEMPLO 8

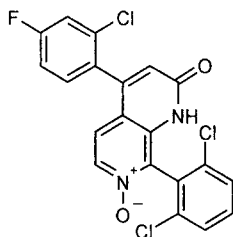


7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (88%) a partir del compuesto del título del ejemplo 7 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 403, 405 (M+1)⁺.

30



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

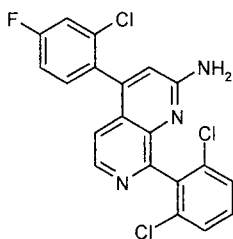
Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (49%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,55 (s, 1H), 7,06 (d, J=6 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 3H), 8,09 (d, J=6 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H).

EJEMPLO 13



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

15

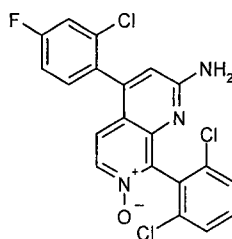
Se cargó en un tubo Schlenk el compuesto descrito en la preparación 8 (168 mg, 0,383 mmol), 1,1-difenilmetanimina (0,09 ml, 0,537 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (25 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (251 mg, 0,77 mmol) y tolueno (2,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (5 mg, 0,023 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (4 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol/hidróxido de amonio 200:8:1). Se evaporaron las fracciones apropiadas a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (71 mg, 44%).

EMBR (m/z): 418, 420, 422, 424 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 4,89 (s a, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,44-7,47 (m, 2H), 8,43 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 14



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

10

Obtenida en forma de un sólido amarillento (45%) a partir del compuesto del título de la preparación 9 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 13.

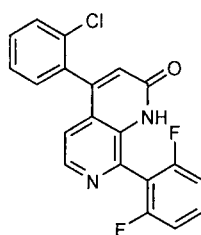
EMBR (m/z): 434, 436, 438, 440 (M+1)⁺.

15

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,01 (s a, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 15



20

4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

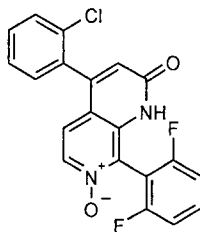
Obtenida en forma de un sólido beis (69%) a partir del compuesto del título de la preparación 10 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

25

EMBR (m/z): 369, 371 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,78 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,36 (dd, J=6 y 3 Hz, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H).

EJEMPLO 16



7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

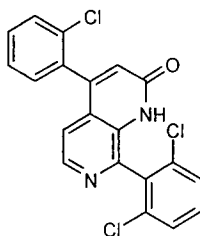
Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (89%) a partir del compuesto del título del ejemplo 15 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 385, 387 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,57 (s, 1H), 7,06 (d, J=6 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,67 (m, 5H), 8,09 (d, J=6 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H).

10

EJEMPLO 17



4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

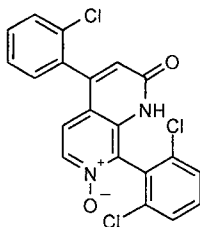
Obtenida en forma de un sólido beis (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 401, 403, 405, 407 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,78 (s, 1H), 7,11 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,62 (m, 7H), 8,39 (s a, 1H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H).

20

EJEMPLO 18



7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

25

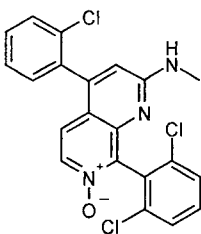
Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (91%) a partir del compuesto del título del

ejemplo 17 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 417, 419, 421, 423 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,58 (s, 1H), 7,07 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,61 (m, 7H), 8,08 (d, J=6 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H).

EJEMPLO 19



7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-N-metil-1,7-naftiridin-2-amina

10

Se cargaron en un tubo sellado el compuesto del título de la preparación 12 (80 mg, 0,18 mmol), etoxietanol (1 ml) y N-metilamina (2 M en THF, 0,46 ml, 0,92 mmol). Se agitó la mezcla a 75°C en atmósfera de argón durante 5 horas. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (7:3 de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (58 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo.

15

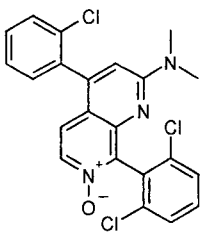
EMBR (m/z): 430, 432, 434, 436 (M+1)⁺.

