

Q.1



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

04-52629

54 TITULO

DERIVADOS DE NAFTIRIDINA SU REPARACION Y SU USO COMO INHIBIDORES
DE ISOENZIMA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/4375

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D C ,

JUNIO 4 , 2004

AF

SS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒

Patente de invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: **Waldenstrasse 35, CH-4058**
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: **Basilea, Suiza**

Lugar de Constitución: **Suiza**

Teléfono: **+41 61 324 1111** Fax: **+41 61 327 5121**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número **39.779.452T.P 68228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VERANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/12300**

Fecha: **Noviembre 4, 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/039544 A1**

Fecha: **Mayo 15, 2003**

6 TÍTULO (54): DERIVADOS DE NAPTIRIDINAT SU PREPARACIÓN Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE ISOENZIMA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/4375

8 Prioridad

(33) País de Origen

REINO UNIDO

REINO UNIDO

(32) Fecha

Noviembre 5, 2001

Abril 30, 2002

(31) Número de Solicitud

0126511.5

0209882.0

SI

☒

NO

☐

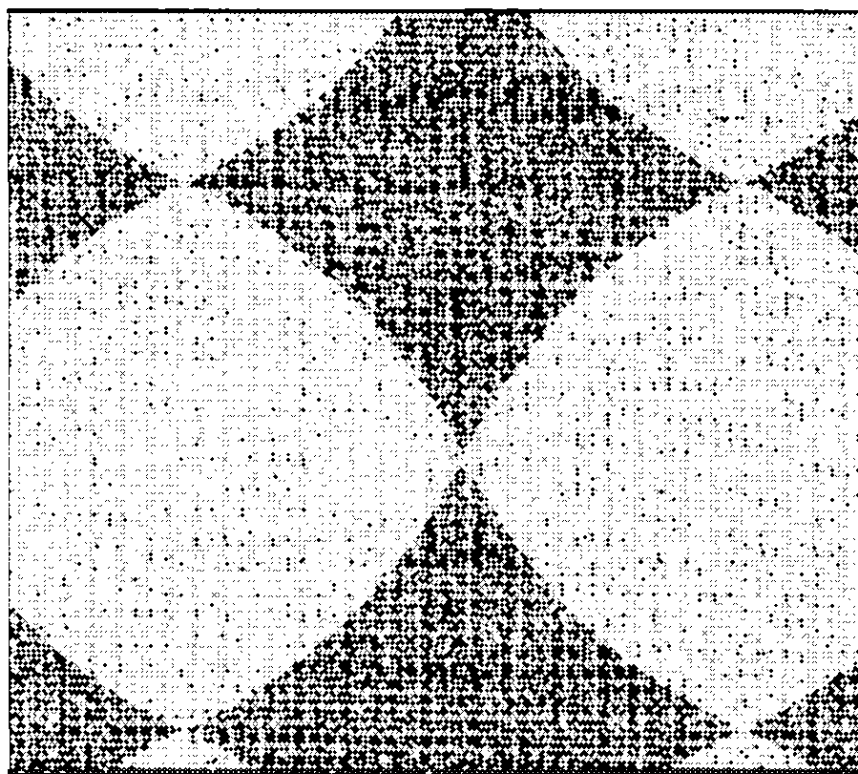
9

Comprobante de pago No. **1604 - 41 542**

Fecha **Mayo 25, 2004**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Notificación de un cambio

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicitud de concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

G.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

AL 2657RCT

2657 2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04052629 00000000
Fecha (RCO) : 2004-05-04 16:16:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NRCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NEGOS COMERCIALES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 41,542
FECHA : MAYO 25 DE 2004

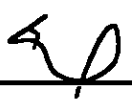
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4992974	25/05/2004	5,178,000.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

DENHOLM, Alastair

(28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown, County Cork, Irlanda);

2.)

KELLER, Thomas, Hugo

(23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 06-01, Singapur 278102, Singapur);

3.)

MCCARTHY, Clive

(co/Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza).

4.)

PRESS, Neil, John

(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido de la Gran Bretaña);

5.)

