

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



34 016679 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04016679 00000000 Folios: 139
 Fecha (AMB): 2004-02-25 16:13:49
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: **MERCK FROSST CANADA & CO.**Dirección: 16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1, CanadaNacionalidad o Domicilio: Kirkland, Québec,
Canada.

Lugar de Constitución: Canada

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 17.150.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **GUAY, Daniel; GIRARD, Mario; HAMEL, Pierre; LALIBERTE,**
Sebastien y FRIESEN, Richard.

Dirección: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1, Canada.

Nacionalidad o Domicilio: Canada.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/CA02/01324Fecha: 27/08/02Publicación Internacional No. WO 03/018579 A1Fecha: 06/03/03

⑥

Título (54) "INHIBIDORES DE LA ALQUÍN-ARIL FOSFODIESTERASA-4"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04 ; A61K 31/435 ;

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/08/01

(31) Número de Solicitud

60/316,093

⑨

Comprobante de Pago No. 04-13.729**Fecha: 23-02-2004**

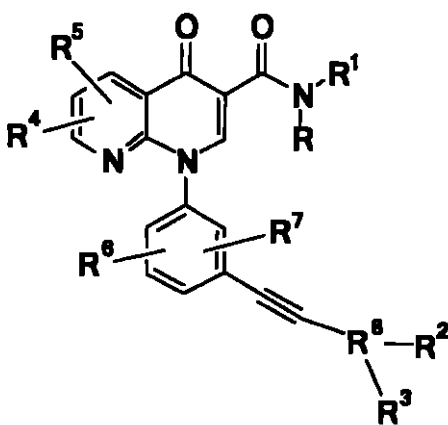
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOPEZ

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04016679 00000000 Folios: 139
Fecha (AMB): 2004-02-25 16:13:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 13,729
FECHA : FEBRERO 23 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21912935	23/02/2004	4,353,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 529

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTÁNEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACIÓN LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR MERCK FROSST CANADA & CO.

PODER

Dado y firmado el 25 de Abril, 2001

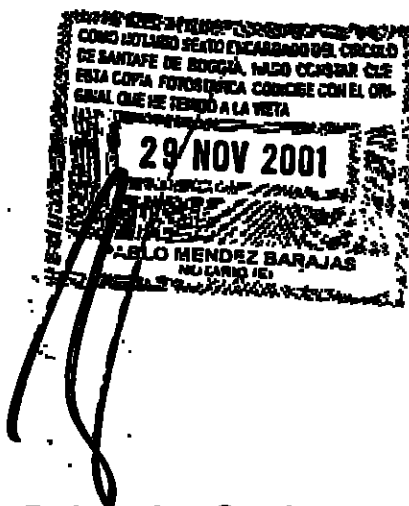
Firmado: **Donna L. Margiotto**
Administradora, Patentes

CERTIFICACION NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Fecha: Abril 25, 2001

Firmado: **BARBARA ANN COZZI**

Sello: **BARBARA ANN COZZI**
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira, Nov. 30, 2003



Sello en altorrelieve del Notario Público de Nueva Jersey, Barbara Ann Cozzi

[Handwritten Signature]
ALTA SEALANTE DE ABOGADO
TRANSLADORA OFICIAL
ABO. MARGIOTTO DONNA

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. ha sido firmado por **BARBARA ANN COZZI**

3. actuando en su condición de **NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY**

4. lleva el sello/timbre del **BARBARA ANN COZZI, NOTARIO**

CERTIFICADO

5. En **TRENTON, NUEVA JERSEY**

6. 3 de Mayo, 2001

7. Por: **Peter R. Lawrence, TESORERO DE NUEVA JERSEY**

8. No. **A131308**

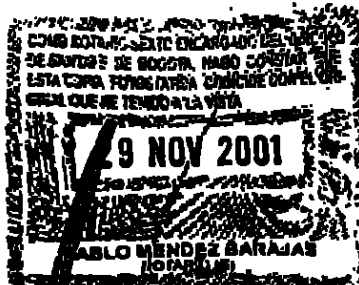
9. Sello/timbre: **Sello del Estado de Illinois**

10. Firma

Firmado:

(firma ilegible)

Sello ilegible



LEYA CALDERON DE ARRA...
 TENDU ORA OFICIAL...
 RIO. MINISTROS EN

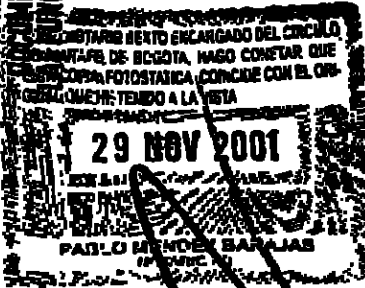
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Katia

39 7013

Salazar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAY 16 936

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

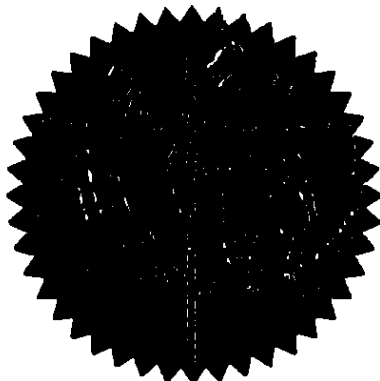
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF MAY 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A131308
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados,

Merck Frosst Canada & Co.
Organizada y existente de conformidad con
las leyes de Canada

con domicilio en 16711 Trans-Canada HIGHWAY,
KIRKLAND, QUEBEC H9H 3L1, Canada

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 25 días de Abril, 2001

The undersigned,

Merck Frosst Canada & Co.
Organized and existing under the
laws of Canada

of 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Quebec H9H 3L1, Canada

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required. We hereby declare from now on as valid and effective that said representatives and/or agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 25th day of April, 2001.

Donna L. Margiotta
Donna L. Margiotta, Administrator, Patents

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
X Hoy 25 de Abril de 2001, compareció
N Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es el Administrador de Patentes

de Merck Frost Canada
& Co. la cual es una sociedad nombrada en
el documento que precede, la cual es una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de New Jersey, Estados
Unidos de América, y domiciliada en la Ciudad de

Condado de Quebec
Estado de Quebec, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este Instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Montreal, Estado
Estado de QUEBEC, con fecha 20 de Nov de 1899
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

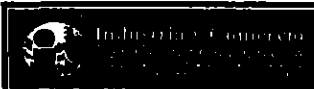
United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union

On this 25th day of April, 2001,
personally came Donna L. Margiotto
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Administrator, Patents

of Merck Frost Canada
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Canada, United States
of America, domiciled at the City of Kirkland,
County of Quebec, State of
United States of America, and legally constituted for
a period of tenure not yet expired; that the deponent
is authorized by said Company to confer this power
of attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this Instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Montreal, State of Quebec, under date of
November 20, 1899, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

X *Barbara Ann Cozzi*
NOTARY PUBLIC
Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov 30, 2003



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

8

Expediente No		No de Folios
Item		
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Vacio		

Folio 9 Extracto
Folio 10 tarjeta a. h. v.
Folio 11 tarjeta formativa

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA 02/01324

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 471/04, C07D 519/00, A61K 31/435

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D, A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM. ABS. Dato, EPO-Interno, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99 07704 A (SUNTORY LIMITED, JAPAN), 18 de Febrero de 1999 (1999-02-18) citado en la solicitud página 1, línea 1-13; reivindicación 1	1-28
A	EP 0 978 516 A (SUNTORY LTD), 9 de Febrero de 2000 (2000-02-09) página 1, línea 1-9; reivindicación 1	1-28
A	WO 00 09504 A (KLEINMAN EDWARD FOX; PFIZER PROD INC (USA)) 24 de Febrero de 2000 (2000-02-24) reivindicación 1,6,7	1-28

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no pueda considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 de Octubre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29/10/2002

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Samsam Bakhtiary, M

13
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA 02/01324

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	MATSUURA A ET AL: "1,8-Nuftiridin-281H)-Onas sustituidas como Inhibidores selectivos de fosfodiesterasa IV" BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JAPAN), PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, Vol , 17, No. 4, 1 de abril de 1994 (1994-04-01), páginas 498-503, XP002084207 ISSN:0918-6158 tabla 1	1-28

CONTINUACIÓN INFORMACIÓN ADICIONAL PCT/ISA/ 210

Continuación de Casilla I.1

A pesar que las reivindicaciones 22-24 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, se ha llevado a cabo y se ha basado la búsqueda en los efectos manifestados de la composición/compuesto.

Continuación de la Casilla I.1

Regulación 39.1 (iv) PCT Método para el tratamiento del cuerpo animal/humano por terapia.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA 02/01324

Cañilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: -

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Ver próxima hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/CA 02/01324

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9907704 A	18-02-1999	AU 8560798 A	01-03-99
		CN 1239478 T	22-12-99
		EP 0958297 A1	24-11-99
		HU 0001054 A2	28-10-00
		WO 9907704 A1	18-02-99
		JP 11106385 A	20-04-99
		US 6297248 B1	02-10-01
		US 2002006935 A1	17-01-02
EP 0978516 A	09-02-2000	AU 2185699 A	16-08-99
		EP 0978516 A1	09-02-00
		HU 0002353 A2	28-05-01
		US 6331548 B1	18-12-01
		CN 1256693 T	14-06-00
		WO 9938867 A1	05-08-99
WO 009504 A	24-02-2000	AU 4924999 A	06-03-00
		BG 105321 A	31-12-01
		BR 9912902 A	08-05-01
		CA 2340180 A1	24-02-00
		CN 1312810 T	12-09-01
		CZ 20010485 A3	15-05-02
		EE 200100085 A	15-08-02
		EP 1104420 A1	06-06-01
		HR 20010107 A1	28-02-02
		HU 0103466 A2	28-02-02
		WO 0009504 A1	24-02-00
		JP 2002522541 T	23-07-02
		NO 20010684 A	09-04-01
		PL 346005 A1	14-01-02
		TR 200100433 T2	23-07-01
		US 6174895 B1	16-01-01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CA 02/01324

Meick

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/435 HLOS1		
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) IPC 7 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) CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 07704 A (SUNTORY LIMITED, JAPAN) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 1, line 1-13; claim 1	1-28
A	EP 0 978 516 A (SUNTORY LTD) 9 February 2000 (2000-02-09) page 1, line 1-9; claim 1	1-28
A	WO 00 09504 A (KLEINMAN EDWARD FOX ;PFIZER PROD INC (US)) 24 February 2000 (2000-02-24) claims 1,6,7	1-28
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 doubt 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2002		Date of mailing of the international search report 29/10/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Samsan Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA 02/0132418
15

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATSUURA A ET AL: "Substituted 1,8-Naphthyridin-2B1H)-ones as Selective * Phosphodiesterase IV Inhibitors" BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JAPAN), PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 17, no. 4, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 498-503, XP002084207 ISSN: 0918-6158 table 1	1-28

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 22-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA 02/01324

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA 02/01324

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907704 A	18-02-1999	AU 8560798 A	01-03-1999
		CN 1239478 T	22-12-1999
		EP 0958297 A1	24-11-1999
		HU 0001054 A2	28-10-2000
		WO 9907704 A1	18-02-1999
		JP 11106385 A	20-04-1999
		US 6297248 B1	02-10-2001
		US 2002006935 A1	17-01-2002
EP 0978516 A	09-02-2000	AU 2185699 A	16-08-1999
		EP 0978516 A1	09-02-2000
		HU 0002353 A2	28-05-2001
		US 6331548 B1	18-12-2001
		CN 1256693 T	14-06-2000
		WO 9938867 A1	05-08-1999
WO 0009504 A	24-02-2000	AU 4924999 A	06-03-2000
		BG 105321 A	31-12-2001
		BR 9912902 A	08-05-2001
		CA 2340180 A1	24-02-2000
		CN 1312810 T	12-09-2001
		CZ 20010485 A3	15-05-2002
		EE 200100085 A	15-08-2002
		EP 1104420 A1	06-06-2001
		HR 20010107 A1	28-02-2002
		HU 0103466 A2	28-02-2002
		WO 0009504 A1	24-02-2000
		JP 2002522541 T	23-07-2002
		NO 20010684 A	09-04-2001
		PL 346005 A1	14-01-2002
		TR 200100433 T2	23-07-2001
		US 6174895 B1	16-01-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
6 de Marzo de 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/018579 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 471/04, 519/00, A61K 31/435

(74) Agente: OGILVY RENAULT; Suite 1600, 1981 McGill College Avenue, Montreal, Québec H3 A 2Y3 (CA).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/CA02/01324

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de agosto de 2002
(27.08.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: 60/316,093 29 de agosto de 2001 (29.08.2001) US

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasíatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

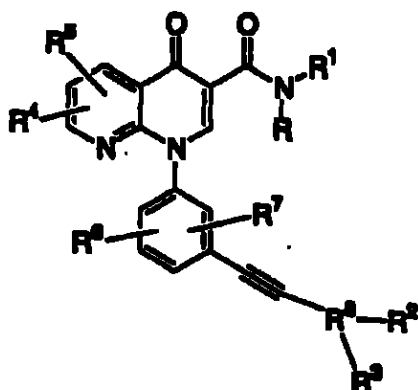
Publicando:
4 con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): GUAY, Daniel [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). GIRARD, Maria, [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). HAMEL, Pierre [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LALIBERTE, Sebastien [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). FRIESEN, Richard, [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: INHIBIDORES DE LA ALQUÍN-ARIL FOSFODIESTERASA-4

WO 03/018579 A1



(57) Resumen: Los compuestos representados por la Fórmula (I): o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son inhibidores de la fosfodiesterasa 4, útiles en el tratamiento del asma y la inflamación.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 March 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/018579 A1(51) International Patent Classification: C07D 471/04,
519/00, A61K 31/435Richard [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirk-
land, Québec H9H 3L1 (CA).

(21) International Application Number: PCT/CA02/01324

(74) Agent: OGILVY RENAULT; Suite 1600, 1981 McGill
College Avenue, Montreal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(22) International Filing Date: 27 August 2002 (27.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/316,093 29 August 2001 (29.08.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US):
MERCK FROSST CANADA & CO [CA/CA]; 16711
Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(72) Inventors; and

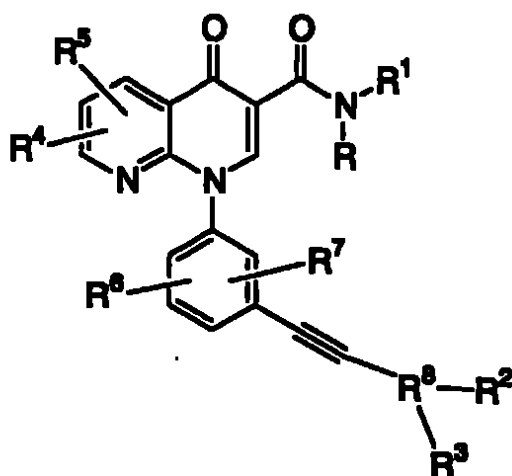
(75) Inventors/Applicants (for US only): GUAY, Daniel
[CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Québec H9H 3L1 (CA). GIRARD, Mario [CA/CA];
16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1
(CA). HAMEL, Pierre [CA/CA]; 16711 Trans-Canada
Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LAL-
IBERTE, Sébastien [CA/CA]; 16711 Trans-Canada
Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). FRIESEN,(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, KU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ALKYNE-ARYL PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS



(I)

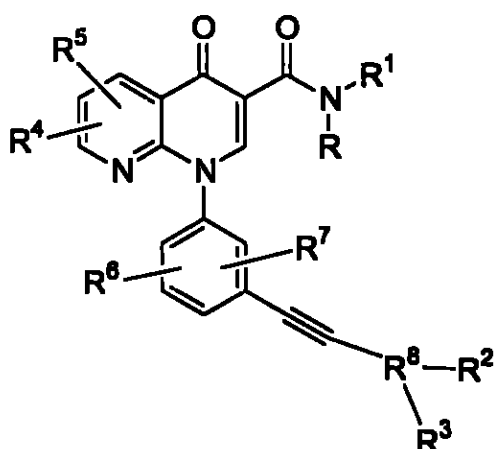
(57) Abstract: Compounds represented by Formula (I) or a phar-
maceutically acceptable salt thereof, are phosphodiesterase 4 in-
hibitors useful in the treatment of asthma and inflammation.

WO 03/018579 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO
FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



5 (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, -C₁-alquilo o -C₃-cicloalquilo;

R¹ es H o un grupo -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-alcoxi, -C₂-alquenilo, -C₃-alquinilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-alquil)-SO_n-
 10 (C₁-alquilo), -(C₀-alquil)-SO_n-arilo, fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, OH, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -
 (C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo o halógenos;

15 R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-alquil(C₃-cicloalquil)(C₃-cicloalquilo), -C₁-alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃₋₇alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -NHSO_n-(C₁-alquilo), -NHC(O)-C₁-alquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-O-C₁-alquilo, -C₁-alquil(=N-OH), -
 20 C(N=NOH)C₁-alquilo, -C₀-alquil(oxi)C₁-alquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-alquilo), o -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo es optativamente sustituido con halógeno, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, hidroxilo, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), o -C(O)-O-C₁-alquilo, y cualquier alquilo es optativamente sustituido con halógeno 1-6 independiente o sustituyentes -OH;

36
13

n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), halógeno o C₁-6alquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo);

5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-6alquilo, -C₁-6alcoxi, -SO_n-(C₁-6alquilo), nitro, CN o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

10 R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo; o H, -C₁-6alquilo o -C₃-6cicloalquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquilo), N-heterocicloC₄-7alquilo, -SO_n-(C₁-6alquilo), -SO_n-(arilo) u -OH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
20 R² y R³ están ausentes; y
R⁸ es H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
25 R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
30 R⁸ es fenilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R⁸ es piridilo o sus óxidos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5 R⁸ es quinolinilo o sus óxidos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 R⁸ es tienilo o sus óxidos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R⁸ es tiazolilo o sus óxidos.

15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

20 R⁸ es -C₃₋₆cicloalquilo, optativamente sustituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C₀₋₆alquil)(C₀₋₆alquilo), -N(C₃₋₇cicloalquil)(C₀₋₆alquilo), -N(C₃₋₇cicloalquil)(C₃₋₇cicloalquilo), N-heterocicloC₄₋₇alquilo, -SO_n-(C₁₋₆alquilo), -SO_n-(arilo) o sustituyentes -OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

25 R⁸ es -C₁₋₆alquilo, optativamente sustituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C₀₋₆alquil)(C₀₋₆alquilo), -N(C₃₋₇cicloalquil)(C₀₋₆alquilo), -N(C₃₋₇cicloalquil)(C₃₋₇cicloalquilo), N-heterocicloC₄₋₇alquilo, -SO_n-(C₁₋₆alquilo), -SO_n-(arilo), o -OH sustituyentes.

30 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de
N-Isopropil-1-[3-(feniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-
5 3-carboxamida; o

N-Isopropil-1-{3-[(4-piridín-3-ilfenil)etinil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de
N-Isopropil-1-[3-(2-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

- 15 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-4-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

- 20 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

- 25 N-Isopropil-1-[3-(6-amino-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-
piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

- 30 N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-
piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

- N-Isopropil-1-(3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- N-Isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 5 N-Ciclopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- 1-[3-(1-Óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o
- Ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o
- 15 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-{[5-(1-hidroxi-1-metiletil)tien-2-il]etinil} fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-{[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]etinil} fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(1-hidrox ciclopentil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
- N-Isopropil-1-[3-(1-hidrox ciclopropil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Isopropil-1-[3-(ciclopropiletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de
N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

10 N-Isopropil-1-[3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-
inil]fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-fenilobut-1-inil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

15 N-Isopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Ciclopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 19. Una composición farmacéutica que comprende
una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la
reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un agente portador farmacéuticamente aceptable.

25 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19,
que además comprende un antagonista de receptor de leucotrieno, un inhibidor de la
biosíntesis de leucotrieno, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un
antagonista de receptor de H1 o un agonista de receptor beta-2 adrenérgico.

30 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19,
que además comprende un inhibidor selectivo de COX-2, una estatina o un FAINE.