20

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,81 (d, J=3 Hz, 3H), 5,00 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 20



25

7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina

Obtenido en forma de un sólido amarillo (74%) a partir del compuesto del título de la preparación 12 y N,N-dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 19.

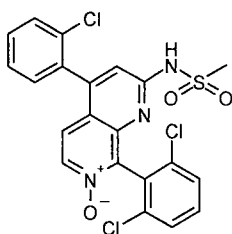
30

EMBR (m/z): 444, 446, 448, 450 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

5 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 3,02 (s, 6H), 6,77 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 21



N-[4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida

10

Se añadieron metanosulfonamida (87 mg, 0,92 mmol) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 37 mg, 0,92 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 12 (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la reacción a 50°C durante 48 horas. Después, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (22 mg, 19%) en forma de un aceite marrón.

20

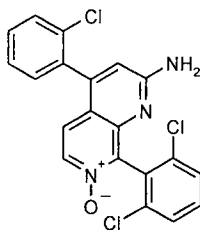
EMBR (m/z): 494, 496, 498, 500 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CD₃OD): 2,96 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 8H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,27 (d, J=6 Hz, 1H).

25

EJEMPLO 22



7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

30 Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 12 (310 mg, 0,71 mmol),

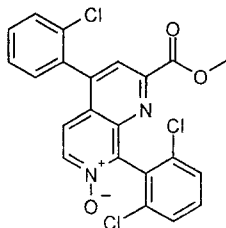
1,1-difenilmetanimina (0,167 ml, 1 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (44 mg, 0,07 mmol), carbonato de cesio (347 mg, 1,07 mmol) y tolueno (3,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (8 mg, 0,04 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (2,5 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (125 mg, 42%).

EMBR (m/z): 416, 418, 420, 422 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMNδ (CDCl₃): 4,96 (s a, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, J=6 Hz, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 23



7-Óxido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y piruvato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

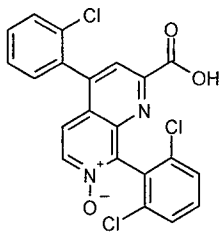
EMBR (m/z): 459, 461, 463, 465 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 3,91 (s, 3H), 7,63-7,85 (m, 8H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (d, J=6

Hz, 1H).

EJEMPLO 24

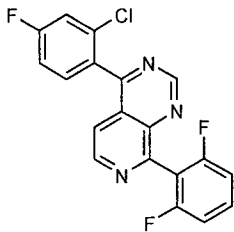


5 **7-Óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico**

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (7%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

- 10 EMBR (m/z): 445, 447, 449, 451 (M+1)⁺.
 Tiempo de retención: 14 min.
 ¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 7,56-7,78 (m, 8H), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 25



15 **4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidina**

a) N'-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)piridin-3-il]-N,N-dimetilimidoformamida

- 20 En un tubo sellado, se disolvieron el compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) y N-(dimetoximetil)-N,N-dimetilamina (DMF-DMA) (0,109 ml, 0,82 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en atmósfera de argón durante 18 horas. Después de este periodo de tiempo, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción fría y se utilizó directamente el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional (210
- 25 mg, 86%).

 EMBR (m/z): 418, 420 (M+1)⁺.
 ¹H-RMNδ (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 6,87-7,01 (m, 4H), 7,13 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,41 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6 Hz, 1H), 8,50

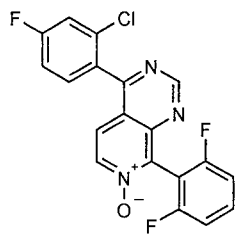
30 (d, J=6 Hz, 1H).

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 25a (210 mg, 0,5 mmol) en etanol anhidro (4 ml) y se añadió en porciones acetato de amonio (83 mg, 1,075 mmol). Se calentó la
5 mezcla a 80°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (84 mg, 45%) en forma de un sólido blanquecino.

10 EMBR (m/z): 372, 374 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 16 min.
¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,09-7,15 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,39 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,67 (d, J=6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H).