TAYLOR, Roger, John

(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido de la Gran Bretaña);

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO INHIBIDORES DE ISOENZIMA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)** ”.

Clase: A61K 31/4375


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

**NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS
PHOSPHODIESTERASE ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

A. Denholm 12.3.04
Alistair DENHOLM
domiciled at
28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown,
County Cork, Ireland

Neil John PRESS
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain

Thomas Hugo KELLER
domiciled at
23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 06-01,
Singapore 278102, Singapore

Roger John TAYLOR
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain

Oliver MCCARTHY
domiciled at
c/o Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel,
Switzerland

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

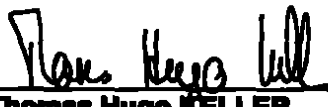
The undersigned, as inventor (s) of

**NAPHTYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS
PHOSPHODIESTERASE ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Alastair DENHOLM
domiciled at
28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown,
County Cork, Ireland

Neil John PRESS
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain


Thomas Hugo KELLER
domiciled at
23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 06-01,
Singapore 278102, Singapore

Roger John TAYLOR
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain

Clive MCCARTHY
domiciled at
Rue de la Liberation 22, 68870 Bartenheim la
Chaussee, France

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

**NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS
PHOSPHODIESTERASE ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS**

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Alastair DENHOLM
domiciled at
**28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown,
County Cork, Ireland**

Nell John PRESS
domiciliado en
**Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain**

Thomas Hugo KELLER
domiciled at
**23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 06-01,
Singapore 278102, Singapore**

Roger John TAYLOR
domiciliado en
**Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain**


Clive MCCARTHY
domiciled at
**co/ Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel,
Switzerland**

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de Inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as Inventor (s) of

**NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS
PHOSPHODIESTERASE ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS**

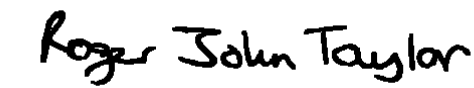
hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.

Alastair DENHOLM
domiciled at
28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown,
County Cork, Ireland



Neil John PRESS
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain

Thomas Hugo KELLER
domiciled at
23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 08-01,
Singapore 278102, Singapore



Roger John TAYLOR
domiciliado en
Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex
RH12 5AB, Great Britain

Clive MCCARTHY
domiciled at
c/o Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel,
Switzerland

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Alastair Denholm**, British citizen, with business address at Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, **Mr Thomas Hugo Keller**, citizen of Switzerland, residing in Singapore, **Mr. Clive McCarthy**, British citizen, with business address at Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, **Mr. Neil John Press**, British citizen, with business address at Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain, and **Mr. Roger Taylor**, British citizen, with business address at Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Great Britain.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, this 8th (elgth) of April 2004 (twothousandandfour).

J. Burckhardt
Notar

J. Burckhardt
Notarin

Leg.Prot.Nr.: 165 /2004

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Sutse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *J. Burckhardt*

3. In seiner Eigenschaft als *off. Notarin*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Genannten*

Bestätigt *13. April 2004*

5. in Basel (Bäle)

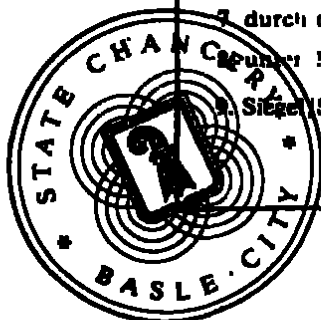
6. am

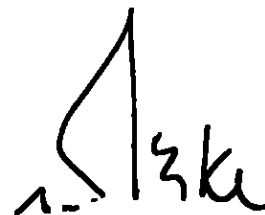
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *922/6507*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift: *Fischer*
Held Fischer



APOSTILLE**(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)****1. País: Suiza****El presente documento público****2. Ha sido firmado por: Lic. iur. J. Burckhardt****3. Actuando en calidad de: notario público****4. Lleva el sello / estampilla de: notario público****Certificado:****5. en: Basilea****6. el: 13 de abril de 2004****7. por: la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad****8. bajo el N°. 4'2221/6'501****9. Sello:****Cancillería de Estado de
Basilea-Ciudad****10. Firma:****Heidi Fischer****ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8433 Minjusticia**