22. Un método de tratamiento o prevención del asma; bronquitis
crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; síndrome disneico agudo del

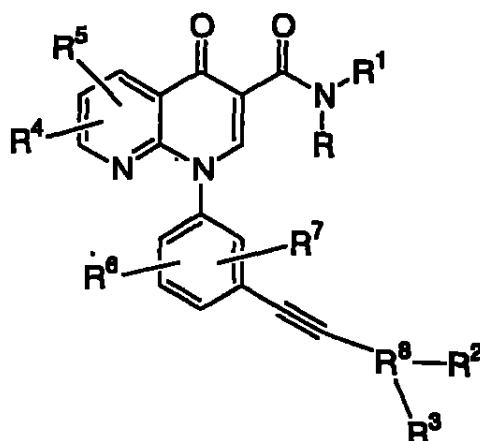
adulto; síndrome disneico neonatal; tos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales; síndrome disneico agudo del adulto; colitis ulcerante; enfermedad de Crohn; hipersecreción de ácido gástrico; sepsis o choque séptico bacterial, micótica o viralmente inducida; choque endotóxico; laminitis o cólico en caballos; traumatismo de la médula espinal; lesión de la cabeza; inflamación neurogénica; dolor; lesión cerebral por reperfusión; artritis psoriásica; artritis reumatoidea; espondilitis anquilosante; osteoartritis; inflamación; o degeneración tisular crónica mediada por citocinas, que comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un método de tratamiento o prevención de la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, granuloma eosinófilo, osteoporosis, estenosis arterial recurrente, aterosclerosis, lesión del miocardio por reperfusión, glomerulonefritis crónica, conjuntivitis vernal, caquexia, rechazo de trasplante o enfermedad de injerto contra el huésped, que comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Un método para el tratamiento o la prevención de la depresión, menoscabo de la memoria, depresión monopolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, psoriasis, enfermedades cutáneas proliferantes benignas o malignas, dermatitis atópica, urticaria, cáncer, crecimiento tumoral o invasión cancerosa de tejidos normales, que comprende el paso de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by Formula (I):



5

(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R is H, -C₁₋₆alkyl or -C₃₋₆cycloalkyl;

R¹ is H, or a -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl, -C₁₋₆alkoxy,

- 10 -C₂₋₆alkenyl, -C₃₋₆alkynyl, -C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)-aryl, -(C₀₋₆alkyl)-SO_n-(C₁₋₆alkyl), -(C₀₋₆alkyl)-SO_n-(aryl), phenyl, heteroaryl, or heterocycloC₃₋₇alkyl group, wherein any of the groups is optionally substituted with 1-3 independent -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, OH, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), -(C₀₋₆alkyl)-SO_n-(C₁₋₆alkyl), nitro, CN, =N-O-C₁₋₆alkyl, -O-N=C₁₋₆alkyl, or halogen substituents;

R² is absent, H, halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl,

- 15 -C₁₋₆alkyl(C₃₋₆cycloalkyl)(C₃₋₆cycloalkyl), -C₁₋₆alkoxy, phenyl, heteroaryl, heterocycloC₃₋₇alkyl, nitro, CN, =N-O-C₁₋₆alkyl, -O-N=C₁₋₆alkyl, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), -NHSO_n-(C₁₋₆alkyl), -NHC(O)-C₁₋₆alkyl, -NHC(O)-aryl, -C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkyl(=N-OH), -C(N=NOH)C₁₋₆alkyl, -C₀₋₆alkyl(oxy)C₁₋₆alkyl-phenyl, -SO_nNH(C₀₋₆alkyl), or -(C₀₋₆alkyl)-SO_n-(C₁₋₆alkyl), wherein the phenyl, heteroaryl or heterocycloC₃₋₇alkyl is optionally substituted with halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, hydroxy, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), or -C(O)-O-C₁₋₆alkyl, and any alkyl is optionally substituted with 1-6 independent halogen or -OH substituents;

20

n is 0, 1, or 2;

35
30

R³ is absent, H, OH, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), halogen or C₁₋₆alkyl, wherein any alkyl is optionally substituted with 1-6 independent halogen, OH, or -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl) substituents;

R⁴, R⁵, R⁶, and R⁷ each independently is H, halogen, -C₁₋₆alkyl, -C₁₋₆alkoxy, -SO_n-(C₁₋₆alkyl), nitro, CN, or -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), and any
5 alkyl is optionally substituted with 1-6 independent halogen or -OH substituents; and

R⁸ is phenyl, pyridyl, pyrimidyl, indolyl, quinolinyl, thienyl, pyridonyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, or imidazolyl; or oxides thereof when R⁸ is a heteroaryl; or H, -C₁₋₆alkyl, or -C₃₋₆cycloalkyl, and any alkyl is optionally
10 substituted with 1-6 independent halogen, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₃₋₇cycloalkyl), *N*-heterocycloC₄₋₇alkyl, -SO_n-(C₁₋₆alkyl), -SO_n-(aryl), or -OH substituents.

2. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof, wherein
R² and R³ are absent; and
R⁸ is H.

3. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof, wherein
R⁸ is phenyl, pyridyl, pyrimidyl, indolyl, quinolinyl, thienyl, pyridonyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, or imidazolyl; or oxides thereof when R⁸ is a heteroaryl.

4. The compound according to claim 3, or a pharmaceutically
25 acceptable salt thereof, wherein
R⁸ is phenyl.

5. The compound according to claim 3, or a pharmaceutically
30 acceptable salt thereof, wherein
R⁸ is pyridyl, or oxides thereof.

6. The compound according to claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt, wherein

R⁸ is quinolinyl, or oxides thereof.

5 7. The compound according to claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

R⁸ is thienyl, or oxides thereof.

8. The compound according to claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt, wherein

R⁸ is thiazolyl, or oxides thereof.

9. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

15 R⁸ is -C₃₋₆cycloalkyl, optionally substituted with 1-6 independent halogen, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₃₋₇cycloalkyl), *N*-heterocycloC₄₋₇alkyl, -SO_n-(C₁₋₆alkyl), -SO_n-(aryl), or -OH substituents.

10. The compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, wherein

20 R⁸ is -C₁₋₆alkyl, optionally substituted with 1-6 independent halogen, -N(C₀₋₆alkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₀₋₆alkyl), -N(C₃₋₇cycloalkyl)(C₃₋₇cycloalkyl), *N*-heterocycloC₄₋₇alkyl, -SO_n-(C₁₋₆alkyl), -SO_n-(aryl), or -OH substituents.

11. The compound according to claim 1, consisting of
N-Isopropyl-1-(3-ethynylphenyl)-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or

30 N-Cyclopropyl-1-(3-ethynylphenyl)-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to claim 1, consisting of

N-Isopropyl-1-[3-(phenylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or

N-Isopropyl-1-{3-[(4-pyridin-3-ylphenyl)ethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 1, consisting of

N-Isopropyl-1-[3-(2-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

10 N-Isopropyl-1-[3-(4-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-[3-(1-oxido-4-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

15 N-Isopropyl-1-[3-(3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-[3-(1-oxido-3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-1-[3-(3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

20 N-Cyclopropyl-1-[3-(1-oxido-3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-[3-(6-amino-3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

25 N-Isopropyl-1-{3-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-oxido-3-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-{3-[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-{3-[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-oxido-3-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

30 N-Isopropyl-1-{3-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-{3-[5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

36
33

N-Isopropyl-1-{3-[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Cyclopropyl-1-{3-[6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-oxido-3-pyridinylethynyl]phenyl}-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

5 1-[3-(1-Oxido-3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or

1-[3-(1-Oxido-3-pyridinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

14. The compound according to claim 1, consisting of

N-Isopropyl-1-[3-(3-quinolinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or

15 N-Isopropyl-1-[3-(1-oxido-3-quinolinylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound according to claim 1, consisting of

20 N-Isopropyl-1-(3-([5-(1-hydroxy-1-methylethyl)thien-2-yl]ethynyl)phenyl)-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound according to claim 1, consisting of

25 N-Isopropyl-1-(3-([2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1,3-thiazol-5-yl]ethynyl)phenyl)-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound according to claim 1, consisting of

30 N-Isopropyl-1-[3-(1-hydroxycyclopentyl)ethynylphenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

N-Isopropyl-1-[3-(1-hydroxycyclopropyl)ethynylphenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or

N-Isopropyl-1-[3-(cyclopropylethynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound according to claim 1, consisting of

- 5 N-Isopropyl-1-[3-(3-hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;
N-Cyclopropyl-1-[3-(3-hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;
N-Isopropyl-1-[3-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)but-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;
10 N-Isopropyl-1-[3-(3-hydroxy-3-phenylbut-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;
N-Isopropyl-1-[3-(3-amino-3-ethylpent-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide; or
N-Cyclopropyl-1-[3-(3-amino-3-ethylpent-1-ynyl)phenyl]-1,4-dihydro[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxamide;
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising
a therapeutically effective amount of the compound according to
20 any one of claims 1 to 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
a pharmaceutically acceptable carrier.

20. The pharmaceutical composition according to claim 19, further comprising a Leukotriene receptor antagonist, a Leukotriene biosynthesis inhibitor, an
25 M2/M3 antagonist, a corticosteroid, an H1 receptor antagonist or a beta 2 adrenoceptor agonist.

21. The pharmaceutical composition according to claim 19, further comprising a COX-2 selective inhibitor, a statin, or an NSAID.

30

22. A method of treatment or prevention of asthma; chronic bronchitis; chronic obstructive pulmonary disease; adult respiratory distress syndrome; infant respiratory distress syndrome; cough; chronic obstructive pulmonary disease in animals; adult respiratory distress syndrome; ulcerative colitis; Crohn's

disease; hypersecretion of gastric acid; bacterial, fungal or viral induced sepsis or septic shock; endotoxic shock; laminitis or colic in horses; spinal cord trauma; head injury; neurogenic inflammation; pain; reperfusion injury of the brain; psoriatic arthritis; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; osteoarthritis; inflammation; or
5 cytokine-mediated chronic tissue degeneration comprising the step of administering a therapeutically effective amount, or a prophylactically effective amount, of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method of treatment or prevention of allergic rhinitis, allergic
10 conjunctivitis, eosinophilic granuloma, osteoporosis, arterial restenosis, atherosclerosis, reperfusion injury of the myocardium chronic glomerulonephritis, vernal conjunctivitis, cachexia, transplant rejection, or graft versus host disease, comprising the step of administering a therapeutically effective amount, or a
15 prophylactically effective amount, of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A method of treatment or prevention of depression, memory
impairment, monopolar depression, Parkinson disease, Alzheimer's disease, acute and chronic multiple sclerosis, psoriasis, benign or malignant proliferative skin diseases,
20 atopic dermatitis, urticaria, cancer, tumor growth or cancerous invasion of normal tissues, comprising the step of administering a therapeutically effective amount, or a prophylactically effective amount, of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

39
36

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 8426-1562PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/CA02/01324	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.08.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.08.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/04		
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO. et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> hojas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 13.03.2003	Fecha de terminación de este reporte 02.12.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Samsam Bakhtiary, M Teléfono No. +49 89 2399 8556

40
37

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-66 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-24 como se presentaron originalmente

25-32 presentadas con la solicitud

Comentarios

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

45
38

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/CA02/01324

**V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial;
citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-32
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-32
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-32
	No:	Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

42
39

Re Item V

Afirmaciones inferidas bajo la Regulación 66.2 (a) (ii) con respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación.

1. Prioridad

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99 07704 A (SUNTORY LIMITED, JAPON) 18 de Febrero, 1999 (1999-02-18) citado en la solicitud.

D2: EP-A-0 978 516 (SUNTORY LTD) 9 de Febrero 2000 (2000-02-09)

D3: WO 00 09504 A (KLEINMAN EDWARD FOX; PFIZER PROD INC (US)) 24 Febrero, 2000 (2000-02-24)

D4: MATSUURA A ET AL: '1,8-Naftiridin-281H)-onas sustituidas como Inhibidores de Fosfodiesterase IV Selectiva' BOLETIN BIOLOGICO Y FARMACEUTICO (DE JAPON), SOCIEDAD FARMACEUTICA DE JAPON, JP, vol. 17, no. 4, 1 Abril 1994 (1994-04-01), páginas 498-503, XP002084207 ISSN: 0918-6158

2. Novedad

La anterioridad más cercana WO9907704 (D1) revela que los derivados de naftiridin-ona que tienen propiedades inhibidoras PDE IV.

Los ejemplos específicos revelan compuestos que tienen un R1=Ph sustituido por F o CH₂OMe.

Ninguno que los compuestos revelados anticipan el objeto reivindicado, ni se detecta superposición.

El objeto de las reivindicaciones 1-32 cumplen con los requerimientos del artículo 32.2 TCP.

3. Inventiva

La reivindicación 1 de D1 revela una definición muy amplia de R1=aril sustituido. En los compuestos de esta solicitud R1 es un compuesto alquin-fenil sustituido. Entonces podríamos considerar que el objeto reivindicado de esta solicitud es una selección de la invención.

43
40

Con el fin de seguir con la inventiva, es necesario mostrar que el objeto seleccionado posea algunas características no esperadas sobre una familia más amplia.

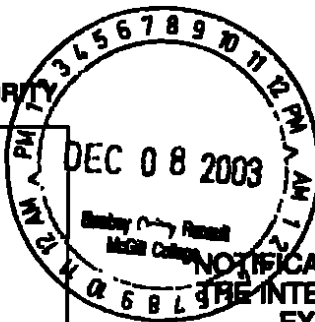
Y teniendo en cuenta que dicha demostración no puede ser detectada en la descripción de esta solicitud, no se puede reconocer la inventiva.

El objeto de las reivindicaciones 1-32 no cumple con los requerimientos del artículo 33.3 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

Merck
MCO51A1

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



PCT

To: KPM

OGILVY RENAULT
Suite 1800
1981 McGill College Avenue
Montreal, Quebec H3A 2Y3
CANADA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02.12.2003

Applicant's or agent's file reference
8428-1582PCT

mco51

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/CA02/01324

International filing date (day/month/year)
27.08.2002

Priority date (day/month/year)
29.08.2001

Applicant
MERCK FROSST CANADA & CO. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Brell, S
Tel. +49 89 2399-7271



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)45
42

Applicant's or agent's file reference 8426-1582PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/16)	
International application No. PCT/CA02/01324	International filing date (day/month/year) 27.08.2002	Priority date (day/month/year) 29.08.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04		
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO. et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 13.03.2003	Date of completion of this report 02.12.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Samsam Bakhtlary, M Telephone No. +49 89 2399-8556 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/CA02/01324

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-66 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

25-32 filed with the demand

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

44
AK

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/CA02/01324**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-32
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Prior art

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99 07704 A (SUNTORY LIMITED, JAPAN) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application
D2: EP-A-0 978 516 (SUNTORY LTD) 9 February 2000 (2000-02-09)
D3: WO 00 09504 A (KLEINMAN EDWARD FOX ;PFIZER PROD INC (US)) 24 February 2000 (2000-02-24)
D4: MATSUURA A ET AL: 'Substituted 1,8-Naphthyridin-281H)-ones as Selective Phosphodiesterase IV Inhibitors' BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN (OF JAPAN), PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 17, no. 4, 1 April 1994 (1994-04-01), pages 498-503, XP002084207 ISSN: 0918-6158

2. Novelty

The closest prior art WO9907704 (D1) discloses naphthyridin-one derivatives having PDE IV inhibitor properties.

The specific examples disclose compounds having a $R1 = \overset{\circ}{\text{Ph}}$ substituted by F or CH₂OMe.

None of the disclosed compounds anticipate the claimed subject matter, no overlap detected.

The subject matter of claims 1-32 satisfy the requirements of article 33.2 PCT.

3. Inventivity

Claim 1 of D1 discloses a very broad definition of $R1 = \text{substituted aryl}$.

The compounds of this application the $R1$ is an alkyne-phenyl substituted compound. Then we may consider that claimed subject matter of this application is an selection invention.

In order to put forward inventivity, it is necessary to show that the selected subject matter possess some unexpected properties over the broader family.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/CA02/01324

44
A6

And since no such demonstration could be detected in the description of this application, inventivity cannot be recognised.

The subject matter of claims 1-32 does not satisfy the requirements of article 33.3 PCT.

~~50~~
47

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

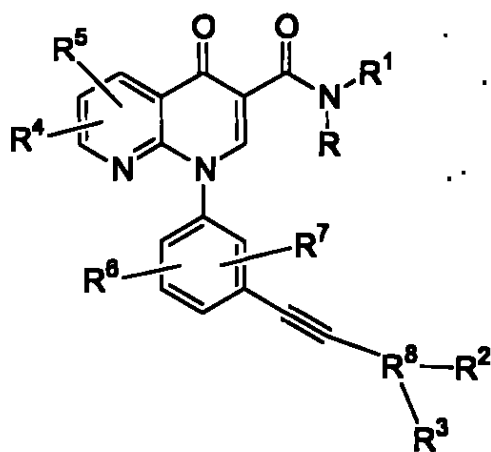
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INHIBIDORES DE LA ALQUÍN-ARIL FOSFODIESTERASA-4

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos representados por la Fórmula (I):



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son inhibidores de la fosfodiesterasa 4, útiles en el tratamiento del asma y la inflamación.

TÍTULO DEL INVENTO

INHIBIDORES DE LA ALQUÍN-ARIL
FOSFODIESTERASA-4

5

ANTECEDENTES DEL INVENTO

ALCANCE DEL INVENTO

El presente invento se ocupa de compuestos que son 1,8-naftiridín-
10 4(1*H*)-onas alquín-aril sustituidas. En particular, este invento se ocupa de 1,8-
naftiridín-4(1*H*)-onas fenil sustituidas, que son inhibidoras de la fosfodiesterasa-4,
donde el grupo fenilo se encuentra en la posición 1 y contiene un grupo sustituyente 2-
alquino, también optativamente sustituido.

15 ANTECEDENTES RELACIONADOS

Las hormonas son compuestos que afectan variablemente la actividad
celular. En muchos aspectos, las hormonas actúan como mensajeros para
desencadenar respuestas y actividades celulares específicas. Sin embargo, muchos
efectos producidos por las hormonas no son causados por el efecto singular sólo de la
20 hormona. En vez de ello, la hormona se conjuga primero con un receptor para
desencadenar la liberación de un segundo compuesto que pasa a afectar la actividad
celular. En este escenario, la hormona se conoce como el primer mensajero mientras
que el segundo compuesto se denomina el segundo mensajero. El monofosfato de
adenosina cíclico (monofosfato 3', 5'-cíclico de adenosina, "cAMP" o "AMP
25 cíclico") se conoce como un segundo mensajero para hormonas, con inclusión de
epinefrina, glucagón, calcitonina, corticotrofina, lipotropina, hormona luteinizante,
norepinefrina, hormona paratiroidea, hormona estimulante de tiroides y vasopresina.
Por consiguiente, el cAMP facilita las respuestas celulares a las hormonas. El AMP
cíclico también es un mediador de las respuestas celulares a varios
30 neurotransmisores.

Las fosfodiesterasas ("PDE") son una familia de enzimas que
metaboliza nucleótidos 3', 5' cíclicos a monofosfatos 5' nucleósidos concluyendo, de
tal modo, la segunda actividad mensajera del cAMP. Una fosfodiesterasa en
particular, la fosfodiesterasa-4 ("PDE4", también conocida como "PDE-IV"), que es

una PDE tipo IV de alta afinidad, específica para cAMP, ha generado interés como objetivo principal para el desarrollo de compuestos novedosos contra el asma y la inflamación. Se sabe que la PDE 4 existe como al menos cuatro isoenzimas, cada una de las cuales es codificada por un gen distintivo. Se cree que cada uno de los cuatro productos genéticos PDE4 conocidos desempeña papeles variables en las respuestas alérgicas y/o inflamatorias. Por consiguiente, se cree que la inhibición de PDE4, particularmente las isoformas PDE4 específicas que producen respuestas perjudiciales, pueden afectar beneficiosamente los síntomas alérgicos e inflamatorios. Sería deseable proporcionar compuestos y composiciones nuevas que inhiban la actividad de PDE4.

Una preocupación importante con el uso de los inhibidores de PDE4 es el efecto secundario de emesis, que se ha observado con varios compuestos candidatos, según se describe en C. Burnouf y colab. ("Burnouf"), *Ann. Rep. In Med. Chem.*, **33**:91-109(1998). B.Hughes y colab., *Br. J.Pharmacol.*, **118**:1183-1191(1996); M.J.Perry y colab., *Cell Biochem. Biophys.*, **29**:113-132(1998); S.B.Christensen y colab., *J.Med. Chem.*, **41**:821-835(1998), y Burnouf describen la amplia variación de la severidad de los efectos secundarios indeseables exhibidos por diversos compuestos. Como se describe en M.D.Houslay y colab., *Adv. In Pharmacol.*, **44**: 225-342(1998) y D. Spina y colab., *Adv. In Pharmacol.*, **44**:33-89(1998), hay mucho interés y numerosas investigaciones de los inhibidores terapéuticos de PDE4.