15 EJEMPLO 26

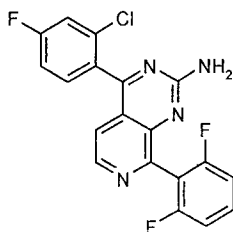


7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (30 mg, 0,13 mmol) a una
20 solución del compuesto del título del ejemplo 25 (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con NaOH 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía en
25 columna, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (24 mg, 46%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 388, 390 (M+1)⁺.
Tiempo de retención: 15 min.
30 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,11-7,17 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,38 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 8,32 (d, J=9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

EJEMPLO 27



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (4 ml), (1*Z*)-[*(terc*-butoxicarbonil)amino](metiltio)metilencarbamato de *terc*-butilo (639 mg, 2,2 mmol), cloruro de mercurio (II) (597 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un material oleoso que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1 a 8:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (246 mg, 74%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 605, 607 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,18 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,83 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H), 10,20 (s a, 1H), 11,19 (s a, 1H).

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 27a (246 mg, 0,41 mmol) en HCl (4M en dioxano, 6 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, se eliminó el disolvente y se suspendió el residuo en agua (50 ml). Se ajustó el valor de pH a 8-9 con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (102 mg, 65%) en forma de un sólido marrón claro.

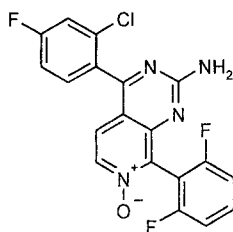
EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.



Tiempo de retención: 15 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 5,35 (s a, 2H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,36 (dd, $J=3$ y 9 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,49 (d, $J=6$ Hz, 1H).

5 EJEMPLO 28



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

10 a) (1*Z*)-[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]-[4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 14 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 621, 623 ($M+1$)⁺.

15 $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 1,40 (s, 18H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,16 (dd, $J=3$ y 9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71-7,76 (m 1H), 8,28 (d, $J=9$ Hz, 1H), 10,16 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

20 b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

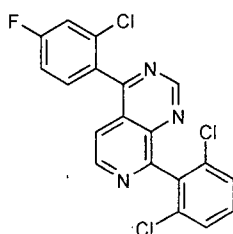
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (71%) a partir del compuesto del título del ejemplo 28a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 403, 405 ($M+1$)⁺.

25 Tiempo de retención: 13 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 7,06-7,12 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,26 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=3$ y 9 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 8,01 (d, $J=9$ Hz, 1).

EJEMPLO 29



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina**a) *N'*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidoformamida**

- 5 Obtenida en forma de un aceite (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25a.

EMBR (m/z): 450, 452, 454, 456 (M+1)⁺.

- 10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,23 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,12 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,42 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,53 (d, J=6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

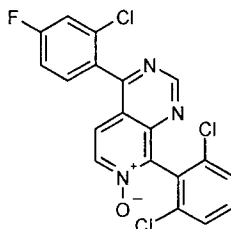
b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

- 15 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (41%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25b.

EMBR (m/z): 404, 406, 408, 410 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

- 20 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,23-7,28 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 4H), 8,87 (d, J=6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

EJEMPLO 30**7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina**

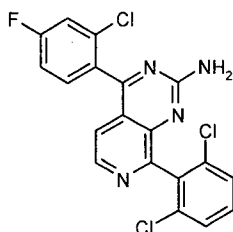
- 25 Obtenido en forma de un sólido blanquecino (46%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 26.

EMBR (m/z): 420, 422, 424, 426 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

- 30 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 5H), 8,32 (d, J=6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

EJEMPLO 31



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[*(terc*-butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (92%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (*m/z*): 637, 639, 641, 643 (*M*+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,36 (s, 18H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,41-7,46 (m 3H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,72 (d, *J*=6 Hz, 1H), 9,97 (s a, 1H), 11,12 (s a, 1H).

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

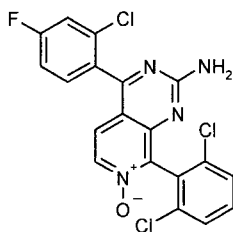
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 31a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (*m/z*): 419, 421, 423, 425 (*M*+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,36 (s a, 2H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 8,48 (d, *J*=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 32



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (75%) a partir del compuesto del título de la preparación 15 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 653, 655, 657, 659 (M+1)⁺.

b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

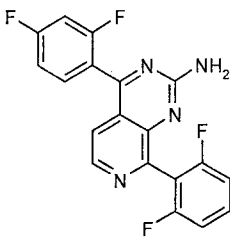
5 Obtenido en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 32a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,39 (s a, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,35 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 33



15 **4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina**

a) (1*Z*)-[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-*il*)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

20 Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 1g siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 589 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,96-7,12 (m, 4H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,70 (d, J=6 Hz, 1H), 10,27 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H).