MINISTERIO DE RELACIONES
ESTERNO

ANILLO MINISTRO

27517

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO PRESENTE
LAS FUENTES

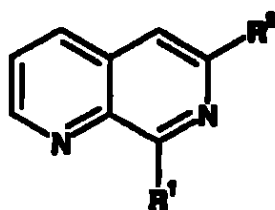
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 MAY -4 P 1: 58

[Signature]
JEFE DE LEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en forma libre o de sal, en donde R¹ es un grupo aromático monovalente que tiene hasta 10 átomos de carbono, y R² es un grupo cicloalifático que tiene hasta 8 átomos de carbono del anillo. También se describen las composiciones que los contienen, métodos para su preparación, y su uso como inhibidores de isoenzima fosfodiesterasa 4 (PDE4).



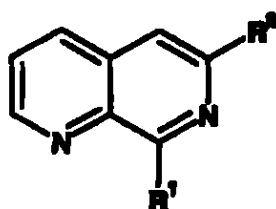
I

DERIVADOS DE NAFTIRIDINA, SU PREPARACION Y SU USO COM
INHIBIDORES DE ISOENZIMA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4)

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, a su
5 preparación y a su uso como productos farmacéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos
de la fórmula I

10



I

en forma libre o de sal, en donde:

R¹ es un grupo aromático monovalente, que tiene hasta 10
15 átomos de carbono, y

R² es un grupo cicloalifático, que tiene hasta 8 átomos de
carbono del anillo.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la
presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta
20 o ramificada, que puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo
normal, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo
terciario, pentilo recto o ramificado, hexilo recto o ramificado, heptilo
recto o ramificado, u octilo recto o ramificado. De preferencia,
alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de
25 carbono.

"Alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi normal, isopropoxi, butoxi normal, isobutoxi, butoxi secundario, butoxil terciario, pentoxi recto o ramificado, hexiloxi recto o ramificado, heptiloxi recto o ramificado, u octiloxi recto o ramificado. De preferencia alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono es alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono.

"Tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, que puede ser, por ejemplo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo normal, tioisopropilo, tiobutilo normal, tioisobutilo, tiobutilo secundario, tiobutilo terciario, tiopentilo recto o ramificado, tiohexilo recto o ramificado, tioheptilo recto o ramificado, o tio-octilo recto o ramificado. De preferencia, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono es tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia uno, dos o tres átomos de halógeno.

"Haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió anteriormente en la presente, sustituido por uno o más átomos de halógeno, de preferencia uno, dos o tres átomos de

halógeno.

"Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono del anillo, por ejemplo un grupo monocíclico tal como un ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más, normalmente uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo bicíclico tal como bicicloheptilo o biciclo-octilo. De preferencia "cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono" es ciclopropilo, 10 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo.

"Acilo", como se utiliza en la presente, denota alquilcarbonilo, por ejemplo alquilcarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde alquilo de 1 a 8 átomos de carbono puede ser uno de los grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono anteriormente mencionados en la 15 presente, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; cicloalquilcarbonilo, por ejemplo cicloalquilcarbonilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde el cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo; 20 heterociclicarbonilo de 5 ó 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como furilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, o piridilcarbonilo; arilcarbonilo, por ejemplo arilcarbonilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal 25 como benzolio; o aralquilcarbonilo, por ejemplo arilo de 6 a 10

átomos de carbono-alquilcarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilcarbonilo o feniletilcarbonilo.

5 "Alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió anteriormente en la presente, enlazado por un átomo de oxígeno del mismo al grupo carbonilo.

10 "Haloalcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota haloalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se definió anteriormente en la presente, enlazado por un átomo de oxígeno del mismo a un grupo carbonilo.

15 "Hidroxi-alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono" y "alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utilizan en la presente, denotan alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, en el que el grupo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono está sustituido por hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono adicional, respectivamente.

20 "Carboxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se definió anteriormente en la presente, sustituido por carboxilo.

"Halógeno" o "halo", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo, o yodo; de preferencia es flúor, cloro o bromo.