La publicación de Patente Internacional WO9422852 describe quinolinas como inhibidores de la PDE4. La publicación de Patente Internacional WO9907704 describe derivados de 1-aril-1,8-naftilidin-4-ona como inhibidores de PDE4.

A.H.Cook y colab., *J.Chem. Soc.*, 413-417(1943) describen gamma-piridinilquinolinas. Otros compuestos quinolínicos son descritos por Kei Manabe y colab., *J.Org. Chem.*, **58**(24):6692-6700(1993); Kei Manabe y colab., *J.Am. Chem. Soc.*, **115**(12):5324-5325(1993); y Kei Manabe y colab., *J.Am. Chem. Soc.*, **114**(17):6940-6941(1992).

Los compuestos que incluyen sistemas anulares son descritos por varios investigadores como agentes eficaces para una variedad de tratamientos y utilidades. Por ejemplo, la publicación de Patente Internacional N° WO 98/25883 describe a las cetobenzamidas como inhibidores de calpaína. La publicación de

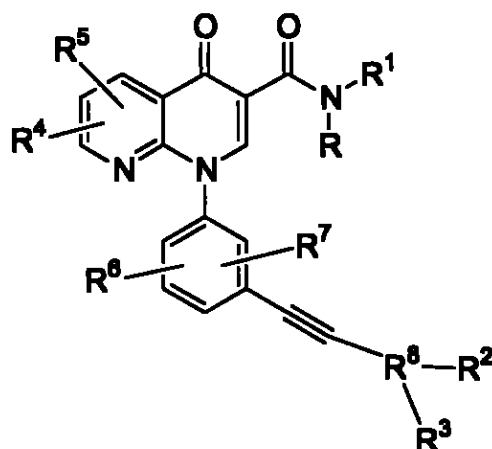
Patente Europea N° EP 811610 y las Patentes de EE.UU. N° 5.679.712, 5.693.672 y 5.747.541 describen bloqueadores de canal de sodio sustituidos a la altura de benzofl-guanidina; la Patente de EE.UU. N° 5.736.297 describe sistemas anulares útiles como una composición fotosensible.

- 5 Las Patentes de EE.UU. N° 5.491.147, 5.608.070, 5.622.977, 5.739.144, 5.776.958, 5.780.477, 5.786.354, 5.798.373, 5.849.770, 5.859.034, 5.866.593, 5.891.896 y la publicación de Patente Internacional WO 95/35283 describen inhibidores de PDE4 que son derivados trisustituidos arílicos o heteroarilfenílicos. La Patente de EE.UU. N° 5.580.888 describe inhibidores de PDE4
- 10 que son derivados estirílicos. La Patente de EE.UU. N° 5.550.137 describe inhibidores de PDE4 que son derivados fenilaminocarbonílicos. La Patente de EE.UU. N° 5.340.827 describe inhibidores de PDE4 que son compuestos fenilcarboxamídicos. La Patente de EE.UU. N° 5,780,478 describe inhibidores de PDE4 que son derivados fenílicos tetrasustituidos. La publicación de Patente
- 15 Internacional WO 96/00215 describe derivados de oxima sustituidos que son útiles como inhibidores de PDE4. La Patente de EE.UU. N° 5.633.257 describe inhibidores de PDE4 que son compuestos ciclo(alquil y alquenil)fenil-alquenil(arilo y heteroarilo).

- Sin embargo, todavía se necesitan compuestos y composiciones
- 20 novedosos, que inhiban terapéuticamente a PDE4 con un mínimo de efectos secundarios.

RESUMEN DEL INVENTO

- El presente invento se ocupa de 1,8-naftiridín-4(1H)-onas alquín-arilo
- 25 sustituidas, representadas por la Fórmula (I):



(I)

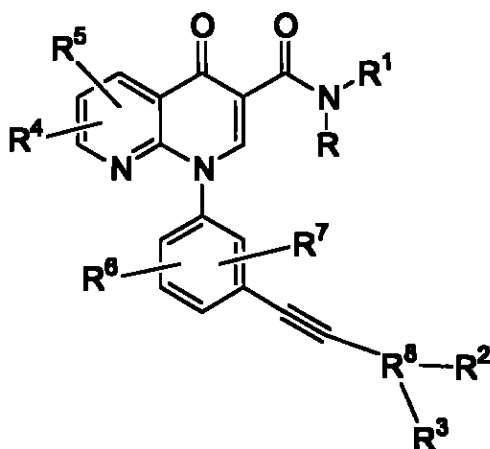
o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son inhibidoras de la fosfodiesterasa-4.

- Este invento también proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de las novedosas 1,8-naftiridín-4(1*H*)-onas alquín-arilo sustituidas y un agente portador farmacéuticamente aceptable. Este invento proporciona, además, un método para el tratamiento de mamíferos de, por ejemplo, i) trastornos pulmonares como el asma, la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome disneico agudo del adulto, el síndrome disneico neonatal, tos y, en animales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto y síndrome disneico neonatal, ii) trastornos gastrointestinales, como ser colitis ulcerante, enfermedad de Crohn e hipersecreción del ácido gástrico, iii) enfermedades infecciosas, como la sepsis o el choque séptico inducidos por bacterias, hongos o virus, el choque endotóxico (y afecciones asociadas, como la laminitis y el cólico en los caballos) y el choque séptico, iv) trastornos neurológicos, como traumatismo de la médula espinal, lesión de la cabeza, inflamación neurogénica, dolor y lesión cerebral por reperfusión, v) trastornos inflamatorios como la artritis psoriásica, la artritis reumatoidea, la espondilitis anquilosante, la osteoartritis, la inflamación y la degeneración tisular crónica inducida por citocinas, vi) trastornos alérgicos, como la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica y el granuloma eosinófilo, vii) trastornos psiquiátricos, como depresión, menoscabo de la memoria y depresión monopolar, viii) trastornos neurodegenerantes, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple aguda y crónica, ix) trastornos dermatológicos, como la psoriasis y otras enfermedades

- cutáneas proliferantes benignas y malignas, la dermatitis atópica y la urticaria, x) enfermedades oncológicas, como el cáncer, crecimientos tumorales e invasión cancerosa de tejidos sanos, xi) trastornos metabólicos como la diabetes insípida, xii) trastornos óseos, como la osteoporosis, xiii) trastornos cardiovasculares, como la estenosis arterial recurrente, la aterosclerosis, la lesión del miocardio por reperfusión, y xiv) otros trastornos como la glomerulonefritis crónica, la conjuntivitis vernal, el rechazo de trasplante y la enfermedad de injerto contra huésped y caquexia – enfermedades que se prestan a mejoras mediante inhibición de la isoenzima PDE4 y las concentraciones de cAMP elevadas resultantes – recurriendo a la administración de una cantidad eficaz de las 1,8-naftiridín-4(1*H*)-onas alquín-arilo sustituidas novedosas o de un compuesto precursor que forme *in vivo* las novedosas 1,8-naftiridín-4(1*H*)-onas alquín-arilo sustituidas, que son inhibidoras de la fosfodiesterasa-4.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Un compuesto de este invento está representado por la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

- 20 R es H, -C₁-6alquilo o -C₃-6cicloalquilo;
 R¹ es H o un grupo -C₁-6alquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alcoxi, -C₂-6alquenilo, -C₃-6alquinilo, -C(O)-C₁-6alquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-6alquilo)-SO_n-(C₁-6alquilo), -(C₀-6alquilo)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃-7alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con

sustituyentes independientes de 1-3 -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi, OH, -N(C₀-galquilo)(C₀-galquilo), -(C₀-galquilo)-SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo, o halógenos;

R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-galquil(C₃-6cicloalquil)(C₃-6cicloalquilo), -C₁-galcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃-7alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo, -N(C₀-galquilo)(C₀-galquilo), -NHSO_n-(C₁-galquilo), -NHC(O)-C₁-galquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-O-C₁-galquilo, -C₁-galquilo(=N-OH), -C(N=NOH)C₁-galquilo, -C₀-galquil(oxi)C₁-galquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-galquilo) o -(C₀-galquil)-SO_n-(C₁-galquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃-7alquilo es optativamente sustituido con halógeno, -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi, hydroxi, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo) o -C(O)-O-C₁-galquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH;

n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), halógeno o C₁-galquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo);

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi, -SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN o -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo, u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo; o H, -C₁-galquilo o -C₃-6cicloalquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-galquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquilo), N-heterocicloC₄-7alquilo, -SO_n-(C₁-galquilo), -SO_n-(arilo) u -OH.

En un aspecto, un compuesto de este invento está representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde R es H, -C₁-galquilo o -C₃-6cicloalquilo;

R¹ es H o un grupo -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alcoxi, -C₂-6alquenilo, -C₃-6alquinilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-galquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3 -C₁-galquilo, -C₁-6alcoxi, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo o halógenos;

R² está ausente;
n es 0, 1 ó 2;
R³ está ausente;
R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₁-6alcoxi, -SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyente independiente de 1-6, halógeno u -OH; y
R⁸ es H.

En un segundo aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, -C₁-galquilo o -C₃-6cicloalquilo;
R¹ es H o un grupo -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alcoxi, -C₂-6alquenilo, -C₃-6alquinilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-galquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3 -C₁-galquilo, -C₁-6alcoxi, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo o halógenos;

R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alquil(C₃-6cicloalquilo)(C₃-6cicloalquilo), -C₁-6alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃₋₇alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -NHSO_n-(C₁-galquilo), -NHC(O)-C₁-galquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-O-C₁-galquilo, -C₁-galquilo(=N-OH), -C(N=NOH)C₁-galquilo, -C₀-6alquil(oxi)C₁-6alquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-6alquilo), o -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-galquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃.

7alquilo es optativamente sustituido con halógeno, -C₁-6alquilo, -C₁-6alcoxi, hydroxi, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), o -C(O)-O-C₁-6alquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), halógeno o C₁-6alquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo);

10 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-6alquilo, -C₁-6alcoxi, -SO_n-(C₁-6alquilo), nitro, CN o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

15 R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo.

En una realización del segundo aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

20 R es H, -C₁-6alquilo o -C₃-6cicloalquilo;

25 R¹ es H o un grupo -C₁-6alquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alcoxi, -C₂-6alquenilo, -C₃-6alquinilo, -C(O)-C₁-6alquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-6alquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃-7alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3 -C₁-6alquilo, -C₁-6alcoxi, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -(C₀-6alquil)-SO_n-(C₁-6alquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-6alquilo, -O-N=C₁-6alquilo o halógenos;

30 R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-6alquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-6alquil(C₃-6cicloalquil)(C₃-6cicloalquilo), -C₁-6alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃-7alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-6alquilo, -O-N=C₁-6alquilo, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -NHSO_n-(C₁-6alquilo), -NHC(O)-C₁-6alquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-6alquilo, -C(O)-O-C₁-6alquilo, -C₁-6alquilo(=N-OH), -C(N=NOH)C₁-6alquilo, -C₀-6alquil(oxi)C₁-6alquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-6alquilo), o

-alquilo está optativamente sustituido con halógeno, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, hydroxi, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), o -C(O)-O-C₁-alquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH;

5 n es 0, 1 ó 2;

 R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), halógeno o C₁-alquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo);

 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-
10 galquilo, -C₁-alcoxi, -SO_n-(C₁-alquilo), nitro, CN, o -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

 R⁸ es piridilo o sus óxidos.

15 En todavía otra realización del segundo aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

 R es H, -C₁-alquilo o -C₃-cicloalquilo;

 R¹ es H o un grupo -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-alcoxi, -
20 C₂-galquenilo, -C₃-galquinilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), -(C₀-alquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, OH, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo o
25 halógenos;

 R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-
galquil(C₃-cicloalquil)(C₃-cicloalquilo), -C₁-alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃₋₇alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo, -N(C₀-
galquil)(C₀-alquilo), -NHSO_n-(C₁-alquilo), -NHC(O)-C₁-alquilo, -NHC(O)-
30 arilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-O-C₁-alquilo, -C₁-alquil(=N-OH), -C(N=NOH)C₁-alquilo, -C₀-alquil(oxi)C₁-alquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-alquilo) o -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo está optativamente sustituido con halógeno, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, hydroxi, -

$N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$ o $-C(O)-O-C_1\text{-galquilo}$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u $-OH$;

n es 0, 1 ó 2;

R^3 está ausente, es H, OH, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, halógeno o

5 $C_1\text{-galquilo}$, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, H, halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, $-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, nitro, CN, o $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de

10 1-6, halógeno u $-OH$; y

R^8 es quinolinilo o sus óxidos.

En otra realización más del segundo aspecto, un compuesto del invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, $-C_1\text{-galquilo}$ o $-C_3\text{-cicloalquilo}$;

R^1 es H o un grupo $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_3\text{-cicloalquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, $-C_2\text{-galquenilo}$, $-C_3\text{-galquinilo}$, $-C(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-C(O)\text{-arilo}$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(\text{arilo})$, fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$,

20 donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, OH, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, nitro, CN, $=N-O-C_1\text{-galquilo}$, $-O-N=C_1\text{-galquilo}$ o halógenos;

R^2 está ausente, es H, halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_3\text{-cicloalquilo}$, $-C_1\text{-galquil}(C_3\text{-cicloalquil})(C_3\text{-cicloalquilo})$, $-C_1\text{-galcoxi}$, fenilo, heteroarilo, heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$, nitro, CN, $=N-O-C_1\text{-galquilo}$, $-O-N=C_1\text{-galquilo}$, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, $-NHSO_n(C_1\text{-galquilo})$, $-NHC(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-NHC(O)\text{-arilo}$, $-C(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-C(O)-O-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galquil}(=N-OH)$, $-C(N=NOH)C_1\text{-galquilo}$, $-C_0\text{-galquil(oxi)}C_1\text{-galquil-fenilo}$, $-SO_nNH(C_0\text{-galquilo})$, o

30 $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, donde el fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$ está optativamente sustituido con halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, hidroxilo, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, o $-C(O)-O-C_1\text{-galquilo}$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u $-OH$;

n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), halógeno o C₁-galquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo);

5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi, -SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN, o -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

R⁸ es tienilo o sus óxidos.

10

En otra realización del segundo aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, -C₁-galquilo o -C₃-6cicloalquilo;

15

R¹ es H o un grupo -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-galcoxi, -C₂-galquenilo, -C₃-galquinilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-galquil)-SO_n-(C₁-galquilo), -(C₀-galquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi, OH, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), -

20

(C₀-galquil)-SO_n-(C₁-galquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo o halógenos;

R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-galquilo, -C₃-6cicloalquilo, -C₁-galquil(C₃-6cicloalquil)(C₃-6cicloalquilo), -C₁-galcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃₋₇alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-galquilo, -O-N=C₁-galquilo, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo), -NH₂SO_n-(C₁-galquilo), -NHC(O)-C₁-galquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-galquilo, -C(O)-O-C₁-galquilo, -C₁-galquil(=N-OH), -

25

C(N=NOH)C₁-galquilo, -C₀-galquil(oxi)C₁-galquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-galquilo), o -(C₀-galquil)-SO_n-(C₁-galquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇alquilo está optativamente sustituido con halógeno, -C₁-galquilo, -C₁-galcoxi,

30

hydroxi, -N(C₀-galquil)(C₀-galquilo) o -C(O)-O-C₁-galquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno u -OH;

n es 0, 1 ó 2;

R^3 está ausente, es H, OH, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, halógeno o $C_1\text{-galquilo}$, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno, OH, o $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, H, halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, $-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, nitro, CN, o $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u $-OH$; y

R^8 es tiazolilo o sus óxidos.

10 En un tercer aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, $-C_1\text{-galquilo}$ o $-C_3\text{-6cicloalquilo}$;

R^1 es H o un grupo $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_3\text{-6cicloalquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, $-C_2\text{-6alquenilo}$, $-C_3\text{-6alquinilo}$, $-C(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-C(O)\text{-arilo}$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(\text{arilo})$, fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, OH, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, nitro, CN, $=N-O-C_1\text{-galquilo}$, $-O-N=C_1\text{-galquilo}$ o halógenos;

20 R^2 está ausente, es H, halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_3\text{-6cicloalquilo}$, $-C_1\text{-galquil}(C_3\text{-6cicloalquil})(C_3\text{-6cicloalquilo})$, $-C_1\text{-galcoxi}$, fenilo, heteroarilo, heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$, nitro, CN, $=N-O-C_1\text{-galquilo}$, $-O-N=C_1\text{-galquilo}$, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, $-NH SO_n(C_1\text{-galquilo})$, $-NHC(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-NHC(O)\text{-arilo}$, $-C(O)-C_1\text{-galquilo}$, $-C(O)-O-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galquil}(=N-OH)$, $-C(N=NOH)C_1\text{-galquilo}$, $-C_0\text{-galquil(oxi)}C_1\text{-galquil-fenilo}$, $-SO_nNH(C_0\text{-galquilo})$, o $-(C_0\text{-galquil})-SO_n(C_1\text{-galquilo})$, donde el fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_{3-7}\text{-alquilo}$ está optativamente sustituido con halógeno, $-C_1\text{-galquilo}$, $-C_1\text{-galcoxi}$, hydroxi, $-N(C_0\text{-galquil})(C_0\text{-galquilo})$, o $-C(O)-O-C_1\text{-galquilo}$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno u $-OH$;

n es 0, 1 ó 2;

R^3 está ausente, es H, OH, $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, halógeno o $C_1\text{-}6\text{alquilo}$, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno, OH o $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, H, halógeno, $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alcoxi}$, $-SO_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, nitro, CN o $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u $-OH$; y

R^8 es $-C_3\text{-}6\text{cicloalquilo}$, optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, $-N(C_3\text{-}7\text{cicloalquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, $-N(C_3\text{-}7\text{cicloalquil})(C_3\text{-}7\text{cicloalquilo})$, $N\text{-heterociclo}C_4\text{-}7\text{alquilo}$, $-SO_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, $-SO_n(\text{arilo})$ u $-OH$.

En un cuarto aspecto, un compuesto de este invento es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$ o $-C_3\text{-}6\text{cicloalquilo}$;

R^1 es H o un grupo $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_3\text{-}6\text{cicloalquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alcoxi}$, $-C_2\text{-}6\text{alqueno}$, $-C_3\text{-}6\text{alquino}$, $-C(O)\text{-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C(O)\text{-arilo}$, $-(C_0\text{-}6\text{alquil})\text{-}SO_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, $-(C_0\text{-}6\text{alquil})\text{-}SO_n(\text{arilo})$, fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_3\text{-}7\text{alquilo}$, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alcoxi}$, OH, $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, $-(C_0\text{-}6\text{alquil})\text{-}SO_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, nitro, CN, $=N\text{-O-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-O\text{-N=}C_1\text{-}6\text{alquilo}$ o halógenos;

R^2 está ausente, es H, halógeno, $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_3\text{-}6\text{cicloalquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alquil}(C_3\text{-}6\text{cicloalquil})(C_3\text{-}6\text{cicloalquilo})$, $-C_1\text{-}6\text{alcoxi}$, fenilo, heteroarilo, heterociclo $C_3\text{-}7\text{alquilo}$, nitro, CN, $=N\text{-O-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-O\text{-N=}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, $-NH\text{SO}_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, $-NHC(O)\text{-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-NHC(O)\text{-arilo}$, $-C(O)\text{-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C(O)\text{-O-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alquil}(=N\text{-OH})$, $-C(N\text{-NOH})C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_0\text{-}6\text{alquil(oxi)}C_1\text{-}6\text{alquil-fenilo}$, $-SO_nNH(C_0\text{-}6\text{alquilo})$, o $-(C_0\text{-}6\text{alquil})\text{-}SO_n(C_1\text{-}6\text{alquilo})$, donde el fenilo, heteroarilo o heterociclo $C_3\text{-}7\text{alquilo}$ está optativamente sustituido con halógeno, $-C_1\text{-}6\text{alquilo}$, $-C_1\text{-}6\text{alcoxi}$, hydroxi, $-N(C_0\text{-}6\text{alquil})(C_0\text{-}6\text{alquilo})$ o $-C(O)\text{-O-}C_1\text{-}6\text{alquilo}$, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno u $-OH$;

n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), halógeno o C₁-alquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo);

5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, -SO_n-(C₁-alquilo), nitro, CN o -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

10 R⁸ es -C₁-alquilo, optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6 halógeno, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquil), *N*-heterocicloC₄-alquilo, -SO_n-(C₁-alquilo), -SO_n-(arilo) u -OH.