25

b) 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

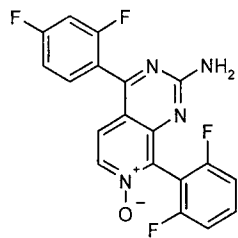
Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 33a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

30 EMBR (m/z): 371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,35 (s a, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 8,52 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO 34



7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina

- 5 a)(1Z)-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (22%) a partir del compuesto del título de la preparación 2a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

- 10 EMBR (m/z): 605 (M+1)⁺.
¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H), 10,24 (s a, 1H), 11,11 (s a, 1H).

- 15 b) 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-d]pirimidin-2-amina
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (56%) a partir del compuesto del título del ejemplo 34a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

- EMBR (m/z): 387 (M+1)⁺.
20 Tiempo de retención: 12 min.
¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,36 (s a, 2H), 7,02-7,15 (m, 4H), 7,42 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,47-7,64 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

EJEMPLO DE COMPOSICION 1

- 25 Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada cápsula 100 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) según la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 kg
Lactosa monohidratada	10 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg
Almidón de maíz	1 kg
Estearato de magnesio	0,2 kg

Procedimiento

Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

5 **EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2**

Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 kg
Celulosa microcristalina	1,95 kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 kg
Carboximetilalmidón	0,4 kg
Estearilfumarato sódico	0,1 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg

10

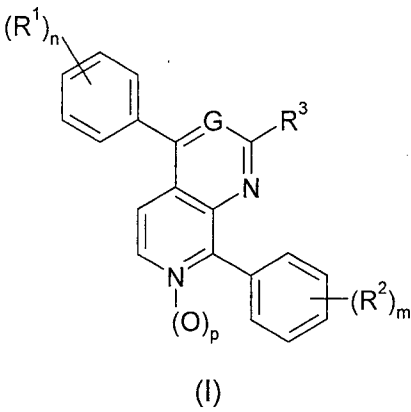
Procedimiento

Se hicieron pasar todos los polvos a través de un tamiz con una apertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se compactaron en forma de comprimidos de 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de aproximadamente 3 minutos.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal:



en la que:

G representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₄,

R² representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, morfolin-alcoxi C₁₋₄, alcanosulfonamida C₁₋₄ y (alcoxi C₁₋₄ - alquiloC₁₋₄)carbamoilo ,

R³ se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrogeno, un grupo hidroxilo, grupos -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, COOR⁴ y CONHR⁴,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄,

n es un número entero de 0 a 4,

m es un número entero de 0 a 4,

p tiene el valor de 0 ó 1,

q es un número entero de 1-4,.



182

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R³ no puede ser un átomo de hidrógeno.

5

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que p, en la fórmula (I), tiene el valor de 1.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que, en la fórmula (I), n es 1 ó 2 y cada R¹ representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que al menos un grupo R¹, en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual se une el grupo fenilo al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹, en la fórmula (I), es un átomo de halógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹, en la fórmula (I), se selecciona de átomos de cloro o flúor.

7. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que m es 1 ó 2 y cada R² representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que, al menos un grupo R², en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina.

30

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que, en la fórmula (I), m es 2 y los dos grupos R² están en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que ambos grupos R² en la fórmula (I), son átomos de halógeno.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que ambos grupos R², en la

fórmula (I), son idénticos y se seleccionan de átomos de cloro o flúor.

12. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^3 , en la fórmula (I), se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos
5 hidroxilo, $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$ y $NHS(O)_2R^4$, en los que R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 2 a 4.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R^3 , en la fórmula (I), se selecciona del grupo constituido por $-NR^4R^5$, $-NH-(CH_2)_q-NR^4R^5$, en los que R^4 y R^5
10 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 2.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R^3 , en la fórmula (I), representa un grupo $-NH_2$.