25 R^1 puede ser, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más substituyentes de retiro de electrones, de preferencia seleccionado a partir de clano, halógeno, carboxilo, aminocarbonilo,

haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono o haloalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia uno o dos substituyentes, y/o sustituido opcionalmente por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R¹ puede ser un grupo aromático heterocíclico que tiene hasta 10 átomos del anillo, y de 1 a 4 átomos heterogéneos del anillo, de preferencia seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, por ejemplo, un grupo heterociclilo, tal como furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tlazolilo, piridilo, pririmidilo, pirdazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, o bencimidazolilo, cuyo grupo heterociclilo puede estar insustituido o sustituido, por ejemplo por cuando menos un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, o alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos R¹ preferidos incluyen: (a) fenilo sustituido por ciano, halógeno (en particular flúor o cloro), carboxilo o haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y opcionalmente por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, (b) fenilo sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y (c) un grupo heterocíclico aromático, que tiene 5 ó 6 átomos del anillo y uno o dos átomos heterogéneos del anillo.

R² puede ser, por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptilo, o

ciclo-octilo, opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, haloalcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)aminocarbonilo, hidroxilo, acilo, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, ciano, carboxilo, o alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono. De preferencia, R^2 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aminocarbonilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R^1 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxilo, o aminocarbonilo, y opcionalmente por alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o R^1 es fenilo, sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, o tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R^2 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aminocarbonilo.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R¹ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxilo, o aminocarbonilo *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y opcionalmente por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono *orto* para el anillo de naftiridina indicado, o R¹ es fenilo sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y

R² es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir de carboxilo y alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, y haloalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene de 3 a 8 átomos del anillo de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 4 pueden ser átomos heterogéneos ; y

R² es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en carboxilo, y carboxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos adicionales de la fórmula I, en forma libre o de sal, incluyen aquéllos en donde:

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres substituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono y haloalcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos del anillo, de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 2 pueden ser átomos heterogéneos; y

R² es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un substituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en carboxilo, y carboxialcoxido de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos representados por la fórmula I son capaces de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I incluyen aquéllas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, o ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, y ácido butírico, hidroxiaácidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, o

ácido málico, ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxiacidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanesulfónico o ácido bencenesulfónico.

Estas sales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula I, mediante los procedimientos formadores de sal conocidos.

Los compuestos de la fórmula I, que contienen grupos ácidos, por ejemplo, grupos carboxilo, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllas bien conocidas en la materia; las sales adecuadas incluyen sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco, o aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas, o piridina. Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula I mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, pueden existir en formas estereoisoméricas de acuerdo con la orientación de las fracciones unidas al anillo cicloalifático. La invención abarca tanto estos estereoisómeros individuales, es decir, isómeros *cis* y *trans*, como mezclas de los mismos. En donde R¹ o R² contienen un

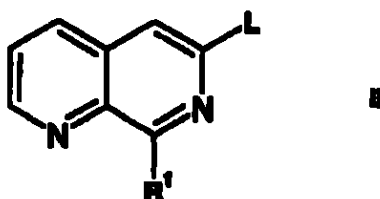
átomo de carbón asimétrico, los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal existen en formas isométricas individuales ópticamente activas o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diaestereoméricas. La invención abarca tanto los isómeros R y S ópticamente activos individuales, como mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diaestereoméricas de los mismos.

Los compuestos especialmente preferidos específicos de la fórmula I son aquéllos descritos posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, el cual comprende:

(I) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

15



opcionalmente en forma protegida, en donde R¹ es como se definió anteriormente en la presente, y L es un átomo o grupo saliente, por ejemplo, halógeno, o un grupo sulfonyloxi alifático o aromático, tal como trifluorometilsulfonyloxi, con un compuesto de la fórmula III:

25

X-R²**III**

opcionalmente en forma protegida, en donde R² es como se definió anteriormente en la presente, y X es un átomo o grupo saliente que es reactivo con L en la fórmula II para formar un enlace directo entre R² y el anillo de naftiridina indicado, seguido por desprotección si se requiere;

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R² es cicloalquilo sustituido por un grupo alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, para convertir el grupo alcoxycarbonilo en un grupo carboxilo;

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R² es un grupo cicloalifático sustituido por carboxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, hidrolizar un compuesto de la fórmula I en donde R² es un grupo cicloalifático sustituido por alcoxycarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono; o

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ es fenilo sustituido por -SO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxidar un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ es fenilo sustituido por tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono; y

(ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

En donde L en la fórmula II es un grupo sulfonilo aromático, X puede ser, por ejemplo, un grupo YM- en donde Y es halógeno, tal como yodo, y M es un metal tal como zinc o magnesio.