15 Como se usa en este documento, el grupo "alquilo", así como otros grupos que presentan el prefijo "alc" como, por ejemplo, alcoxi, alcanóilo, alqueno, alquinilo y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o ser combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. Los términos "alqueno", "alquinilo" y otros similares incluyen cadenas de carbono que contienen al menos un vínculo C-C insaturado.

20 El término "cicloalquilo" significa carbociclos que no contienen heteroátomos y que incluyen carbociclos mono, bi y tricíclicos saturados, así como sistemas de anillos fundidos. Tales sistemas de anillos fundidos pueden incluir un anillo que esté parcial o completamente insaturado, tal como un anillo de benceno, para formar sistemas de anillos fundidos, tales como los carbociclos benzofundidos.

25 Cicloalquilo incluye sistemas de anillos fundidos tales como los sistemas espirofundidos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftalenilo, adamantanilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y compuestos similares. En forma similar, "cicloalqueno" significa carbociclos que no contienen heteroátomos y que contienen

30 al menos una doble ligadura C-C no aromática e incluyen carbociclos mono, bi y tricíclicos parcialmente saturados, así como cicloalquenos benzofundidos. Los ejemplos de cicloalquenos incluyen ciclohexenilo, indenilo y similares.

El término "cicloalquilo", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye un grupo cicloalquilo vinculado con el átomo oxi conectante.

El término "alcoxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye un grupo alquilo vinculado con el átomo oxi conectante.

5 El término "arilo", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye sistemas de múltiples anillos así como sistemas de un solo anillo, como, por ejemplo, fenilo o naftilo.

10 El término "ariloxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye sistemas de múltiples anillos, así como sistemas de un solo anillo, como, por ejemplo, fenilo o naftilo, vinculados a través del átomo oxi de conexión al sitio conectante.

15 El término "C₀-C₆alquilo" incluye alquilos que contienen 6, 5, 4, 3, 2, 1 o ningún átomo de carbono. Un alquilo sin átomos de carbono es un átomo de hidrógeno sustituyente, cuando el alquilo es una porción terminal. Un alquilo sin átomos de carbono es una vinculación directa cuando el alquilo sirve de puente a una porción.

20 El término "hetero", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye uno o más átomos de O, S o N. Por ejemplo, heterocicloalquilo y heteroarilo incluyen sistemas de anillos que contienen uno o más átomos de O, S o N en el anillo, con inclusión de mezclas de tales átomos. Los heteroátomos reemplazan a los átomos de carbono del anillo. Por consiguiente, por ejemplo, un heterociclo-C₅alquilo es un anillo de cinco miembros que contienen de 5 a ningún átomo de carbono.

25 Ejemplos de heteroarilos incluyen, por ejemplo, piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, quinoxalinilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, benzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, indazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo.

30 El término "heteroariloxi", a menos que se indique específicamente lo contrario, describe un grupo heteroarilo conectado a través de un átomo oxi de vinculación al sitio conectante.

Los ejemplos de heteroarilo-(C₁₋₆)alquilo incluyen, por ejemplo, furilmetilo, furiletilo, tienilmetilo, tieniletilo, pirazolilmetilo, oxazolilmetilo, oxazoliletilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, imidazolilmetilo,

imidazoliletilo, bencimidazolilmetilo, oxadiazolilmetilo, oxadiazoliletilo, tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, tetrazolilmetilo, tetrazoliletilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridacinilmetilo, pirimidinilmetilo, piracinilmetilo, quinilinilmetilo, isoquinolinilmetilo y quinoxalinilmetilo.

- 5 Ejemplos de heterocicloC₃₋₇alquilo incluyen, por ejemplo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroacepinilo, piperacinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, imidazolinilo, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona y tiomorfolinilo.

- 10 El término "*N*-heterocicloC₄₋₇alquilo" describe compuestos noarilo heterocíclicos con 3 a 6 átomos de carbono y un átomo de nitrógeno formando el anillo. Los ejemplos incluyen acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y perhidroacepinilo.

Los ejemplos de aril-(C₁₋₆)-alquilo incluyen, por ejemplo, fenil-(C₁₋₆)-alquilo y naftil-(C₁₋₆)-alquilo.

- 15 Los ejemplos de heterociclo-C₃₋₇-alquilcarbonil-(C₁₋₆)alquilo incluyen, por ejemplo, acetidinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo, pirrolidinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo, piperidinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo, piperacinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo, morfolinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo y tiomorfolinil carbonil-(C₁₋₆)-alquilo.

El término "amina", a menos que se indique específicamente lo contrario, incluye aminas primarias, secundarias y terciarias.

- 20 A menos que se indique lo contrario, el término "carbamoilo" se usa para incluir -NHC(O)OC₁₋₄-alquilo y -OC(O)NHC₁₋₄-alquilo.

El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

- 25 El término "optativamente sustituido" está destinado a incluir tanto sustituido como no sustituido. Por consiguiente, por ejemplo, arilo optativamente sustituido puede representar un anillo pentafluorofenilico o uno fenilico. Además, la sustitución puede hacerse en cualquiera de los grupos. Por ejemplo, el aril-(C₁₋₆)alquilo sustituido incluye la sustitución en el grupo arilo así como la sustitución en el grupo alquilo.

- 30 El término "óxido" de los grupos heteroarilos se usa en el sentido químico normal, bien conocido e incluye, por ejemplo, *N*-óxidos de heteroátomos de nitrógeno.

Los compuestos descritos aquí contienen una o más ligaduras dobles y pueden, por consiguiente, dar lugar a isómeros *cis/trans* así como a otros isómeros de

conformación. El presente invento incluye todos tales isómeros posibles, así como mezclas de dichos isómeros.

Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a la producción de diastereómeros e isómeros ópticos. El presente invento incluye todos dichos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables. La Fórmula I previa se presenta sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. El presente invento incluye todos los estereoisómeros de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, se incluyen también mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o al usar los procedimientos racemiantes o epimerizantes conocidos por los peritos en la tecnología, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto del presente invento es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, con inclusión de bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de manganeso (manganésicas y manganosas), de potasio, de sodio, de cinc y sales similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como las aminas naturales y sintéticas sustituidas. Otras bases no tóxicas orgánicas, farmacéuticamente aceptables, a partir de las cuales se pueden formar sales, incluyen resinas de intercambio de iones como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína,

purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

5 Cuando el compuesto del presente invento es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, con inclusión de ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-
10 toluensulfónico y similares. Los ácidos bencensulfónico, cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico son particularmente preferidos.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) como un ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y,
15 optativamente, otros ingredientes terapéuticos o coadyuvantes. Dichos ingredientes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, i) antagonistas de receptores de leucotrienos, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) corticosteroides, iv) antagonistas de receptores de H1, v) agonistas de receptores beta-2 adrenérgicos, vi) inhibidores selectivos de COX-2, vii) estatinas, viii) fármacos antiinflamatorios no
20 esteroides ("FAINE") y ix) antagonistas de M2/M3. Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (con inclusión de administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada, en cualquier caso, dependerá del anfitrión en particular y de la naturaleza y severidad de las afecciones para las cuales se administra el ingrediente activo. Las
25 composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en formas posológicas unitarias y prepararse utilizando cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

Para el uso tópico se pueden emplear cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones que contengan el compuesto de Fórmula I. Dentro del
30 alcance del uso tópico se incluyen lavados y gárgaras bucales para los fines de este invento.

Las posologías desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de afecciones como, por ejemplo, i) trastornos pulmonares, como asma, bronquitis

- crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico neonatal, tos, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en animales, síndrome disneico agudo del adulto y síndrome disneico neonatal, ii) Trastornos gastrointestinales, como colitis ulcerante, enfermedad de Crohn e hipersecreción de ácido gástrico, iii) enfermedades infecciosas, tales como sepsis o choque séptico inducidos por bacterias, hongos o virus, choque endotóxico (y afecciones asociadas, como laminitis y cólico en los caballos) y choque séptico, iv) trastornos neurológicos, como traumatismo de la médula espinal, lesión de la cabeza, inflamación neurogénica, dolor y lesión cerebral por reperusión, v) trastornos inflamatorios, como artritis psoriásica, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, osteoartritis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, vi) trastornos alérgicos, como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y granuloma eosinófilo, vii) trastornos psiquiátricos como depresión, menoscabo de la memoria y depresión monopolar, viii) trastornos neurodegenerantes, como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, ix) trastornos dermatológicos como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferantes benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria, x) enfermedades oncológicas, como cáncer, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos sanos, xi) trastornos metabólicos, como diabetes insípida, xii) trastornos óseos, como osteoporosis, xiii) trastornos cardiovasculares, como estenosis arterial recurrente, aterosclerosis, lesión miocárdica por reperusión y xiv) otros trastornos, como la glomerulonefritis crónica, conjuntivitis vernal, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra el huésped, así como caquexia, que responden a la inhibición de la PDE4 o, como alternativa, posologías de aproximadamente 0,5 mg a unos 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la inflamación puede ser tratada eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 mg a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día o, como alternativa, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2,5 g por paciente por día. Además, se entiende que los compuestos inhibidores de PDE4 de este invento pueden administrarse a concentraciones posológicas profilácticamente eficaces, para evitar las afecciones enumeradas anteriormente.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma posológica individual, dependerá variablemente del anfitrión tratado y de la forma específica de administración. Por ejemplo, una fórmula destinada a la administración oral a seres humanos puede,

convenientemente, contener desde aproximadamente 0,5 mg a unos 5 g de agente activo, formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas posológicas unitarias contendrán, generalmente, entre

5 aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, típicamente 0,01 mg, 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Sin embargo, se entiende que la posología específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, el

10 peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, la hora de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación farmacológica y la severidad de la enfermedad en particular para la que se administra el tratamiento.

En la práctica, los compuestos representados por la Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, de este invento, pueden combinarse como el

15 ingrediente activo en una mezcla íntima con un portador farmacéutico, de acuerdo con las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, la oral o la parenteral (incluso la forma intravenosa). Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden

20 presentarse como unidades discretas adecuadas para administración oral, por ejemplo, cápsulas, sobrecitos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad prevista del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse en forma de polvo, granulación o como una solución, suspensión en líquido acuoso o como líquido no acuoso, como emulsión de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite.

25 Además de las formas posológicas comunes indicadas antes, el compuesto representado por la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también puede administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de entrega. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos farmacéuticos en uso. En general, tales métodos incluyen un paso para asociar el ingrediente activo con

30 el portador que constituya uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente, el ingrediente activo con portadores líquidos o con portadores sólidos finamente divididos, o con ambos. El producto puede, entonces, ser formado convenientemente para obtener la presentación deseada.

De este modo, las composiciones farmacéuticas de este invento pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluirse en composiciones

5 farmacéuticas, en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un agente sólido, líquido o gaseoso. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de maní, 10 aceite de oliva y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Al preparar las composiciones para la forma posológica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservadores, colorantes y similares, que pueden 15 usarse para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; por otra parte, portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, granulantes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y agentes similares, pueden usarse para formar preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y tabletas. Debido a la facilidad de la administración, las tabletas y 20 cápsulas son las unidades posológicas orales preferidas para el empleo de portadores farmacéuticos sólidos. Como opción, las tabletas pueden revestirse usando técnicas acuosas o no acuosas normales.

Una tableta que contenga la composición de este invento, puede prepararse por compresión o moldeo, optativamente con uno o más ingredientes 25 accesorios o coadyuvantes. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo, en un equipo adecuado, el ingrediente activo en una forma que fluya libremente, por ejemplo un polvo o granulación, mezclado optativamente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando, en un equipo adecuado, una mezcla 30 del compuesto pulverizado, humedecida con un diluyente líquido inerte. Preferiblemente, cada tableta contiene aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo y cada sobrecito o cápsula contiene, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg a unos 500 mg del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento, que son adecuadas para la administración parenteral, pueden prepararse en forma de soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un agente tensioactivo adecuado como, por ejemplo, celulosa hidroxipropílica. También
5 pueden prepararse dispersiones en glicerol, glicoles polietilénicos líquidos y sus mezclas en aceites. Además, se puede incluir un agente conservador para evitar la proliferación indeseable de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas del presente invento, que son adecuadas para el uso inyectable, incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles.
10 Además, las composiciones pueden tomar la forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser efectivamente líquida para facilidad de la administración usando jeringuillas. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de producción y
15 almacenamiento; por consiguiente, deben ser protegidas preferiblemente contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, glicol propilénico y glicol polietilénico líquido), aceites vegetales y sus mezclas apropiadas.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden tomar una forma apropiada para el uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear o similares. Además, las composiciones pueden tomar una forma adecuada para usar en dispositivos transdérmicos. Estas fórmulas pueden prepararse utilizando un compuesto
20 representado por la Fórmula I de este invento o por sus sales farmacéuticamente aceptables, usando métodos de producción convencionales. Por ejemplo, una crema o un ungüento se prepara mezclando material hidrófilo y agua, conjuntamente con aproximadamente un 5% en peso a un 10% en peso del compuesto, para obtener una crema o ungüento con la consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal, en que el portador sea un sólido. Se prefiere que la mezcla forme supositorios de dosis unitarias. Los portadores adecuados incluyen mateca de cacao y otros materiales usados normalmente en la tecnología. Los supositorios pueden ser formados convenientemente mezclando, en
30

primer lugar, la composición con el o los portadores ablandados o fundidos, y a continuación enfriando y formando el compuesto en moldes.

Además de los ingredientes portadores mencionados antes, las fórmulas farmacéuticas descritas antes pueden incluir, según sea apropiado, uno o más
5 ingredientes portadores adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saboreadores, aglutinantes, tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservadores (con inclusión de antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros
coadyuvantes para que la fórmula sea isotónica con la sangre del sujeto que la recibirá. Las composiciones que contengan un compuesto descrito por la Fórmula I o
10 por sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden también prepararse en forma de polvo o líquido concentrado.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de este invento han demostrado exhibir actividad biológica como inhibidores de PDE4. De acuerdo con ello, otro aspecto del invento reside en el tratamiento de mamíferos para, por
15 ejemplo, i) trastornos pulmonares, como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome disneico agudo del adulto, síndrome disneico neonatal y, en animales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome disneico agudo del adulto y síndrome disneico neonatal, ii) Trastornos
gastrointestinales, como colitis ulcerante, enfermedad de Crohn e hipersecreción de
20 ácido gástrico, iii) enfermedades infecciosas como sepsis o choque séptico inducidos bacterial, micótica o viralmente, choque endotóxico (y afecciones asociadas como laminitis y cólico en los caballos) así como choque séptico, iv) trastornos
neurológicos, como traumatismos en la médula espinal, lesiones de la cabeza, inflamación neurogénica, dolor y lesión cerebral por reperusión, v) trastornos
25 inflamatorios, como artritis psoriásica, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, osteoartritis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, vi)
trastornos alérgicos, como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y granuloma eosinófilo, vii) trastornos psiquiátricos, como depresión, menoscabo de la memoria y depresión monopolar, viii) trastornos neurodegenerantes, como enfermedad de
30 Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple aguda y crónica, ix)
trastornos dermatológicos, como psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferantes benignas o malignas, dermatitis atópica y urticaria, x) enfermedades oncológicas, como cáncer, crecimiento tumoral e invasión cancerosa de tejidos sanos, xi) trastornos
metabólicos, como diabetes insípida, xii) trastornos óseos como osteoporosis, xiii)

trastornos cardiovasculares, como estenosis arterial recurrente, aterosclerosis, lesión del miocardio por reperfusión y xiv) otros trastornos, tales como glomerulonefritis crónica, conjuntivitis vernal, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra el huésped, y caquexia – todos los cuales se prestan a mejoras a través de la inhibición de la isoenzima PDE4 y de la elevación resultante de las concentraciones de cAMP – debido a la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de este invento. El término “mamíferos” incluye al ser humano así como a otros animales como, por ejemplo, perros, gatos, caballos, cerdos y ganado bovino. De acuerdo con ello, se entiende que el tratamiento de mamíferos diferentes del ser humano es el tratamiento de afecciones clínicas relacionadas con los ejemplos enumerados antes, que son aflicciones del ser humano.

Además, como se describió antes, el compuesto de este invento puede utilizarse en combinación con otros compuestos terapéuticos. En particular, las combinaciones de los compuestos inhibidores de PDE4, de este invento, pueden usarse ventajosamente en combinación con i) antagonistas de receptores de leucotrienos, ii) inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos, iii) inhibidores selectivos de COX-2, iv) estatinas, v) FAINE, vi) antagonistas de M2/M3, vii) corticosteroides, viii) antagonistas de receptores de H1 (histamina) y ix) agonistas de receptores beta-2 adrenérgicos.

Por consiguiente, por ejemplo los trastornos pulmonares, como el asma, la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome disneico agudo del adulto, el síndrome disneico neonatal, la tos y, en los animales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome disneico agudo del adulto y el síndrome disneico neonatal, pueden tratarse convenientemente mediante cápsulas, sobrecitos o tabletas, cada uno de los cuales contengan 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Los trastornos gastrointestinales, tales como colitis ulcerante, enfermedad de Crohn y la hipersecreción de ácido gástrico pueden tratarse convenientemente con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Las enfermedades infecciosas, como la sepsis o el choque séptico, inducidos bacterial, micótica o viralmente, el choque endotóxico (y las afecciones asociadas, como la laminitis y el cólico en los caballos), así como el choque séptico, pueden tratarse convenientemente con cápsulas, sobrecitos o tabletas, cada uno de los
5 cuales contenga 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Los trastornos neurológicos, como traumatismo de la médula espinal, lesión de la cabeza, inflamación neurogénica, dolor y lesión cerebral por reperfusión,
10 pueden tratarse convenientemente con cápsulas, sobrecitos o tabletas conteniendo, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Los trastornos inflamatorios, tales como artritis psoriásica, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, osteoartritis, inflamación y degeneración tisular crónica mediada por citocinas, pueden ser convenientemente tratadas con
15 cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una,
20 dos o tres veces al día.

Los trastornos alérgicos, como la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica y el granuloma eosinófilo, pueden tratarse convenientemente con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg,
25 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Los trastornos psiquiátricos, como depresión, menoscabo de la memoria y depresión monopolar o polar pueden ser convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg,
30 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

Los trastornos neurodegenerantes, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple aguda y crónica, pueden ser

convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

- 5 Los trastornos dermatológicos, como la psoriasis y otras enfermedades cutáneas proliferantes benignas o malignas, la dermatitis atópica y la urticaria pueden ser convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

- 10 Las enfermedades oncológicas, como el cáncer, el crecimiento tumoral y la invasión cancerosa de tejidos sanos pueden ser convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

- 15 Los trastornos metabólicos, como la diabetes insípida pueden ser convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

- 20 Los trastornos óseos, como la osteoporosis, los trastornos cardiovasculares, como la estenosis arterial recurrente, la aterosclerosis, la lesión del miocardio por reperfusión y otros trastornos, como la glomerulonefritis crónica, la conjuntivitis vernal, el rechazo de trasplantes y la enfermedad de injerto contra el huésped, así como la caquexia, pueden ser convenientemente tratados con cápsulas, sobrecitos o tabletas que contengan, cada uno, 1 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg o 500 mg del ingrediente activo del compuesto de esta solicitud o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados una, dos o tres veces al día.

25 Las abreviaturas usadas aquí tienen los siguientes significados tabulados: Las abreviaturas no tabuladas más abajo, tienen sus significados según el uso común, a menos que se especifique lo contrario.