15

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
20 7-óxido de ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
25 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-
1,2-diamina,
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-óxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-
30 dimetiletano-1,2-diamina,
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
35 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,
7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona,

- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina,
- N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metanosulfonamida,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
- 5 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo,
- 7-óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 10 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 15 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso
- 20 en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la afección
- 25 patológica o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define
- 30 en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las
- 35 reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17.

20. Un método para tratar un sujeto aquejado por una afección patológica o enfermedad tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

5

21. Un producto de combinación que comprende:

- (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15; y
- (ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) β 2 agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2B, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)

10

15

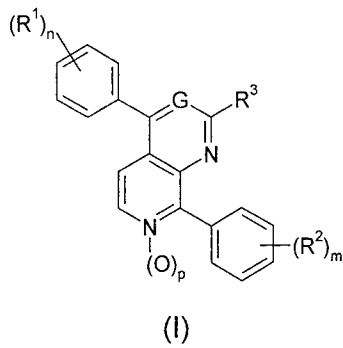
para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un cuerpo humano o animal.

22. Un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 no puede ser un grupo hidroxilo cuando G es un grupo -CH-.

20

RESUMEN

Esta invención está dirigida a nuevos inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 que tienen la fórmula general (I)



a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia.

18X

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference N.104619 - RCS	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/003357	International filing date (day/month/year) 25/04/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/04/2007
Applicant LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

188

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/003357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61K31/519 A61P9/00 A61P11/00
A61P25/16 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/12
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/64400 A (VERTEX PHARMA [US]; SALITURO FRANCESCO [US]; BEMIS GUY [US]; COCHRAN J) 16 December 1999 (1999-12-16) the whole document	1-22
Y	US 2005/131014 A1 (COLLINI MICHAEL D [US] ET AL) 16 June 2005 (2005-06-16) the whole document	1-22
Y	WO 02/058695 A (MERCK & CO INC [US]; DOHERTY JAMES B [US]; STELMACH JOHN E [US]; CHEN) 1 August 2002 (2002-08-01) cited in the application the whole document	1-22
Y	US 2003/166724 A1 (HANGELAND JON J [US]) 4 September 2003 (2003-09-04) the whole document	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2008

Date of mailing of the international search report

12/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, Benigno

189

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/003357

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964400	A	16-12-1999	AU 4429799 A EP 1086085 A1 JP 2002517486 T	30-12-1999 28-03-2001 18-06-2002
US 2005131014	A1	16-06-2005	NONE	
WO 02058695	A	01-08-2002	AU 2002246677 B2 CA 2431904 A1 EP 1345603 A1 JP 2004521892 T	16-11-2006 01-08-2002 24-09-2003 22-07-2004
US 2003166724	A1	04-09-2003	US 2005038122 A1 US 2005054727 A1	17-02-2005 10-03-2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/003357

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SRINIVASAN, R., C.
J.A. Kemp & Co.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

12 August 2009 (12.08.2009)

Applicant's or agent's file reference

N.104619 - RCS

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2008/003357

International filing date (day/month/year)

25 April 2008 (25.04.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.
Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spain

State of Nationality

ES

State of Residence

ES

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ALMIRALL, S.A.
Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spain