La variante del proceso (A) se puede efectuar utilizando

procedimientos conocidos para la reacción de átomos o grupos salientes o de manera análoga, por ejemplo, como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. En donde X en la fórmula III es YM-, el compuesto YMR^2 se puede formar *in situ* mediante la reacción del metal M y el haluro YR^2 ; en donde M es zinc, esta reacción *in situ* es efectuada de manera conveniente en la presencia de dibromoetano y un haluro de trialquilsililo, de preferencia en un solvente, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano (THF), siendo las temperaturas de reacción convenientes de 25°C a 50°C. La reacción del compuesto de la fórmula II con YMR^2 se puede efectuar en la presencia de un catalizador de metal de transición, en particular un catalizador complejo de paladio-cetona, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y un haluro de amonio cuaternario tal como yoduro de tetrabutilamonio, de manera conveniente en un solvente, por ejemplo, una mezcla de un éter tal como tetrahidrofurano y N-metilpirrolidona (NMP), siendo las temperaturas de reacción convenientes de 25°C a 50°C. En donde se desee minimizar la posibilidad de reacción de otros grupos funcionales diferentes de aquéllos que participan en la reacción deseada, estos grupos funcionales se pueden proteger mediante grupos protectores convencionales.

La variante del proceso (B) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos para la conversión de grupos alcóxicarbonilo a grupos carboxilo, por ejemplo, hidrólisis con un hidróxido metal alcalino acuoso, o de manera análoga, tal como se

describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

La variante del proceso (C) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos en la materia para la hidrólisis de ésteres a ácidos carboxílicos, por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético, o de manera análoga, tal como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

La variante del proceso (D) se puede efectuar utilizando procedimientos conocidos en la materia para la oxidación de grupos sulfanilo a grupos sulfinilo, por ejemplo, utilizando ozono o peróxido de hidrógeno, o de manera análoga, tal como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar como se describe en la Publicación Internacional Número WO98/18796, o de manera análoga, por ejemplo como se describe posteriormente en la presente, en los Ejemplos. Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, *in situ*, como se describe anteriormente en la presente y posteriormente en la presente (en los Ejemplos).

En donde se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores se pueden escoger de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., Segunda Edición, 1991, cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos

protectores por hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre se pueden convertir en la forma de sal, y viceversa, de una manera convencional. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contengan un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se pueden purificar en una manera convencional. Los isómeros, tales como enantiómeros, se pueden obtener de manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal son útiles como productos farmacéuticos. De acuerdo con lo anterior, la invención también proporciona un compuesto de la fórmula I en forma libre o de sal para utilizarse como un producto farmacéutico. Los compuestos de la fórmula I en forma libre o de sal, referidos posteriormente en la presente de manera alternativa como "AGENTES DE LA INVENCION", exhiben una actividad inhibidora de la isoenzima fosfodiesterasa de nucleótido cíclica (PDE), selectiva para la isoenzima tipo 4. LOS AGENTES DE LA INVENCION poseen propiedades anti-inflamatorias, anti-hiperreactividad de las vías respiratorias, y broncodilatadoras. Además poseen actividades inmunosupresoras e inhibidoras de la secreción de TNF. Las

actividades farmacológicas se pueden demostrar en los métodos de prueba, por ejemplo, como sigue:

Ensayo de la Inhibición de Isoenzima PDE4

5 Clonación: Las construcciones de ADNc de PDE4 flanqueadas por GATEWAY que contienen las regiones codificantes de las tres isoenzimas, la PDE4A humana, la PDE4B humana, y la PDE4D humana, son generadas mediante reacción en cadena de la polimerasa y transpuestas hacia el vector de lanzamiento pDONOR-
10 201 de GATEWAY. En adición, se introduce una marca de 6-histidina mediante reacción en cadena de la polimerasa sobre el extremo terminal de carboxilo de cada una de las construcciones para facilitar la purificación de la proteína. En seguida de la verificación de la secuencia, las construcciones PDE4 se transponen en el vector de
15 expresión p-DEST-8 de GATEWAY. Se seleccionan los recombinantes positivos y se transponen en la cepa DH10Bac de *E. coli* y el bácmido producido se transfecta en las células SF21 utilizando Bac a Bac (Invitrogen Life Technologies). Se seleccionan las transfecciones positivas y se utilizan para generar suministros
20 virales de alta titulación para utilizarse en la expresión de la proteína.

 Expresión de PDE4: Se cultivan células Sf21 hasta una densidad de 2×10^6 células/mililitro y se infectan con PDE4A, PDE4B, o PDE4D3 humanas, que contienen baculovirus hasta una
25 multiplicidad de infección (m.o.i) durante 1 a 72 horas. Las células

infectadas se cosechan mediante centrifugación a 1,400 g durante 4 minutos a 4°C y los gránulos celulares se congelan a -80°C. Las células de insecto Sf21 (*Sodoptera Frugiperda* 21) se mantienen de manera rutinaria a una densidad entre 3×10^5 y 3×10^6 células/mililitro en un Medio Libre de Suero SF00 (Invitrogen Life Technologies). Las células Sf21 (1×10^9) se resuspenden en 100 mililitros de Regulador de Lisis frío (4°C) (Na_2HPO_4 50 mM, NaCl 200 mM, Imidazol 10 mM). Las células se incuban sobre hielo durante 30 minutos, luego se centrifugan a 15,000 g durante 20 minutos a 4°C.

10 **Purificación de PDE4:** Las proteínas PDE4 marcadas con 6-histidina se aíslan a partir de lisados celulares crudos mediante una estrategia de purificación con Ni-NTA de modo intermitente (QIAGEN). La resina N-NTA primero se pre-enjuaga para remover el conservador de etanol y se equilibra con Regulador de Lisis. Se

15 agrega el lisado celular, (10 mililitros de resina en pasta acuosa de Ni-NTA al 50 por ciento por 50 mililitros de lisado), y se rota suavemente en una mezcladora a 4°C durante 1 a 2 horas. Luego la muestra se centrifuga a 1,000 g durante 5 minutos a 4°C utilizando un centrífugo de banco Denley. El sobrenadante se remueve y luego

20 la resina se lava tres veces con 50 mililitros de Regulador de Lavado helado (Na_2HPO_4 50 mN, NaCl 300 mM, e Imidazol 20 mM) seguido por centrifugación a 1,000 g durante 5 minutos a 4°C. La proteína marcada con 6His se eluye de la resina con 5 mililitros de Regulador de Elución 3 veces (NaH_2PO_4 50 mM, NaCl 300 mM, imidazol 250

25 mM) y se recolecta mediante centrifugación a 1,000 g durante 5

minutos a 4°C. Luego los sobrenadantes se agrupan antes del intercambio de regulador y de la concentración utilizando un Concentrador VivaScience de 20 mililitros 5K 0.2 M. Se separan alícuotas de las muestras y se almacenan a -20°C.

5 **Electroforesis SDS-PAGE:** Se analizan las muestras de PDE4 purificadas mediante SDS-PAGE utilizando minigeles (Novex) de un gradiente del 8 al 16 por ciento, y las muestras se desnaturalizan a 100°C en un regulador de muestreo reductor (Tris-HCl 82 mM, pH de 6.8, glicerol al 10 por ciento, SDS al 3 por ciento, -mercaptoetanol, azul de bromofenol al 0.02 por ciento) durante 3 minutos antes de la 10 carga. También se cargan los estándares de MW previamente teñidos con Novex-SeeBlue. Los geles se corren a 25 mA constantes. Los geles se tiñen con Reactivo de Tendido Azul Coomassie G-250 Coloidal GelCode (Pierce) de acuerdo con el 15 procedimiento del fabricante.