99
70

Ac	=	acetilo
Bn	=	bencilo
cAMP		monofosfato-3',5'-adenosínico cíclico
DBU	=	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL	=	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	=	4-(dimetilamino)-piridina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
Et ₃ N	=	triethylamina
GST		glutathione transferase
HMDS		hexamethyldisilazide
LDA	=	diisopropylamide lítica
m-CPBA	=	ácido metachloroperbenzoico
MMPP	=	ácido monoperoxifáltico
MPPM	=	sal de magnesio 6H ₂ O del ácido monoperoxifáltico
Ms	=	metansulfonilo = mesilo = SO ₂ Me
MsO	=	metansulfonato = mesilato
FAINE=		fármaco antiinflamatorio no esteroide
o-Tol	=	orto-tolilo
OXONE®	=	2KHSO ₅ •KHSO ₄ •K ₂ SO ₄
PCC	=	clorocromato de piridinio
PDC	=	dicromato de piridinio
PDE		fosfodiesterase
Ph	=	fenilo
Phe	=	bencendiilo
PMB	=	para-metoxibencilo
Pye	=	piridindiilo
r.t.	=	temperatura ambiente
Rac.	=	racémico
SAM	=	aminosulfonilo o sulfonamida o SO ₂ NH ₂
SEM	=	2-(trimethylsilyl)-etoximetoxi

SPA	=	prueba de centelleo por proximidad
TBAF	=	fluoruro de tetra-n-butilamonio
Th	=	2- ó 3-tienilo
TFA	=	ácido trifluoroacético
TFAA	=	anhídrido del ácido trifluoroacético
THF	=	tetrahidrofurano
Thi	=	tiofendiilo
CCD	=	cromatografía en capa delgada
TMS-CN	=	cianuro trimetilsilflico
TMSI		yoduro trimetilsilflico
Tz	=	1H (o 2H)-tetrazol-5-ilo
CAN		nitrato cérico de amonio
C ₃ H ₅	=	alilo

ABREVIATURAS DEL GRUPO ALQUILO

Me	=	metilo
Et	=	etilo
<i>n</i> -Pr	=	propilo normal
<i>i</i> -Pr	=	isopropilo
<i>n</i> -Bu	=	butilo normal
<i>i</i> -Bu	=	isobutilo
<i>s</i> -Bu	=	butilo secundario
<i>t</i> -Bu	=	butilo terciario
c-Pr	=	ciclopropilo
c-Bu	=	Ciclobutilo
c-Pen	=	ciclopentilo
c-Hex	=	ciclohexilo

PRUEBAS QUE DEMUESTRAN ACTIVIDAD BIOLÓGICA

ENSAYOS DE FNT- α Y LTB₄ INDUCIDOS POR LPS Y FMLP EN SANGRE HUMANA ENTERA

- 5 La sangre entera proporciona un medio proteico y rico en células, que es apropiado para el estudio de la eficacia bioquímica de los compuestos antiinflamatorios como, por ejemplo, los inhibidores selectivos de PDE4. La sangre humana no estimulada, normalmente no contiene concentraciones detectables de FNT- α y LTB₄. Al ser estimulados con LPS, los monocitos activados expresan y
- 10 secretan FNT- α hasta por 8 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen estables por 24 horas. Los estudios publicados han demostrado que ocurre inhibición del FNT- α al aumentar el cAMP intracelular mediante inhibición de PDE4 y/o fomentar la actividad de la adenilil ciclasa, a nivel de transcripción. La síntesis de LTB₄ también es sensible a las concentraciones de cAMP intracelular y puede ser
- 15 inhibida completamente por los inhibidores selectivos de PDE4. Como durante un estímulo de LPS por 24 horas en la sangre entera se produce poco LTB₄, es necesario aplicar un estímulo de LPS adicional seguido de agresión con FMLP de sangre humana entera para que ocurra la síntesis de LTB₄ por los neutrófilos activados. Por consiguiente, al usar la misma muestra de sangre, es posible evaluar la potencia de un
- 20 compuesto sobre dos marcadores sustitutos de la actividad de PDE4 en la sangre entera, usando el siguiente procedimiento.

- Se obtiene sangre fresca en tubos heparinizados, mediante venipunción de voluntarios humanos sanos (varones y mujeres). Estos sujetos no presentan afecciones inflamatorias aparentes y no han tomado FAINE alguno durante al menos
- 25 4 días antes de la obtención de sangre. Se preincuban alícuotas de 500 μ l de sangre con 2 μ l de vehículo (DMSO) o 2 μ l de compuesto de prueba a diversas concentraciones, durante 15 minutos a 37°C. Esto es seguido del añadido de 10 μ l de vehículo (STF) como blanco o de 10 μ l de LPS (1 mcg/ml de concentración final, N° L-2630 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) de *E. coli*, serotipo 0111:B4; diluidos en ASB al 0,1% p/v (en STF)). Después de 24 horas de incubación a 37°C, se añaden
- 30 otros 10 μ l de STF (blanco) o 10 μ l de LPS (1 μ g/ml de concentración final) a la sangre y se incuba durante 30 minutos a 37°C. A continuación, la sangre se somete a agresión con 10 μ l de PBS (blanco) o 10 μ l de FMLP (concentración final 1 μ M, N° F-3506 (Sigma); diluido en ASB al 1% p/v (en STF) durante 15 minutos a 37°C. Las

muestras de sangre se centrifugan a 1500 x g durante 10 minutos, a 4°C para obtener el plasma. Se mezcla una alícuota de 50 µl de plasma con 200 µl de metanol para precipitar la proteína y se centrifuga como se indicó antes. El material sobrenadante se somete a prueba para LTB₄ usando un kit de inmunoensayo enzimático (N° 520111 de Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI) de acuerdo con el procedimiento especificado por el fabricante. El FNT-α se ensaya en plasma diluido (en STF) usando un kit ELISA (Cistron Biotechnology, Pine Brook, NJ) de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los valores de CI₅₀ deben ser inferiores a aproximadamente 5 µM, ventajosamente inferiores a aproximadamente 2,5 µM. Los valores de CI₅₀ de los Ejemplos 1 a 33 variaron entre 0,01 µM y 2,4 µM.

ACTIVIDAD ANTIALÉRGICA *IN VIVO*

Los compuestos del invento se han ensayado para detectar efectos sobre la inflamación pulmonar alérgica mediada por IgE, inducida por la inhalación de antígeno en cobayos sensibilizados. Inicialmente, los cobayos se sensibilizaron con ovalbúmina bajo inmunodepresión leve inducida por ciclofosfamida, usando inyección intraperitoneal de antígeno en combinaciones con hidróxido de aluminio y vacuna contra la tos ferina. A las dos y cuatro semanas siguientes se administraron dosis recordatorias de antígeno. A las seis semanas, los animales se agredieron con aerosol de ovalbúmina bajo cubierta de un agente antihistamínico (mepiramina) administrado por vía intraperitoneal. Después de otras 48 horas, se hicieron lavados alveolares bronquiales (LAB) y se contaron los eosinófilos y otros leucocitos en los líquidos del LAB. También se extrajeron los pulmones para efectuar un examen histológico tendiente a determinar el daño inflamatorio. La administración de compuestos de los Ejemplos (0,001 a 10 mg/kg i.p. o p.o.), hasta tres veces durante las 48 horas posteriores a la agresión con antígeno, causó una reducción significativa en la eosinofilia y la acumulación de otros leucocitos inflamatorios.

PROTOCOLO DE LA PRUEBA DE ACTIVIDAD PDE BASADA EN SPA

Los compuestos que inhiben la hidrólisis de cAMP a AMP por las fosfodiesterasas específicas para cAMP de tipo IV fueron seleccionados en un formato de placa de 96 pocillos, como sigue:

En una placa de 96 pocillos, a 30°C se añadieron al compuesto de prueba (disuelto en 2 µlitros de DMSO), 188 µl de sustrato tampón que contenía 3',5'-fosfato cíclico de [2,8-³H] adenosina (cAMP, 100 nM a 50 µM), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, Tris 50 mM, pH 7,5. La reacción se inició añadiendo PDE4 humana recombinante (la cantidad fue controlada de modo que aproximadamente el 10% del producto se formara en 10 minutos). La reacción se detuvo después de 10 minutos añadiendo 1 mg de perlas de PDE-SPA (Amersham Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, NJ). El producto AMP generado se determinó cuantitativamente en un contador de placa de 96 pocillos, Microbeta Wallac® (EG&G Wallac Co., Gaithersburg, MD). La señal en ausencia de enzima se definió como el valor de fondo. El 100% de la actividad se definió como la señal detectada en presencia de enzima y DMSO, después de restar el valor de fondo. El porcentaje de inhibición se calculó en forma correspondiente. El valor de CI₅₀ fue aproximado con un encaje de regresión no lineal, usando la ecuación estándar de 4 parámetros/múltiples sitios de unión, a partir de una titulación de diez puntos.

Los valores de CI₅₀ de los ejemplos 1 a 33 se determinaron con cAMP 100 nM usando la proteína de fusión GST purificada de la fosfodiesterasa recombinante humana IVa (met-248) producida a partir de un sistema de expresión de baculovirus/Sf-9. Los valores de CI₅₀ deben ser menores que aproximadamente 1000 nM, ventajosamente menores que aproximadamente 250 nM y aún más ventajosamente, menores que aproximadamente 100 nM. Los valores de CI₅₀ de los Ejemplos 1 a 33 variaron entre 0,1 nM y 90,0 nM.

Los ejemplos siguientes se presentan como una ilustración de ciertas realizaciones preferidas del invento y no implican limitación alguna del invento.

A menos que se especifique lo contrario, los procedimientos experimentales fueron realizados bajo las siguientes condiciones. Todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de 18 a 25°C. La evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600 a 4000 pascales: 4,5 a 30 mm de Hg) con una temperatura del baño de hasta 60°C. El curso de las reacciones fue seguido de cromatografía en capa delgada (CCD) y los tiempos de reacción se presentan solamente para ilustración. Los puntos de fusión no están corregidos y "d" indica descomposición. Los puntos de fusión dados son los obtenidos para los materiales

preparados como se describe. El polimorfismo puede dar lugar al aislamiento de materiales con diferentes puntos de fusión en algunas preparaciones. La estructura y pureza de todos los productos finales se aseguraron mediante al menos una de las técnicas siguientes: CCD, espectrometría de masa, espectrometría por resonancia magnética nuclear (RMN) o datos microanalíticos. Cuando se presentan, los rendimientos solamente sirven de ilustración. Cuando se presentan, los datos por RMN se encuentran en forma de valores delta (δ) para protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz, usando el disolvente indicado. Las abreviaturas convencionales utilizadas para indicar la forma son: s. singlete; d. doblete; t. triplete; m. multiplete; br. ancho; etc. Además, "Ar" significa una señal aromática. Los símbolos químicos tienen sus significados usuales; también se usan las siguientes abreviaturas: v (volumen), w (peso), p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitros), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq (equivalente(s)).

Métodos de síntesis

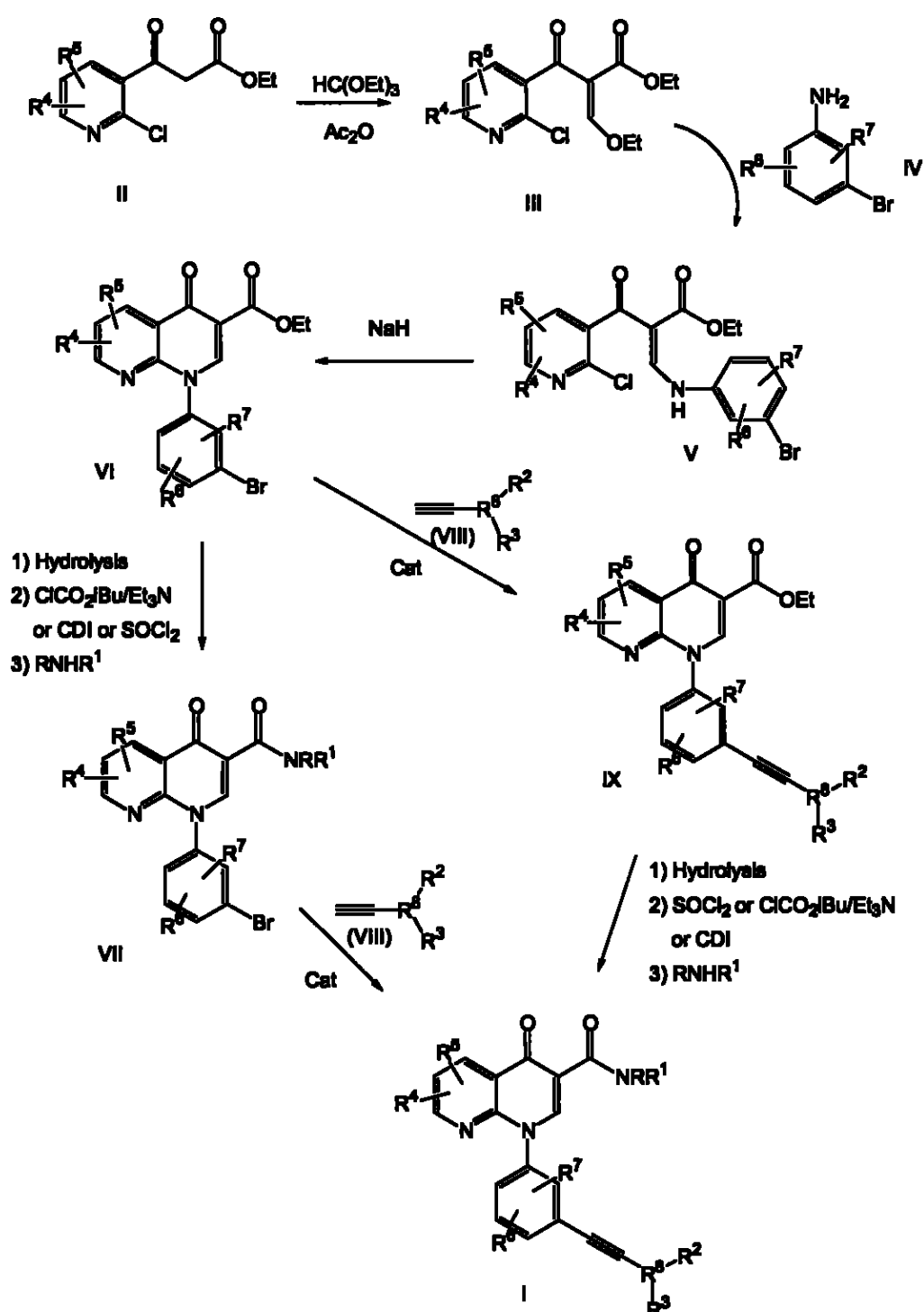
Los compuestos del presente invento pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos. Los sustituyentes son los mismos que en la Fórmula I excepto cuando se definen de otra manera.

En un primer método descrito más abajo, en el Esquema 1, se hace reaccionar un derivado, apropiadamente sustituido, de acetato de 2-cloronicotinol etílico, de fórmula II con 1,5 equivalentes de ortoformato trietilico y 5 equivalentes de anhídrido acético, a 130°C y después de extraer los componentes volátiles, el acrilato de 2-cloronicotinoil crudo de fórmula III se hace reaccionar inmediatamente con 1,2 equivalentes de una amina haloarilica apropiadamente sustituida, de fórmula IV, tal como, por ejemplo 3-bromoanilina, en un disolvente de hidrocarburo halogenado, como el cloruro de metileno, a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente. Después de un intervalo apropiado de reacción, de entre 2 y 24 horas, el acrilato de 3- arilamino resultante, de fórmula V se obtiene por evaporación del disolvente y puede purificarse más mediante cromatografía sobre gel de sílice o cristalización a partir del disolvente apropiado. El compuesto de la fórmula V puede ser usado, alternativamente, sin más purificación en el paso siguiente. La ciclización del

- compuesto de fórmula V al carboxilato de 1-haloaril-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona, de fórmula VI se logra por tratamiento con un pequeño exceso de una base potente como, por ejemplo, un hidruro metálico alcalino, tal como el hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, como el tetrahidrofurano, a una temperatura inicial de 0°C con
- 5 calentamiento a temperatura ambiente si es necesario para completar el proceso. El producto de fórmula VI se aísla en forma cruda por dilución con un volumen grande de agua, seguido de filtración o por extracción con un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo éter dietílico, acetato de etilo o un disolvente de hidrocarburo halogenado, como el cloroformo o el cloruro de metileno. El producto puede ser
- 10 purificado aún más mediante cromatografía sobre gel de sílice, cristalización o agitación prolongada en un disolvente apropiado, seguida de filtración.
- El producto de éster de fórmula VI obtenido de esta manera, puede ser hidrolizado al derivado de ácido carboxílico correspondiente, bajo condiciones básicas, usando una solución acuosa de una base alcalina, tal como un carbonato
- 15 alcalino o, preferiblemente, hidróxido de sodio o de potasio, con un codisolvente orgánico, como el tetrahidrofurano o un alcohol primario, secundario o terciario, como metanol o etanol, o una combinación de los mismos, a temperaturas que varían de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, durante el intervalo apropiado. El ácido carboxílico obtenido se aísla en forma cruda después de la acidificación, usando
- 20 una solución acuosa de un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico, sulfúrico o uno similar y por filtración o extracción en un disolvente orgánico apropiado, como el éter dietílico, acetato de etilo o un disolvente de hidrocarburo halogenado como el cloroformo o el cloruro de metileno. El producto puede ser purificado aún más mediante cromatografía sobre gel de sílice, cristalización o agitación prolongada en un
- 25 disolvente apropiado, seguida de filtración. El ácido carboxílico se transforma entonces en la amida análoga primaria, secundaria o terciaria apropiada de fórmula VII recurriendo a cualquier procedimiento general bien conocido por los químicos orgánicos, preferiblemente a través de la transformación inicial a un anhídrido mixto, mediante tratamiento con un pequeño exceso, por ejemplo 1,25 equivalentes, de un
- 30 cloroformato alquílico apropiado, por ejemplo cloroformato etílico o isobutílico, en presencia de un exceso mayor, como ser, 2,5 equivalentes, de una amina orgánica terciaria, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en un disolvente orgánico como el tetrahidrofurano a baja temperatura, preferiblemente 0°C durante un periodo de 30 minutos a 3 horas. Como alternativa, el ácido puede transformarse a un

- cloruro ácido mediante la acción de cloruro de tionilo, por ejemplo. Un exceso, normalmente 5 o más equivalentes, de una amina apropiada, primaria o secundaria o de una solución acuosa de hidróxido de amonio, se añade entonces y se permite que la reacción proceda a una temperatura que varía entre 0°C y temperatura ambiente
- 5 durante un intervalo apropiado, normalmente de 1 a 24 horas. La amida deseada de fórmula VII se aísla entonces en forma cruda mediante precipitación con agua y filtración o extracción en un disolvente orgánico apropiado, como éter dietílico, acetato de etilo o un disolvente de hidrocarburo halogenado, como el cloroformo o el cloruro de metileno. El producto puede ser purificado aún más mediante
- 10 cromatografía sobre gel de sílice, cristalización o agitación prolongada en un disolvente apropiado, seguida de filtración. Como alternativa, se puede obtener una amida de fórmula VII a partir de un ácido y una amina a partir de un reactivo de acoplamiento apropiado, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI). En los casos en que la porción amida es 2,6-dicloropiridin-4-ilo, se usa un procedimiento diferente, en el
- 15 cual el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina se genera a baja temperatura, preferiblemente a 0°C, usando un hidruro alcalino potente, como el hidruro de sodio, en un disolvente como el tetrahidrofurano y se hace reaccionar con el cloruro ácido de un ácido carboxílico (obtenido por hidrólisis de un éster de fórmula VI) generado usando un procedimiento conocido apropiado, normalmente por acción de cloruro
- 20 oxálfico activado por una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida en un disolvente como el tetrahidrofurano.

- Para la síntesis de compuestos de fórmula I, un compuesto amida de fórmula VII se hace reaccionar con un acetileno apropiadamente sustituido, de fórmula VIII bajo catálisis de una especie de metal de transición, como el cloruro de
- 25 bis(trifenilfosfin)paladio (II) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]dicloropaladio (II) en un disolvente apropiado, como THF o DMF, en presencia de trietilamina y una sal cuprosa, como yoduro cuproso, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la de reflujo, por un intervalo apropiado. Como alternativa, un compuesto estéreo, de fórmula VI puede hacerse reaccionar de la misma manera para dar un éster
- 30 de fórmula IX, que se somete a los procesos de hidrólisis y amidación descritos antes, dando un compuesto de fórmula I.

Scheme 1

Key: Scheme = Esquema; Hydrolysis = Hidrólisis; or = o

En un segundo enfoque a la síntesis de compuestos de fórmula I, descrito más abajo, en el Esquema 2, una amida de fórmula VII se hace reaccionar con trimetilsililacetileno bajo catálisis de una especie de metal de transición, como cloruro de bis(trifenilofosfin)paladio (II) o [1,1'-

- 5 bis(difenilofosfino)ferrocén]dicloropaladio (II) en un disolvente apropiado, como THF o DMF, en presencia de trietilamina y una sal cuprosa, como yoduro cuproso, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, durante un intervalo apropiado. El compuesto obtenido se libera del grupo protector TMS
- 10 bajo la acción de una solución acuosa de un hidróxido alcalino, como el hidróxido de sodio o de potasio, en presencia de un codisolvente orgánico, como el metanol o, alternativamente, mediante tratamiento con una fuente de fluoruro, como el fluoruro de tetrabutilamonio en solución THF para dar un derivado acetilénico de fórmula X.