State of Nationality

ES

State of Residence

ES

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

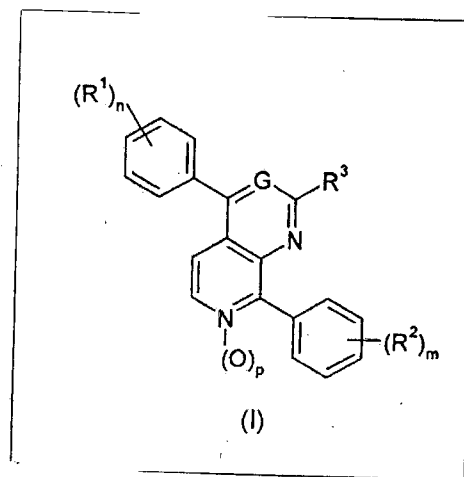
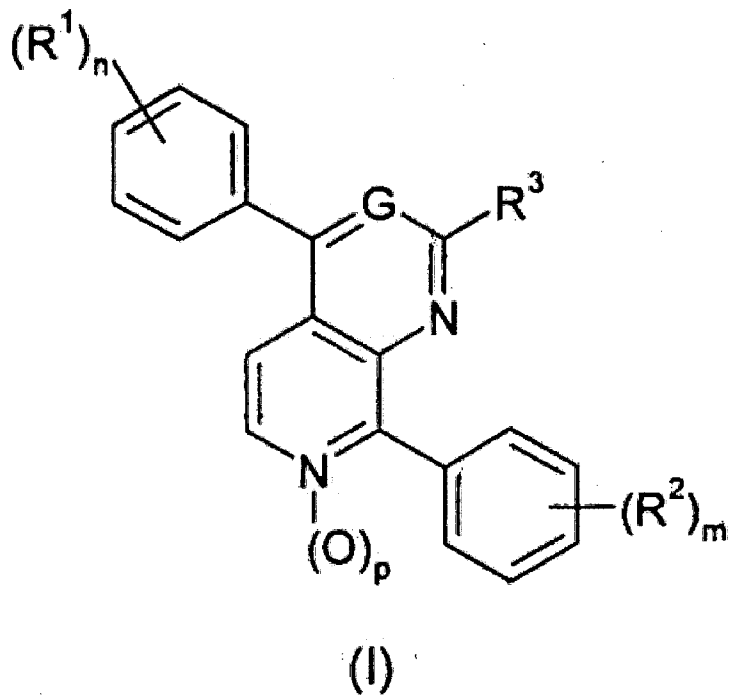
Authorized officer

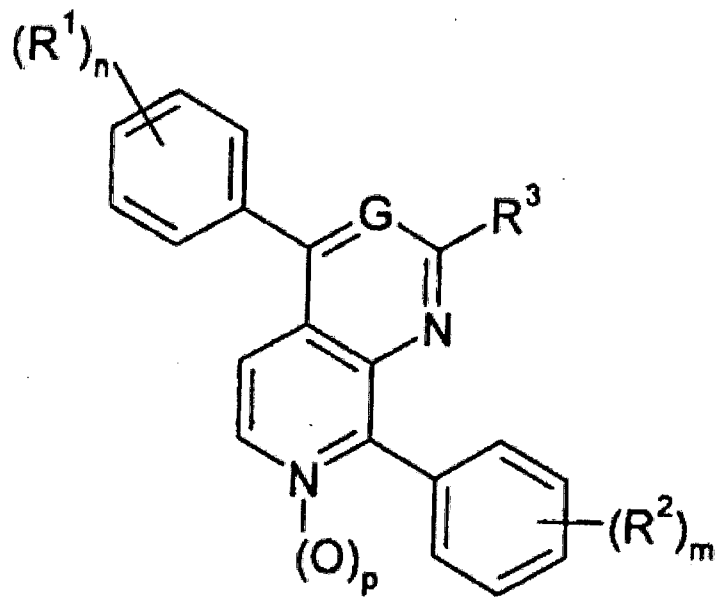
Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 06





(I)

193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120187- -00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2009-10-26 16:54:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

NIT : 800176007

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,561

FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

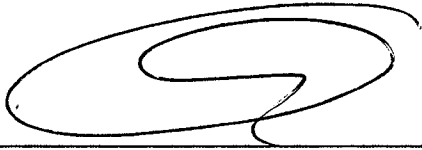
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	643,000.00
		TOTAL :	\$ 643,000.00

SDN: SEISCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17153-841-005-0

194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120187- -00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:54:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,145
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928140	13/10/2009	15,516,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
31		PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
TOTAL :			\$ 81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Colo: 17153-841-005-0

~~Colo: 11196-841-015-5~~

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

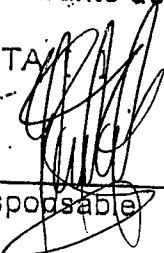
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**



No. 09-120187- -00000-0000

Fecha: 2009-10-26 16:54:28 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 194

arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA BARBOSA OSCAR

145

REFERENCIA	Radicación No.	9 120187
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/003357
	Fecha inicio fase nacional	26/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14354

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

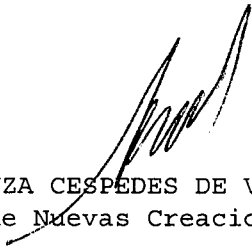
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 120187

196


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 17 DIC. 2009
adpall