Análisis de Tinción Western: Las muestras se analizan sobre geles de un gradiente del 8 al 16 por ciento Novex como se describe anteriormente. Luego el gel se mancha con humedad sobre una membrana Millipore Immobilon-P PVDF utilizando el método de 20 transferencia de tanque con Tris-HCl 25 mM, pH de 8.8, Glicina 192 mM, regulador de transferencia de metanol al 15 por ciento a 80 mA durante 16 horas. Se lleva a cabo el inmunosondeo en regulador TTBS (Tris-HCl 20 mM, pH de 7.6, NaCl al 0.9 por ciento (peso/volumen), Triton X-100 al 0.05 por ciento (volumen/volumen), 25 caseína al 0.5 por ciento (peso/volumen) con un anticuerpo

monoclonal anti-6-his (QIAGEN) a una dilución de 1:1000. Se utiliza un conjugado de fosfatasa alcalina anti-IgG de ratón como el anticuerpo secundario (Sigma A9919) a una dilución de 1:10000 y se visualizan las proteínas con sustrato de BCIP/NBT preparado a partir de tabletas (Sigma) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayo de PDE4: El ensayo se basa en la tecnología del Ensayo de Proximidad de Cintilación de Amersham Pharmacia Biotech (SPA). La enzima se diluye con regulador de dilución de enzimas (Tris-HCl 10mM, pH de 7.5, conteniendo EDTA 1 mM) con objeto de obtener entre el 10 y el 30 por ciento de hidrólisis del sustrato total durante el ensayo. La reacción enzimática se empieza por la adición de 10 microlitros de enzima diluida a 80 microlitros de sustrato (0.1 Ci [3H]-cAMP, cAMP 1 M) y 10 microlitros de solución inhibidora en una placa de microtitulación de 96 cavidades. Después de 30 a 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 50 microlitros de perlas de PDE SPA (20 miligramos/mililitro). Después de 30 minutos la placa se centrifuga (3000 g, 10 minutos) y se cuenta (Packard TopCount).

Se preparan soluciones de suministro de inhibidor en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento (DMSO), y se diluyen con sulfóxido de dimetilo/agua para alcanzar 10 concentraciones para cubrir el rango de inhibición del 0 al 100 por ciento. La concentración de sulfóxido de dimetilo se mantiene constante al 1 por ciento (volumen/volumen) a través de todo el ensayo.

La concentración en la que ocurre la inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de inhibición-concentración de una manera convencional. Dentro del grupo de la isoenzima PDE4, los AGENTES DE LA INVENCION en general exhiben selectividad para la inhibición de la isoenzima PDE4D en relación con las PDE4A, PDE4B y PDE4C. Los compuestos de los Ejemplos 1, 3, 10, 12, 14, y 15 tienen valores IC_{50} de 38, 9, 25, 21, 57, y 9 nM, respectivamente, para la inhibición de PDE4D en el ensayo anterior.

10 Teniendo en consideración su inhibición de enlace de PDE4, los AGENTES DE LA INVENCION son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por PDE4, en particular condiciones inflamatorias. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

15 De acuerdo con lo anterior, los AGENTES DE LA INVENCION son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, dando como resultado, por ejemplo, la reducción del daño al tejido, de la hiperreactividad bronquial, remodelación o progreso de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a que la presente invención se aplica, incluyen asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma ligero, asma moderado, asma severo, asma bronquítico, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional, y
20 asma inducido en seguida de infección por bacterias o virus.

También se debe entender que el tratamiento de asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiban síntomas de jadeo y sean diagnosticados o diagnosticables como "bebés jadeantes", una categoría de paciente establecida de gran preocupación médica y ahora identificados con frecuencia como asmáticos incipientes o de fase temprana. (Para mayor conveniencia, esta condición asmática particular es referida como "síndrome de bebé jadeante").