Dicho compuesto se hace reaccionar con un haluro alquílico o arílico o heteroarílico, de fórmula XI bajo catálisis de una especie de metal de transición, como

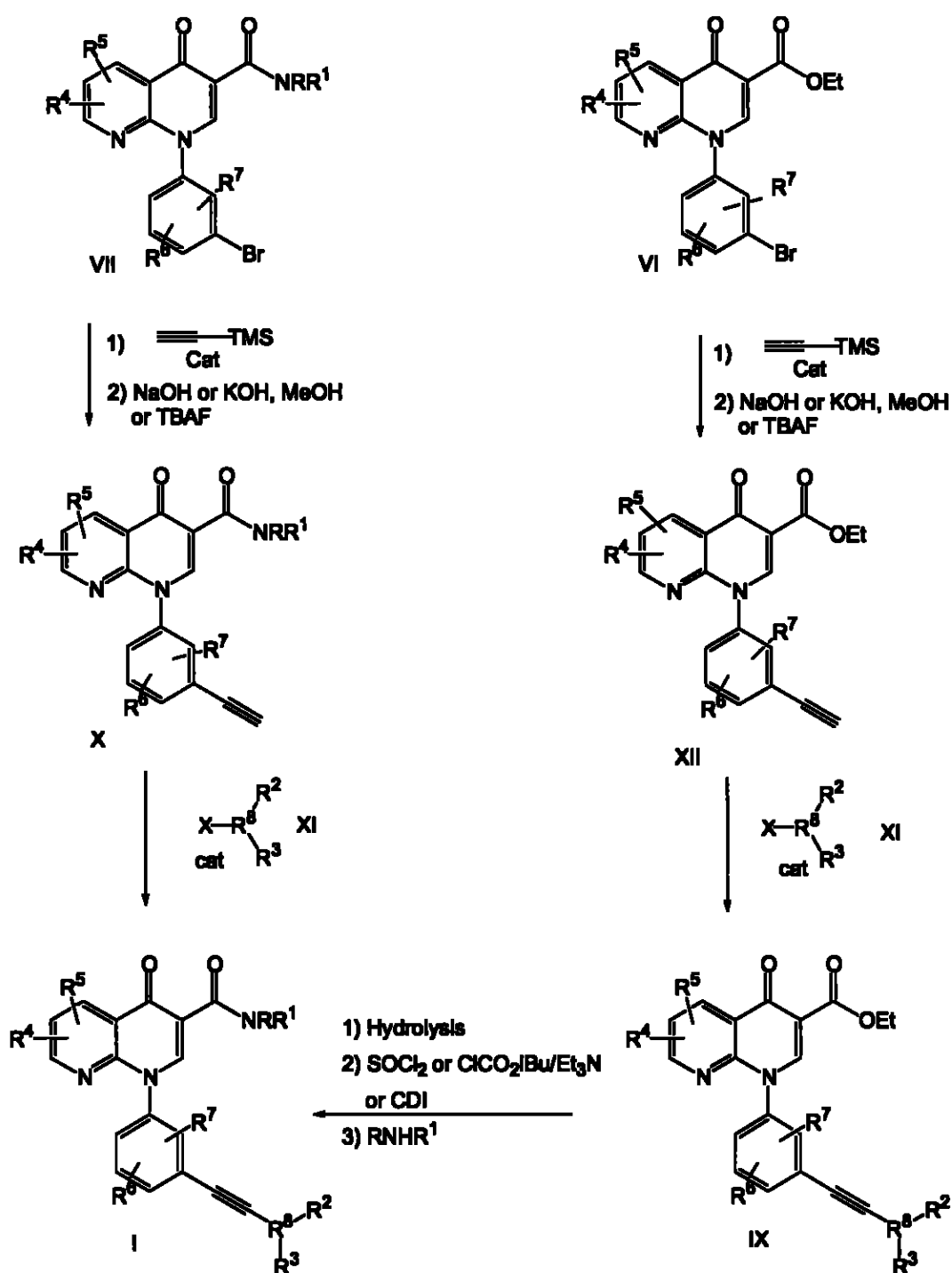
15 el cloruro de bis(trifenilofosfin)paladio (II) o [1,1'-

bis(difenilofosfino)ferrocén]dicloropaladio (II) en un disolvente apropiado, como THF o DMF, en presencia de trietilamina y una sal cuprosa, como el yoduro cuproso, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la temperatura a reflujo, durante un intervalo apropiado, para dar un compuesto de fórmula I. Como

- 20 alternativa, se puede procesar un éster de fórmula VI de la misma manera para dar un éster de fórmula IX, que se somete a los procesos de hidrólisis y amidación descritos antes, dando un compuesto de fórmula I.

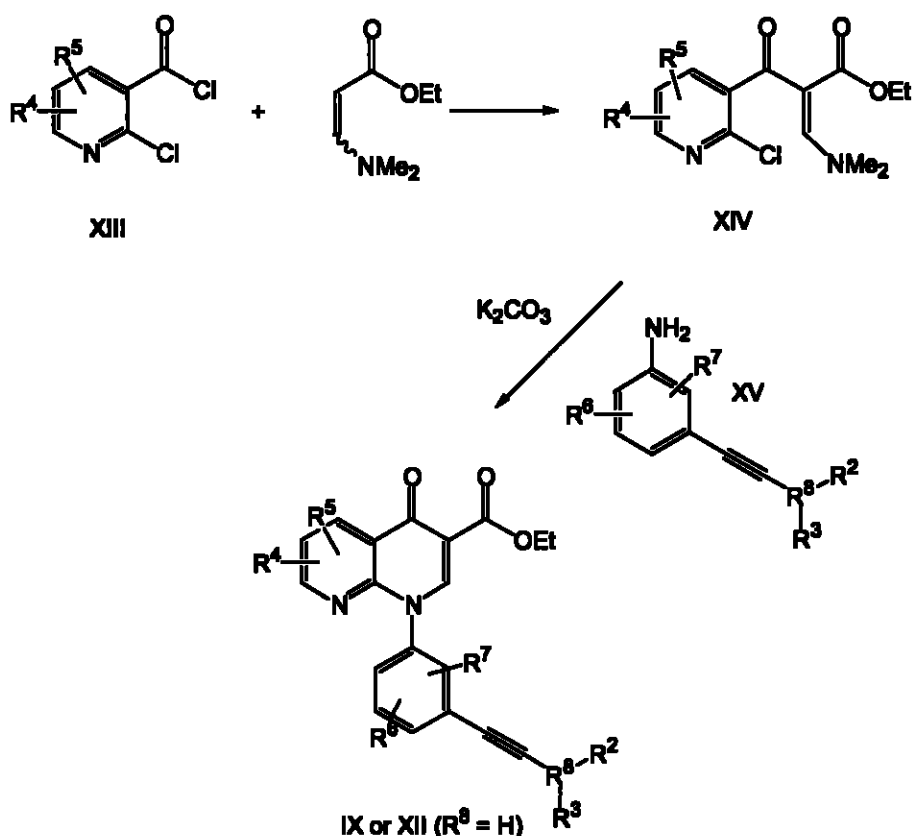


Scheme 2



Key = Scheme = Esquema; or = o

- En otro enfoque a los ésteres acetilénicos de fórmula IX u XII (donde $R^8 = H$), descrito en el Esquema 3, una fórmula apropiadamente sustituida de cloruro de 2-cloronicotinil XIII se hace reaccionar con 3-dialquilaminoacrilato, por ejemplo 3-dimetilaminoacrilato de etilo, en presencia de una amina terciaria, como trietilamina, en un disolvente como tolueno, a una temperatura apropiada, para obtener un acrilato 3-dialquiloamínico de fórmula XIV. Esta sustancia se hace reaccionar con un derivado apropiadamente sustituido de 3-aminofenilacetileno, de fórmula XV en un disolvente como DMF o acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica, como carbonato de potasio, a una temperatura adecuada para obtener un éster acetilénico de fórmula IX o XII (donde $R^8 = H$).

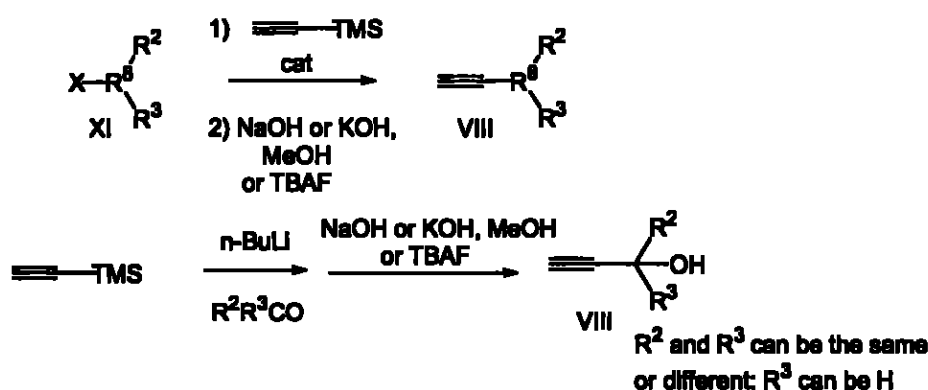
Scheme 3

Key: Scheme = Esquema; or = o



- La mayoría de los reactivos acetilénicos de fórmula VIII, usados en este invento fueron obtenidos de fuentes comerciales. Cuando fue necesario, se sintetizaron acetilenos apropiadamente sustituidos, de fórmula VIII como se describe en el Esquema 4, preferiblemente a partir de los haluros correspondientes (XI) por condensación inicial con trimetilsililacetileno, bajo catálisis de una especie de metal de transición, extrayendo el grupo TMS, como se describió antes en el Esquema 2 en la preparación de compuestos de tipo X o XII. Donde el sustituyente R^8 en el acetileno es un alcohol secundario o terciario, el anión de trimetilsililacetileno es generado a temperatura baja, usando una base alquilo lítica como n-butilitio, y puede hacerse reaccionar con un aldehído o cetona apropiadamente sustituido para dar el reactivo deseado, de fórmula VIII.

Scheme 4

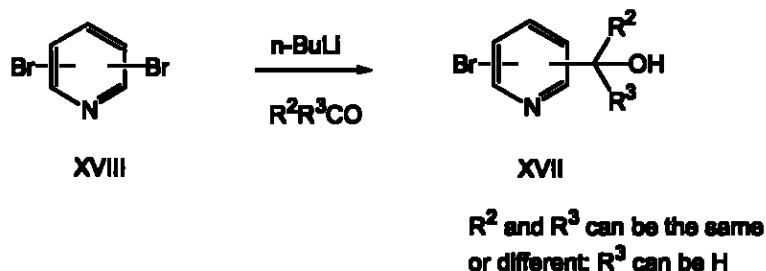


- Key: Scheme = Esquema; or = o; R^2 and R^3 can be the same or different, R^3 can be H
 = R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, R^3 puede ser H.

- Los siguientes son ejemplos de síntesis de haluros arílicos y heteroarílicos correspondientes a los compuestos de fórmula XI que tienen un alcohol secundario o terciario como sustituyentes. Para los derivados piridínicos (Esquema 5), se puede hacer reaccionar un carboxilato de piridilo con sustitución de halógeno, de fórmula XVI con una especie organometálica, como el reactivo de Grignard, para dar un alcohol terciario de fórmula XVII. Como alternativa, un sustrato dibromopiridínico de fórmula XVIII puede monometalizarse usando una especie de

alquillitio, como n-butillitio, seguida del añadido de un aldehído o cetona para obtener un compuesto de fórmula XVII.

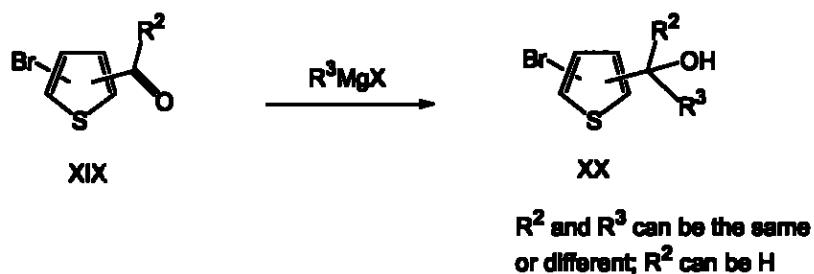
Scheme 5



5 **Key:** Scheme = Esquema; or = o; R^2 and R^3 can be the same or different, R^3 can be H = R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, R^3 puede ser H.

10 Un derivado tiofeno, de fórmula XX es el resultado de la reacción de un aldehído o cetona tiofénico con sustitución de halógeno, de fórmula XIX (Esquema 6) con una especie organometálica como, por ejemplo, el reactivo de Grignard.

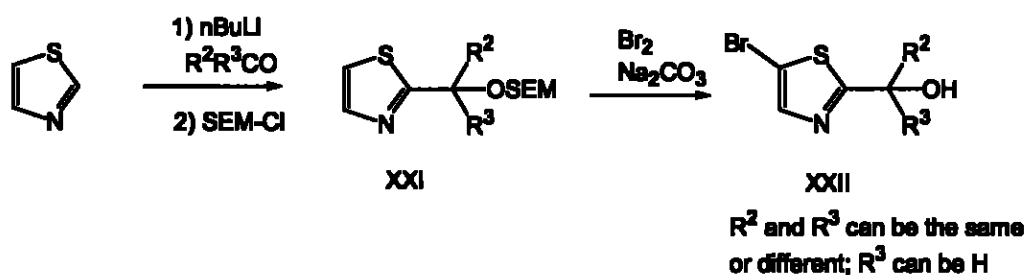
Scheme 6



Key: Scheme = Esquema; R^2 and R^3 can be the same or different, R^2 can be H = R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, R^2 puede ser H.

- Para la síntesis de los derivados tiazol, de fórmula XXII, descritos en el
- 5 **Esquema 7**, la metalización inicial del tiazol usando una especie de alquililitio, como n-butillitio, seguida del añadido de un aldehído o cetona, da un alcohol 2-tiazolílico secundario o terciario que está adecuadamente protegido, por ejemplo, como un éter SEM de fórmula XXI. La bromuración subsiguiente condice a la introducción de un átomo de bromo en la posición 5, con extracción concomitante del grupo protector,
- 10 dando un compuesto de la fórmula XXII.

Scheme 7



Key: Scheme = Esquema; R^2 and R^3 can be the same or different, R^3 can be H = R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes, R^3 puede ser H.

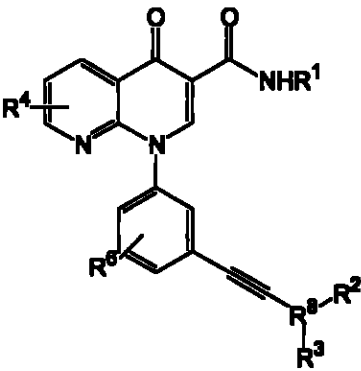
- 15 Donde sea necesario, los derivados piridínicos pueden oxidarse a los N-óxidos correspondientes, usando reactivos bien conocidos, como el ácido m-cloroperoxibenzoico o monoperoxifitalato de magnesio.

20

EJEMPLOS

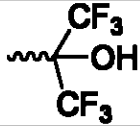
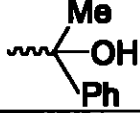
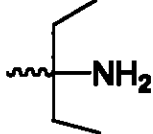
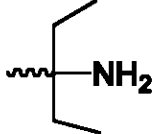
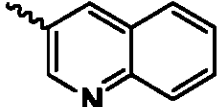
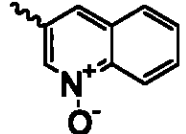
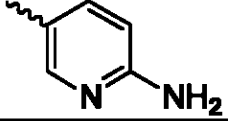
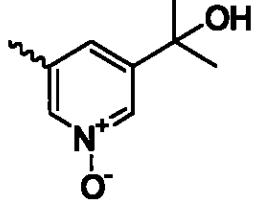
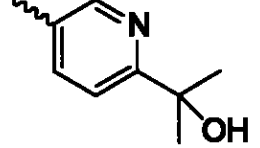
Refiriéndose a la fórmula siguiente, los Ejemplos 1 a 33 se resumen en el CUADRO 1 a continuación.

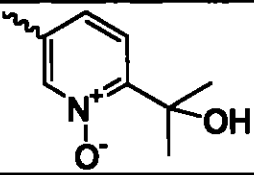
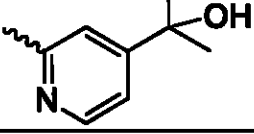
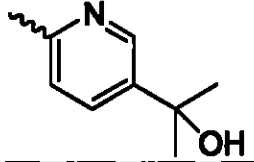
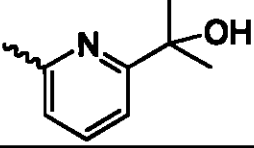
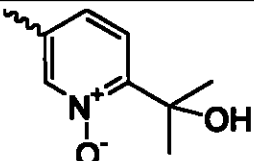
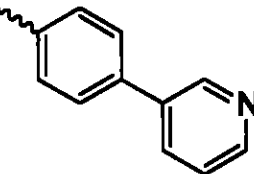
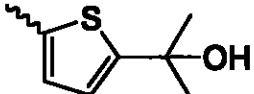
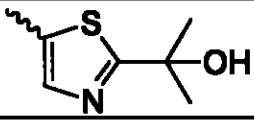
25



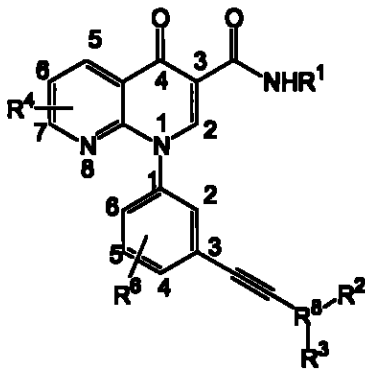
CUADRO 1

Ej.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
1	i-pr	Ph	H	H
2	i-pr	2-Pyr	H	H
3	i-pr	4-Pyr	H	H
4	i-pr	4-Pyr NO	H	H
5	i-pr	H	H	H
6	c-pr	H	H	H
7	i-pr	3-Pyr	H	H
8	i-pr	3-Pyr NO	H	H
9	c-pr	3-Pyr	H	H
10	i-pr		H	H
11	c-pr		H	H
12	i-pr		H	H
13	i-pr		H	H

Ej.	R ¹	R ⁸ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
14	i-pr		H	H
15	i-pr		H	H
16	c-pr	3-Pyr NO	H	H
17	i-pr		H	H
18	c-pr		H	H
19	i-pr		H	H
20	i-pr		H	H
21	i-pr		H	H
22	i-pr		H	H
23	i-pr		H	H
24	i-pr		H	H

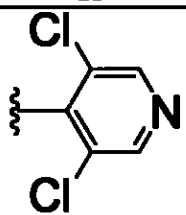
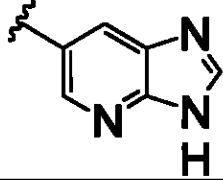
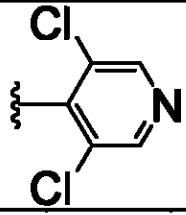
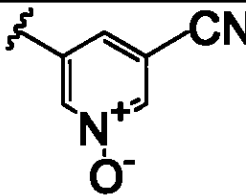
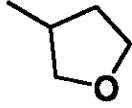
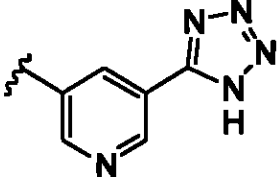
Ej.	R ¹	R ² R ² R ³	R ⁴	R ⁶
25	i-pr		H	H
26	i-pr		H	H
27	i-pr		H	H
28	i-pr		H	H
29	c-pr		H	H
30	i-pr		H	H
31	i-pr		H	H
32	i-pr		H	H
33	H	3-Pyr NO	H	H

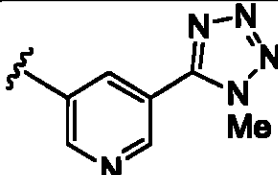
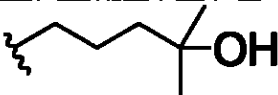
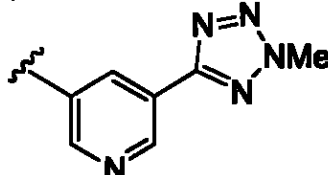
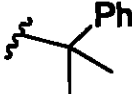
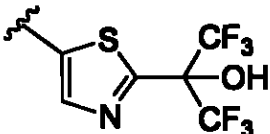
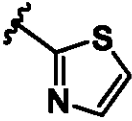
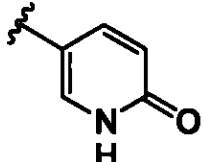
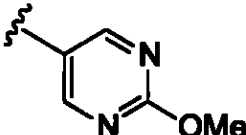
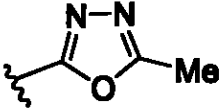
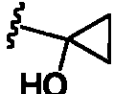
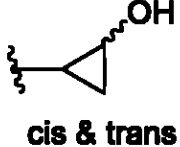
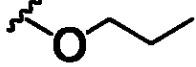
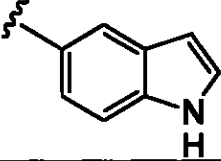
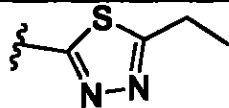
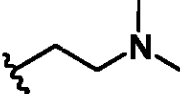
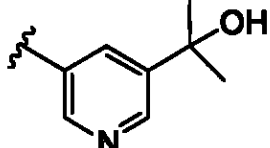
Refiriéndose a la fórmula siguiente, los Ejemplos 1 a 33 se resumen en el CUADRO 2 a continuación.

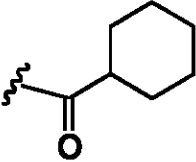
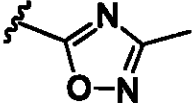
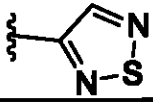
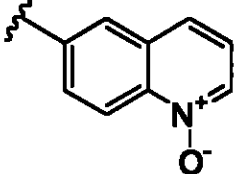


CUADRO 2:

5

Ej.	R ¹	R ⁵ R ² R ³	R ⁴	R ⁶
35		3-Pyr-NO	H	H
36	c-Bu	3-(OH)Ph	6-Me	H
37	3-Pyr	Ph	H	5-Me
38	CH ₂ Ph		H	H
39			H	H
40			7-Me	H

EJ.	R ¹	R ² R ³	R ⁴	R ⁶
41	Ph		6-Cl	H
42			H	4-Cl
43			H	H
44			H	5-OH
45			H	H
46		3-Pyr-NO	H	H
47		3-Pyr-NO	H	H
48			H	H
49	SO ₂ Ph		H	H
50			H	5-F

Ej.	R ¹	R ² R ³ R ⁴	R ⁵	R ⁶
51			5-OH	H
52	Me		H	H
53	Et		H	H

EJEMPLO 1

- 5 N-Isopropil-1-[3-(feniloetilil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida
Paso 1: Acrilato de etil 3-(3-bromoanilil)-2-(2-cloronicotinil) .

Una mezcla de acetato de etil 2-cloronicotinoilo (41,1 g, 180,5 mmol), ortoformato trietilico (40,12 g, 271 mmol) y anhídrido acético (92,05 g, 902,5 mmol) se calentó a 130°C durante 2,5 horas. Los componentes volátiles se extrajeron por
10 destilación y el residuo obtenido se coevaporó dos veces con xileno. El residuo oleoso se disolvió en cloruro de metileno (250 ml) y se agregó lentamente 3-bromoanilina (37,25 g, 216,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y el disolvente se separó por evaporación. El compuesto crudo obtenido se usó como tal en el paso siguiente.

- 15 **Paso 2: 3-Carboxilato de etil 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona.**

El compuesto crudo del Paso 1 se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (como una dispersión al 60% en aceite, 9,4 g, 235 mmol) en porciones. Después de agitar a 0° durante 1 hora, se permitió que la mezcla obtenida se calentara a temperatura ambiente. Después de 2
20 horas, se añadió agua (400 ml) a la suspensión obtenida y el sólido insoluble se filtró y lavó copiosamente con agua. Cuando estaba seco, el sólido se revolvió en éter (150 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas y se filtró para dar el compuesto de etil

1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxilato en forma de un sólido de color crema.

^1H RMN (acetona- d_6) δ 1,32 (t, 3H), 4,29 (q, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,66-8,71 (m, 3H).

5 **Paso 3: Ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico.**

Una suspensión de etil 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxilato del Paso 2 (52,5 g, 140,7 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (400 ml), metanol (400 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1N (280 ml) se calentó hasta aproximadamente 50°C con agitación durante 20 minutos. Después de enfriar, la
10 mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se añadió HCl acuoso 1N (325 ml). Después de agitar durante 45 minutos, el precipitado se filtró, se lavó bien con agua y se secó para dar el ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico, en forma de un sólido de color crema.

^1H RMN (acetona- d_6) δ 7,65 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,99
15 (s, 1H), 8,87 (m, 2H), 9,01 (s, 1H).

Paso 4: N-Isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

A una suspensión de ácido 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico del Paso 3 (26,3 g, 76 mmol) y trietilamina (23,2 g, 230 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) a 0°C, se añadió cloroformato isobutílico (18,85 g, 138 mmol). Después de agitar a 0°C durante 2 horas, se añadió isopropilamina (23 g, 390 mmol) y se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante la noche. La mezcla se sometió entonces a
20 partición entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se desecó y se evaporó hasta obtenerse un sólido que se agitó en éter a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró para dar la N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (acetona- d_6) δ 1,25 (d, 6H), 4,17 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H),
25 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,61
30 (br, NH).

Paso 5: N-Isopropil-1-[(3-feniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Una mezcla de amida del Paso 4, fenilacetileno (1,9 eq), trietilamina (1,6 eq), trifenilfosfina (0,06 eq) y cloruro de bis(trifenilofosfina)paladio (II) (0,05 eq)

en THF (16 ml/mmol) se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos. Se añadió yoduro de cobre (I) (5 mg/mmol) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se sometió a partición entre el acetato de etilo y agua.

- 5 La fase orgánica se desecó sobre sulfato de magnesio y el producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de 1:9 de éter y cloruro de metileno, para dar un sólido que se agitó en éter a temperatura ambiente y se filtró para dar el compuesto de N-isopropil-1-[(3-feniletinil)fenil]-1,4-

10 ¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,24 (d, 6H), 4,18 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 2

- 15 N-Isopropil-1-[3-(2-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo 2-etinilpiridina por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

20 ¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,25 (d, 6H), 4,18 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 3

- 25 N-Isopropil-1-[3-(4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo 4-etinilpiridina (*J.Org.Chem.* 1996, 61, 6535) por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

30 ¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,24 (d, 6H), 4,18 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 4

N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

A una solución de N-isopropil-1-[3-(4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del EJEMPLO 3 en cloruro de metileno (36 ml/mmol) y metanol (3 ml/mmol) se añadió monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (MMPP, 3,6 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió otra cantidad de MMPP (2 eq) y se continuó agitando durante 24 horas. La mezcla obtenida se filtró a través de un lecho de Celite, el filtrado se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y agua. Después de secar, la fase orgánica se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (d, 6H), 4,28 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,69 (m, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 5

N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: N-Isopropil-1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo trimetilsililacetileno por fenilacetileno, se obtuvo el producto N-isopropil-1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida que se usó en el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2: N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

El producto crudo del Paso 1 se disolvió en metanol (12 ml/mmol) y se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (3 eq), obteniéndose una suspensión. La mezcla de la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó el metanol. La suspensión acuosa obtenida se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Le producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con éter al 10% en cloruro de metileno, para dar el compuesto N-isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

^1H RMN (acetona- d_6) $\square$ 1,24 (d, 6H), 3,81 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,61 (br, NH).

5

EJEMPLO 6

N-Ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: N-Ciclopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

10 Siguiendo el procedimiento del Paso 4 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo ciclopropilamina por isopropilamina, se obtuvo N-ciclopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido blanco algodonoso.

15 ^1H RMN (acetona- d_6) δ 0,59 (m, 2H), 0,80 (m, 2h), 2,96 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,72-8,81 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,70 (br, NH).

Pasos 2 y 3: N-Ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

20 Siguiendo los procedimientos de los Pasos 1 y 2 del EJEMPLO 5, pero sustituyendo el producto del paso 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto de N-ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,66 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,18 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,74 (br, NH).

EJEMPLO 7

N-Isopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

30 Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo N-isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del EJEMPLO 5 por feniloacetileno y 3-bromopiridina por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro.

¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,24 (d, 6H), 4,18 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,74-8,79 (m, 3H), 8,88 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

5

EJEMPLO 8

N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

10 Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 4**, pero sustituyendo N-isopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del **EJEMPLO 7** por N-isopropil-1-[3-(4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

15 ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,28 (d, 6H), 4,28 (m, 1H), 7,26(m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

EJEMPLO 9

N-Ciclopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del **Paso 5** del **EJEMPLO 1**, pero sustituyendo N-ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del **EJEMPLO 6** por feniloacetileno y 3-bromopiridina por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,66 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,79 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,74 (br, NH).

EJEMPLO 10

30 **N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento del **Paso 5** del **EJEMPLO 1**, pero sustituyendo 2-metil-3-butin-2-ol por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (acetona- d_6) δ 1,24 (d, 6H), 1,53 (s, 6H), 4,17 (m, 1H), 4,52 (s, 1H, OH), 7,58-7,65 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

5

EJEMPLO 11

N-Ciclopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ínil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 10, pero sustituyendo N-ciclopropil-1-(3-etínilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del

10 **EJEMPLO 6** por N-isopropil-1-(3-etínilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el título del compuesto en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (acetona- d_6) δ 0,57 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 2,93 (m, 1H), 4,53 (s, 1H, OH), 7,58-7,65 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,69 (br, NH).

15

EJEMPLO 12

N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopentil)etínilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo 1-etínilciclopentanol por fenilacetileno, se obtuvo el título del compuesto en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (d, 6H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 3H), 1,98-2,06 (m, 4H), 4,27 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

25

EJEMPLO 13

N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etínilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 1-Etínilciclopropanol.

30 El 1-etínilciclopropanol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1237 a partir de [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano y bromuro de etínil magnesio, y se obtuvo en forma de un líquido.

Paso 2: N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etínilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo el producto de este Paso 1 por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto de N-isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,09 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,28 (d, 6H), 2,57 (s, 1H, OH), 4,28 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

EJEMPLO 14

- 10 N-Isopropil-1-{3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-inil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol.

- Se añadieron a una solución de trimetilsililacetileno (4 ml) en THF (30 ml) a -78°C n-butilitio in hexanos 2,5M (14 ml) y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Se burbujeó un exceso de hexafluoroacetona dentro de la mezcla fría y se continuó agitando durante 4 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se sometió a partición entre éter y agua. La fase orgánica se desecó y evaporó para dar el 1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol en forma de un líquido.

- 20 Paso 2: N-Isopropil-1-{3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-inil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

- A una solución de 1,1,1-trifluoro-2-(trifluorometil)-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ol de este Paso 1 (6,8 mmol) en 10 ml de THF se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M (8,5 ml) y la mezcla obtenida se sometió a reflujo durante 30 minutos para extraer el grupo protector TMS. A continuación se aplicó el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo esta solución por feniloacetileno para dar el compuesto N-isopropil-1-{3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-inil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

- 30 ^1H RMN (acetona- d_6) δ 1,24 (d, 6H), 4,17 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,14 (s, 1H, OH), 8,72 (m, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 15

N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-fenilobut-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Se calentó a 85°C durante 18 horas, una mezcla de N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del Paso 4 del EJEMPLO 1, 2-fenil-3-butín-2-ol (2 eq), trietilamina (1,66 eq), bis(difenilofosfino)ferrocén]dicloropaladio(II) (0,05 eq), y yoduro de cobre (I) (5 mg/mmol) en DMF (20 ml/mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla obtenida se apagó con solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. El producto crudo proveniente de la fase orgánica se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con éter al 20% en cloruro de metileno. El producto purificado se agitó en éter a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,24 (d, 6H), 1,79 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 5,22 (s, 1H, OH), 7,26 (t, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 16

N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: N-óxido de 3-etinilpiridina.

A una solución de 3-etinilpiridina en cloruro de metileno (5 ml/mmol) a temperatura ambiente, se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (m-CPBA, 70% de pureza, 1,2 eq) y la mezcla obtenida se agitó durante 2 horas. Se añadió más cantidad de m-CPBA (0,25 eq) y se continuó agitando durante 1 hora. Se añadió hidróxido de calcio (2 eq) y la mezcla se filtró a través de Celite después de 15 minutos, después de lo cual se evaporó el filtrado. El residuo sólido se revolvió en éter durante 3 horas y se filtró para dar el compuesto N-óxido de 3-etinilpiridina en forma de un sólido blanco.

Paso 2: N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo N-ciclopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del Paso

1 del **EJEMPLO 6** por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y N-óxido de 3-etinilpiridina del **Paso 1** por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo N-ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,66 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,73 (br, NH).

EJEMPLO 17

10 N-Isopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 15**, pero sustituyendo 1,1-dietilpropargilamina por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,05 (t, 6H), 1,28 (d, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,63 (br, NH). (NH_2 no observado).

EJEMPLO 18

20 N-Ciclopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 17**, pero sustituyendo N-ciclopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del **Paso 1** del **EJEMPLO 6** por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,66 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,75 (br, NH). (NH_2 no observado).

EJEMPLO 19

30 N-Isopropil-1-[3-(3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 15**, pero sustituyendo N-isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del **Paso 2**

del **EJEMPLO 5** por 2-fenil-3-buten-2-ol, y 3-bromoquinolina por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,32 (d, 6H), 4,32 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H),
5 7,58-7,65 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,85 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,65 (br, NH).

EJEMPLO 20

10 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-quinoliniloetil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 19**, pero sustituyendo N-óxido de 3-bromoquinolina por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,33 (d, 6H), 4,32 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H),
15 7,63 (t, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,88-7,92 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,73-8,78 (m, 2H), 8,86 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,67 (br, NH).

EJEMPLO 21

20 N-Isopropil-1-[3-(ciclopropiletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 15**, pero sustituyendo ciclopropilacetileno (*Tetrahedron letters* 2000, 41, 4007) por 2-fenil-3-buten-2-ol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido gris.

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,83 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 1,31 (d, 6H), 1,48 (m,
25 1H), 4,31 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,68 (br, NH).

EJEMPLO 22

30 N-Isopropil-1-[3-(6-amino-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del **EJEMPLO 19**, pero sustituyendo 5-bromo-2-aminopiridina por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,33 (d, 6H), 4,31 (m, 1H), 4,71 (br, NH₂), 6,49 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,67 (br, NH).

5

EJEMPLO 23

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 3-Bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

A una solución de 5-bromonicotinato de etilo (1,02 g, 4,4 mmol) en éter dietílico (15 ml) a -30°C, se añadió una solución de bromuro metílico de magnesio 3M en éter (4 ml, 12 mmol). La suspensión resultante se sometió a reflujo durante 2 horas y luego se enfrió y apagó con un exceso de fosfato monobásico de sodio acuoso 0,5M y se sometió a partición entre éter y agua. El producto de la fase orgánica se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de 2:1:2 de éter, pentano y cloruro de metileno saturado con amoníaco para dar el compuesto 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina en forma de un aceite amarillo.

Paso 2: N-óxido de 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

A una solución de 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina del Paso 1 (3,1 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico al 70% (1,5 eq) y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió un exceso de hidróxido de calcio y se agitó durante 5 minutos, después de lo cual la mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó el filtrado. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con etanol al 10% en cloruro de metileno (saturado con amoníaco) para dar el compuesto N-óxido de 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina en forma de un sólido.

Paso 3: N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo N-isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del EJEMPLO 5 por 2-fenil-3-butín-2-ol, y N-óxido de 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina del Paso 2 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-[3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

108

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,32 (d, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,22 (br, 1H, OH), 4,30 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,70 (br, 2H), 8,73 (m, 1H), 8,84 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,68 (br, NH).

5

EJEMPLO 24

N-Isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 5-Bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil) piridina.

- 10 . A una suspensión de 2,5-dibromopiridina en tolueno (12 ml/mmol) enfriada a -78°C , se añadió n-butilitio 2,5M en hexanos (1,05 eq) y la mezcla obtenida se agitó en frío durante 2,5 horas. Se añadió acetona (2 eq) y se continuó agitando durante 1,5 horas. Después de apagar la reacción con solución de cloruro de amonio saturada, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. El producto de la fase orgánica se cromatografió sobre
- 15 gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para dar el compuesto 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil) piridina en forma de un jarabe.

Paso 2: 5-Bromo-2-(1-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}etil)piridina.

- 20 A una solución de 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil) piridina del Paso 1 (14 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a 0°C , se añadió N,N-diisopropiletilamina (37,3 mmol) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (15,3 mmol). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se sometió a reflujo por 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con solución saturada de cloruro de amonio y se sometió a partición entre cloruro de metileno y agua. El producto crudo de la fase orgánica se cromatografió sobre gel de
- 25 sílice, eluyendo con acetato de etilo al 6% para dar el compuesto de 5-bromo-2-(1-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}etil)piridina.

Paso 3: 2-(1-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}etil)-5-[(trimetilsilil)etinil]piridina.

- 30 Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo el producto de este Paso 2 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y trimetilsililacetileno por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto 2-(1-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}etil)-5-[(trimetilsilil)etinil]piridina.

Paso 4: 5-Etinil-2-(1-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi}etil)piridina.

Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 5, pero sustituyendo el producto de este Paso 3 por N-isopropil-1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto 5-etinil-2-(1-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]etil)piridina.

5 **Paso 5: N-Isopropil-1-(3-[[6-(1-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]etil)piridín-3-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.**

Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo el producto de este Paso 4 por fenilacetileno, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-(3-[[6-(1-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]etilo)piridín-3-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

10 **Paso 6: N-Isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.**

A una solución de N-isopropil-1-(3-[[6-(1-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]etil)piridín-3-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida de este Paso 5 en cloruro de metileno (32 ml/mmol) a 0°C, se añadió ácido trifluoroacético (3,2 ml/mmol). La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se sometió a partición entre cloruro de metileno y agua. El material crudo proveniente de la fase orgánica se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con éter al 40% en cloruro de metileno y el producto purificado se agitó en éter a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró para dar el compuesto N-isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

25 ¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,24 (d, 6H), 1,50 (s, 6H), 4,18 (m, 1H), 4,57 (s, 1H, OH), 7,61 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

EJEMPLO 25

30 **N-Isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida**

Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 23, pero sustituyendo N-isopropil-1-(3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil)-1,4-

dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del ejemplo 24 por 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido.

¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,25 (d, 6H), 1,60 (s, 6H), 4,18 (m, 1H), 7,24 (s, 1H, OH), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,62 (br, NH).

EJEMPLO 26

N-Isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

10 Paso 1: 2-Bromoisonicotinato de metilo.

A una solución de ácido 2-bromoisonicotínico (Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 2446) (2,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió un exceso de diazometano etéreo y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el producto se cromatografió sobre gel de sílice
15 eluyendo con una mezcla 1:3 de acetato de etilo y hexano para dar el éster 2-bromoisonicotinato de metilo como un líquido incoloro.

Paso 2: 2-Bromo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

Siguiendo el procedimiento del Paso 1 del EJEMPLO 23, pero
sustituyendo 2-bromoisonicotinato de metilo de este Paso 1 por 5-bromonicotinato de
20 etilo, se obtuvo el compuesto 2-bromo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina en forma de un sólido blanco.

Paso 3: N-Isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 19, pero sustituyendo 2-
25 bromo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina de este Paso 2 por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de una espuma amarilla.

¹H RMN (acetona-d₆) δ 1,27 (d, 6H), 1,55 (s, 6H), 4,20 (m, 1H), 4,42 (s, 1H, OH), 7,52 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 3H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,65 (br, NH).

EJEMPLO 27

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 2-Bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

- 5 Se enfrió una solución de 2,5-dibromopiridina en éter dietílico (5 ml/mmol) a -78°C y se añadió lentamente n-butilitio 2,5M en hexanos (1,05 eq). Después de 2 horas al frío, se añadió acetona (1,3 eq) y se continuó la agitación durante 1 hora. La reacción de la mezcla resultante se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se calentó a temperatura ambiente y se sometió a
- 10 partición entre el éter y el agua. El producto crudo de la fase orgánica se trituró con 1:1 éter-hexano y se filtró para dar el compuesto 2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina en forma de un sólido.

Paso 2: 5-(1-Hidroxi-1-metiletil)-2-[(trimetilsilil)etinil]piridina.

- 15 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo el producto 2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina de este Paso 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y trimetilsililacetileno por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo el compuesto 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[(trimetilsilil)etinil]piridina.

Paso 3: 2-Etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

- 20 Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 5, pero sustituyendo el producto 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-[(trimetilsilil)etinil]piridina de este Paso 2 por N-isopropil-1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto 2-etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

Paso 4: N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

- 25 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15 pero sustituyendo el producto 2-etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina de este Paso 3 por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo el compuesto N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

- 30 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,32 (d, 6H), 1,66 (s, 6H), 2,08 (s, 1H, OH), 4,31 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,61 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,67 (br, NH).

EJEMPLO 28

N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 2-Bromo-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

5 Siguiendo el procedimiento del Paso 1 del EJEMPLO 27, pero sustituyendo 2,6-dibromopiridina por 2,5-dibromopiridina, se obtuvo el compuesto 2-bromo-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina en forma de un sólido.

Paso 2: N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

10 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 19, pero sustituyendo el producto 2-bromo-6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina de este Paso 1 por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,31 (d, 6H), 1,58 (s, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,83 (s, 15 1H, OH), 7,38 (d, 1H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,84 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,66 (br, NH).

EJEMPLO 29

20 **N-Ciclopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida**

Paso 1: N-Óxido de 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

25 Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 23, pero sustituyendo 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina del Paso 1 del EJEMPLO 24 por 3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina, se obtuvo el compuesto N-óxido de 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina.

Paso 2: N-Ciclopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

30 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo N-ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del EJEMPLO 6 por 2-fenil-3-butín-2-ol y N-óxido de 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina de este Paso 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto N-ciclopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,66 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 2,96 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,33 (s, 1H, OH), 8,69 (m, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,73 (br, NH).

5

EJEMPLO 30

N-Isopropil-1-(3-[(4-piridin-3-ilfenil)etnil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 3-(4-Bromofenil)piridina.

Una mezcla de éster 1,3-propandiol cíclico de ácido piridin-3-borónico, 4-bromo-yodo-benceno (1,1 eq), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferrocén]dicloropaladio(II) (0,05 eq) y carbonato de sodio acuoso 2M (5 eq) en N,N-dimetilformamida (2 ml/mmol) se agitó a 85°C durante 4 horas. Después de apagar la reacción con solución saturada de cloruro de amonio acuoso, la mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y agua y el producto crudo
10
15
proveniente de la fase orgánica se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:9 de acetato de etilo y hexano para dar el compuesto 3-(4-bromofenil)piridina en forma de un sólido.

Paso 2: N-Isopropil-1-(3-[(4-piridin-3-ilfenil)etnil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-4-ona-3-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 19, pero sustituyendo el producto de este Paso 1 por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-(3-[(4-piridin-3-ilfenil)etnil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-4-ona-3-carboxamida.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (d, 6H), 4,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,71
25 (m, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

EJEMPLO 31

N-Isopropil-1-(3-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)tien-2-il]etnil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 2-Bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)tiofeno.

30 A una solución de 2-acetil-5-bromotiofeno en THF (2,5 ml/mmol) a -30°C, se añadió bromuro de metilmagnesio 1,4M en 3:1 de tolueno:THF (1,5 eq) y la mezcla obtenida se calentó a -10°C y agitó durante 1,5 horas. Después de apagar con solución saturada de cloruro de amonio acuoso, la mezcla se sometió a partición entre

éter y agua. La fracción orgánica se desecó y evaporó y el material crudo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1:4 de éter y hexano para dar el compuesto 2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metiletil)tiofeno.

Paso 2: 2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-5-trimetilsililetinil tiofeno.

- 5 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo el producto de este Paso 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y trimetilsililacetileno por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo el compuesto 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-trimetilsililetinil tiofeno.

Paso 3: 2-Etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)tiofeno.

- 10 Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 5, pero sustituyendo el producto de este Paso 2 por N-isopropil-1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el compuesto 2-etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)tiofeno .

Paso 4: N-Isopropil-1-(3-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)tien-2-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

- 15 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo el producto 2-etinil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)tiofeno de este Paso 3 por 2-fenil-3-butín-2-ol, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-(3-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)tien-2-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, en forma de un sólido.
- 20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,31 (d, 6H), 1,70 (s, 6H), 2,42 (s, 1H, OH), 4,31 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,84 (dd, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,68 (br, NH).

EJEMPLO 32

- 25 N-Isopropil-1-(3-[[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 2-(1-hidroxi-1-metiletil) tiazol.

- A una solución de tiazol en éter (1 ml/mmol) a -78°C se añadió n-butiltíio 2,2M en hexanos (1,1 eq) y la mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos.
- 30 Se añadió acetona (1,2 eq) y la mezcla se agitó a -78°C por otros 30 minutos. La mezcla se apagó al frío con solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se calentó a temperatura ambiente, después de lo cual se sometió a partición en éter y agua. La fase orgánica se desecó y evaporó para dar el producto crudo, en forma de un aceite marrón anaranjado que se usa como tal en el paso siguiente.

Paso 2: 2-(1-metil-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metoxi}etil)tiazol.

Siguiendo el procedimiento del Paso 2 del EJEMPLO 24, pero sustituyendo el producto de este Paso 1 por 5-bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)piridina, se obtuvo el compuesto 2-(1-metil-1-{{2-

5 (trimetilsilil)etoxi}metoxi}etil)tiazol en forma de un aceite.

Paso 3: 5-Bromo-2-(1-hidroxi-1-metiletil)tiazol.

A una solución de 2-(1-metil-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metoxi}etil)tiazol del Paso 2 en cloroformo (2 ml/mmol) a temperatura ambiente se añadió bromo (2 eq molares) y la mezcla obtenida se agitó durante 1 hora. Se añadió bicarbonato de sodio sólido (0,55 eq) y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió más bicarbonato de sodio (0,55 eq) y se continuó la agitación durante 18 horas. Después de un añadido final de bicarbonato de sodio (0,55 eq) la mezcla se agitó por otras 5 horas, se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de agua, después de lo cual se desecó y evaporó. El material crudo se cromatografió, eluyendo con una mezcla de 3:7 de acetato de etilo y hexano para dar el producto deseado.

Paso 4: N-Isopropil-1-(3-{{2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il}etinil}fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 19, pero sustituyendo el producto de este Paso 3 por 3-bromoquinolina, se obtuvo el compuesto N-isopropil-1-(3-{{2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il}etinil}fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (d, 6H), 1,68 (s, 6H), 2,90 (s, 1H, OH), 4,28 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,63 (br, NH).

EJEMPLO 33

1-[3-(1-Óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida

Paso 1: 1-(3-Bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

30 Siguiendo el procedimiento del Paso 4 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo hidróxido de amonio acuoso al 28% por isopropilamina, se obtuvo el compuesto 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

Paso 2: 1-[3-(Trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

5 Siguiendo el procedimiento del Paso 5 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida de este Paso 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y trimetilsililacetileno por fenilacetileno, se obtuvo el producto 1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido.

Paso 3: 1-(3-Etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

10 A una solución de 1-[3-(trimetilsililetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del Paso 2 en THF (30 ml/mmol) a 0°C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1,5 eq) y la mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se sometió a partición entre cloruro de metileno y agua y la fase orgánica se desecó y evaporó. El producto crudo 1-(3-
15 etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida se usó como tal en el paso siguiente.

Paso 4: 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida.

20 Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 19, pero sustituyendo 1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida del Paso 3 por N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida y N-óxido de 3-bromopiridina por 3-bromoquinolina, se obtuvo 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ 5,84 (br, 1H, NH), 7,30 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,88 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,52 (br, 1H, NH).

EJEMPLO 34

30 **Ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico**

Paso 1: 3-Carboxilato de etil 1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona.

Siguiendo los procedimientos de los Pasos 1 y 2 del EJEMPLO 5, pero sustituyendo 3-carboxilato de etil 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-

ona del Paso 2 del EJEMPLO 1 por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida como materia prima, se obtuvo el compuesto 3-carboxilato de etil 1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxilato, en forma de un sólido.

5 **Paso 2: 3-Carboxilato de etil 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona.**

Siguiendo el procedimiento del EJEMPLO 15, pero sustituyendo el 3-carboxilato de etil 1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona de este Paso 1 por 2-fenil-3-butén-2-ol y N-óxido de 3-bromopiridina por N-isopropil-1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida, se obtuvo el 3-carboxilato de etil 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona en forma de un sólido.

10 **Paso 3: Ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico.**

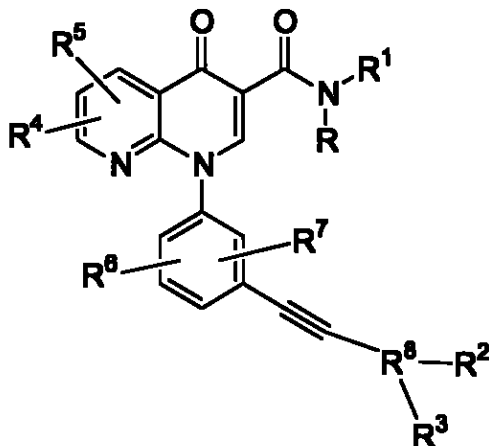
15 Siguiendo el procedimiento del Paso 3 del EJEMPLO 1, pero sustituyendo el éster 3-carboxilato de etil 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona de este Paso 2 por 3-carboxilato de etil 1-(3-bromofenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona, se obtuvo el ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico, en forma de un sólido blanco.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,46 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

25 Otras variaciones o modificaciones, que serán obvias para los peritos en el arte, se encuentran dentro del alcance y las enseñanzas de este invento. Este invento no está limitado, excepto como se indica en las reivindicaciones siguientes.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, donde

R es H, -C₁-alquilo o -C₃-cicloalquilo;

R¹ es H o un grupo -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-alcoxi, -C₂-alquenilo, -C₃-alquinilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-arilo, -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), -(C₀-alquil)-SO_n-(arilo), fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇-alquilo, donde cualquiera de los grupos está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-3, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, OH, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo o halógenos;

15

R² está ausente, es H, halógeno, -C₁-alquilo, -C₃-cicloalquilo, -C₁-alquil(C₃-cicloalquil)(C₃-cicloalquilo), -C₁-alcoxi, fenilo, heteroarilo, heterocicloC₃₋₇-alquilo, nitro, CN, =N-O-C₁-alquilo, -O-N=C₁-alquilo, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), -NHSO_n-(C₁-alquilo), -NHC(O)-C₁-alquilo, -NHC(O)-arilo, -C(O)-C₁-alquilo, -C(O)-O-C₁-alquilo, -C₁-alquil(=N-OH), -C(N=NOH)C₁-alquilo, -C₀-alquil(oxi)C₁-alquil-fenilo, -SO_nNH(C₀-alquilo), o -(C₀-alquil)-SO_n-(C₁-alquilo), donde el fenilo, heteroarilo o heterocicloC₃₋₇-alquilo es optativamente sustituido con halógeno, -C₁-alquilo, -C₁-alcoxi, hidroxilo, -N(C₀-alquil)(C₀-alquilo), o -C(O)-O-C₁-alquilo, y cualquier alquilo es optativamente sustituido con halógeno 1-6 independiente o sustituyentes -OH;

20

n es 0, 1 ó 2;

R³ está ausente, es H, OH, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), halógeno o C₁-6alquilo, donde cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, OH o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo);

5 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, H, halógeno, -C₁-6alquilo, -C₁-6alcoxi, -SO_n-(C₁-6alquilo), nitro, CN o -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno u -OH; y

10 R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo; o H, -C₁-6alquilo o -C₃-6cicloalquilo, y cualquier alquilo está optativamente sustituido con sustituyentes independientes de 1-6, halógeno, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquilo), N-heterocicloC₄-7alquilo, -SO_n-(C₁-6alquilo), -
15 SO_n-(arilo) u -OH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

20 R² y R³ están ausentes; y
R⁸ es H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

25 R⁸ es fenilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, quinolinilo, tienilo, piridonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o imidazolilo; u óxidos de los mismos cuando R⁸ es un heteroarilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

30 R⁸ es fenilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R⁸ es piridilo o sus óxidos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5 R⁸ es quinolinilo o sus óxidos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 R⁸ es tienilo o sus óxidos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R⁸ es tiazolilo o sus óxidos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

15 R⁸ es -C₃-6cicloalquilo, optativamente sustituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquilo), *N*-heterocicloC₄-7alquilo, -SO_n-(C₁-6alquilo), -SO_n-(arilo) o sustituyentes -OH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

25 R⁸ es -C₁-6alquilo, optativamente substituido con halógeno independiente de 1-6, -N(C₀-6alquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₀-6alquilo), -N(C₃-7cicloalquil)(C₃-7cicloalquilo), *N*-heterocicloC₄-7alquilo, -SO_n-(C₁-6alquilo), -SO_n-(arilo), o -OH sustituyentes.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

30 N-Ciclopropil-1-(3-etinilfenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de
N-Isopropil-1-[3-(feniloetnil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-
5 3-carboxamida; o

N-Isopropil-1-{3-[(4-piridín-3-ilfenil)etnil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de
N-Isopropil-1-[3-(2-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(4-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

15 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-4-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

20 N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-
ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

25 N-Isopropil-1-[3-(6-amino-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-
piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

30 N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-
piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-
dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

5 N-Ciclopropil-1-{3-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-óxido-3-piridiniletinil]fenil}-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

1-[3-(1-Óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

10 Ácido 1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Isopropil-1-[3-(1-óxido-3-quinoliniloetinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)tien-2-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-(3-[[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]etinil]fenil)-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopentil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(1-hidroxiciclopropil)etinilfenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

26
123

N-Isopropil-1-[3-(ciclopropiletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consta de N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Ciclopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

10 N-Isopropil-1-[3-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)but-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

N-Isopropil-1-[3-(3-hidroxi-3-fenilobut-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

15 N-Isopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida; o

N-Ciclopropil-1-[3-(3-amino-3-etilpent-1-inil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftiridín-4-ona-3-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 19. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente portador farmacéuticamente aceptable.

25 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que además comprende un antagonista de receptor de leucotrieno, un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un antagonista de M2/M3, un corticosteroide, un antagonista de receptor de H1 o un agonista de receptor beta-2 adrenérgico.

30 21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que además comprende un inhibidor selectivo de COX-2, una estatina o un FAINE.

22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo para uso como un inhibidor de fosfodiesterasa-4

23. Una composición farmacéutica del inhibidor de fosfodiesterasa-4 que comprende una cantidad aceptable inhibidora de fosfodiesterasa-4 de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal aceptable farmacéuticamente en asociación con un portador aceptable farmacéuticamente.

24. N-Ciclopropil-1-[3-(1-óxido-3-piridiniletinil)fenil]-1,4-dihidro[1,8]naftidina-4-una-3-carboxamida o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, conforme con la reivindicación 13.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una carboxamida o una sal de la reivindicación 24, en asociación con un portador aceptable farmacéuticamente.

26. Una carboxamida o una sal de la reivindicación 24 para usar como un inhibidor de fosfodiesterasa-4.

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-02-10-058
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

129
126

Sello del Notario:

CRISTY L. CRAIG

Notario Público, Estado de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

Hay un sello repujado.

PATENTE**CASO CONJUNTO Merck Frosst: MC051****No. Serial EE.UU. _____****Fecha de Registro _____****CESION Y ACUERDO**

Por el valor recibido, nosotros, Daniel Guay; Mario Girard; Pierre Hamel; Sebastien Laliberte; Richard Friesen

residentes en: 67 Roger Maillet, Notre Dame De, Ile-Perrot, Quebec, Canadá J7V 7P2; Soupras Ile Bizard, Provincia de Quebec, H9C2E1; 1770 Vienne, Vimont-Laval, Quebec Canadá H7M 2H1; 12 34e Avenue Apt 8, Ile Perrot, Quebec, Canadá J7V 6T2; 49 Hazelnut Street, Kirkland, Quebec, Canadá, H9H 4R8

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK FROSST CANADA & CO., una corporación de la Provincia de Nova Scotia, Canadá, que tiene una oficina en 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canadá H9H 2L1, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

INHIBIDORES DE ALQUIN-ARIL FOSFODIESTERASA-4

131
128

descrita en una solicitud de Patente de Invención de los Estados Unidos, ejecutada por nosotros en una fecha justa con el presente y en la solicitud(es) provisional No. Serial 60/316.093 registrada el 08/29/2001; No. Serial registrada el ; No. Serial registrada el (si aplica) y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial según cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse con el presente y de conformidad con cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dichas Patentes de Invención.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de

129

ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Shu M. Lee, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de Merck Frosst Canada & CO., para insertar el No. Serial y la Fecha de Registro de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Kirkland, este día 10 de julio de 2002.

(firma: ilegible)

Daniel Guay

(firma: ilegible)

Pierre Hamel

(firma: ilegible)

Richard Friesen

(firma: ilegible)

Mario Girard

(firma: ilegible)

Sebastien Laliberte

CASO CONJUNTO Merck Frosst: MC051

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Registro _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en _____ este día _____ de _____ de _____.

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Provincia de Quebec)
) ss:
Villa de Kirkland)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados Daniel Guay, Mario Girard, Pierre Hamel, Sebastien Laliberte y Richard Friesen

a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el documento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 10 de julio de 2002.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Notarial

Elizabeth Jacinto

146 305

Comisionado para Juramentos

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Cristy L Craig, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 3 de febrero de 2004
7. por: John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A189377
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible

Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de febrero de 2004, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ADMINISTRACION DE RELACIONES
EXTERIORES

2024 FEB 12 12:32

Julio Escobar
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2024 FEB 12 12:02

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

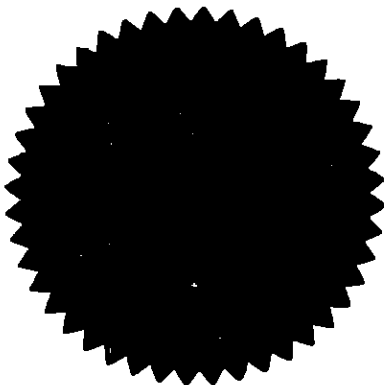
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF FEBRUARY 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A189377
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



134

I, MARGARET M. DOUGHERTY, hereby swear that the attached photocopy of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. MC051, entitled "ALKYNE-ARYL
PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS", is a true, correct, and complete copy of the original
document for which I have custodial responsibility.

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 15th day of December 2003.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

Foreign Case No.: MC051

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2008

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. 136

Filing Date _____

For value received, we, Daniel Guay; Mario Girard; Pierre Hamel; Sebastien Laliberte; Richard Friesen

residing at: 67 Roger Maillet, Notre Dame De, Ile-Perrot, Quebec, Canada J7V 7P2; 279 Soupras Ile Bizard, Province of Quebec, H9C2E1; 1770 Vienne, Vimont-Laval, Quebec Canada H7M 2H1; 12 34e Avenue Apt 8, Ile Perrot, Quebec, Canada J7V 6T2; 49 Hazelnut Street, Kirkland, Quebec, Canada, H9H 4R8

respectively, hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO., a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to
ALKYNE-ARYL PHOSPHODIESTERASE-4 INHIBITORS

described in an application for Letters Patent of the United States, executed by us on even date herewith, and in provisional application(s)

Serial No. 60/316,093 filed on 08/29/2001 ; Serial No. _____ filed on _____ ; Serial No. _____ filed on _____

(if applicable), and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, or to its successors, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney/agent, Shu M. Lee
 or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said Merck Frosst Canada & Co., to insert the Serial No(s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at KIRKLAND this 10 day of JULY, 2002

Daniel Guay
 Daniel Guay

Pierre Hamel
 Pierre Hamel

Richard Friesen
 Richard Friesen

Mario Girard
 Mario Girard

Sebastien Laliberte
 Sebastien Laliberte

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. 136
Filing Date

Signed at _____ this _____ day of _____, _____.

Province of QUEBEC
Ville of KIRKLAND

Personally appeared before me the above-named Daniel Guay Pierre Hamel Sebastien Laliberte Mario Girard Richard Friesen

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their
free act and deed this 10 day of JULY, 2002



Elizabeth Jacinto
Notary Public

Province of
Ville of

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their
free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 1
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

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 []

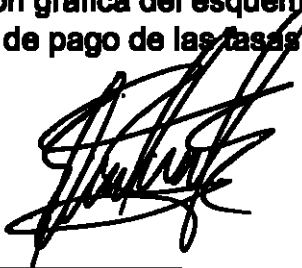
ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ 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


SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04016679 00000000 Folios: 139
Fec Fecha (MM): 2004-02-25 16:13:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 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



Folio 141

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
MERCK FROSST CANADA & CO.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-16679
	Solicitud Internacional	PCT/CA02/01324
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	484
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC, **30 MAR. 2004**


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202060