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma se hará evidente por la reducción de frecuencia o severidad del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque asmático agudo o broncoconstrictor, mejora en la función pulmonar, o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además se puede evidenciar por el requerimiento reducido de otra terapia sintomática, es decir, terapia para, o pretendida con el fin de, restringir o suspender el ataque sintomático cuando se presente, por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo, corticoesteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser aparente en particular en sujetos propensos al "ahogamiento matutino". El "ahogamiento matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 y las 6 am, es decir, en un tiempo por lo regular sustancialmente distante de cualquier terapia para asma sintomática previamente administrada.

Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías

respiratorias y condiciones a las que la presente invención se aplica incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda/de adultos (ARDS), enfermedad obstructiva crónica pulmonar, de las vías respiratorias o del pulmón (COPD, COAD ó COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La invención también se aplica al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, alérgica, catarral, difterial, crónica, o fúngica. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias adicionales a las que la presente invención se aplica incluyen pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, de manera frecuente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos), de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, silicosis, siderosis, silicosis, tabacosis, y bisinosis.

Teniendo en consideración su actividad anti-inflamatoria, su influencia sobre la hiperreactividad de las vías respiratorias, y su perfil en relación con la inhibición de la isoenzima PDE, en particular como inhibidores selectivos del tipo 4, los AGENTES DE LA INVENCION son útiles para el tratamiento, en particular el tratamiento profiláctico, de las enfermedades obstructivas o

inflamatorias de las vías respiratorias. Por consiguiente, mediante la administración continua y regular durante periodos de tiempo prolongados, los AGENTES DE LA INVENCION son útiles para proporcionar una protección anticipada contra la recurrencia del
5 ataque broncoconstrictor u otro ataque sintomático consecuente a la enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, o para el control, aminoración o reversión del estado basal de dicha enfermedad.

Teniendo en consideración su actividad broncodilatadora, los
10 AGENTES DE LA INVENCION son útiles como broncodilatadores, por ejemplo, para el tratamiento de bronco-constricción crónica o aguda, por ejemplo, para el tratamiento sintomático de enfermedades obstructivas o de las vías respiratorias.

Teniendo en consideración su actividad como inhibidores
15 selectivos de la liberación de TNF , los AGENTES DE LA INVENCION también son útiles para la reducción o la inhibición de la liberación de TNF , por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades o condiciones en donde esté implicada la liberación de TNF , o juegue un papel mediador, por ejemplo en enfermedades o
20 condiciones que tengan una etiología que involucre o comprenda la liberación de TNF mórbida, por ejemplo indeseable, excesiva o no regulada, en particular para el tratamiento de caquexia o choque por endotoxina, y en el tratamiento de SIDA [ver Sharief y colaboradores, Mediators of Inflammation, 1 323-338 (1992)], el
25 tratamiento de caquexia asociada con la liberación mórbida de TNF

o con niveles de TNF- mórbidos en suero sanguíneo de cualquier origen, incluyendo caquexia a consecuencia de, por ejemplo, infección bacteriana, viral o parásitica, o a la privación o deterioro de la función humoral u otra función orgánica, por ejemplo, renal, el
5 tratamiento de caquexia por malaria y vérmica, caquexia resultante de disfunción de las glándulas pituitaria, tiroides, o timo, así como caquexia urémica, y, en particular, el tratamiento de caquexia relacionada con SIDA, es decir, caquexia a consecuencia de, o asociada con, la infección por VIH.

10 El método de la invención también se aplica al tratamiento de choque séptico, por ejemplo, condiciones de choque resultante de infección bacteriana. En este aspecto, se debe observar que la presente invención proporciona un método para el tratamiento de choque séptico como tal, así como de condiciones consecuentes a, o
15 sintomáticas del choque séptico, por ejemplo ARDS.

Los AGENTES DE LA INVENCION además son aplicables para el tratamiento de enfermedades consecuentes a la infección por VIH, por ejemplo SIDA, por ejemplo para aminorar o controlar el avance de la enfermedad.

20 Teniendo en consideración su perfil en relación con la inhibición de las isoenzimas PDE y/o con la inhibición de la liberación de TNF , así como su actividad inmunosupresora, los AGENTES DE LA INVENCION también son útiles como agentes inmunosupresores, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades
25 autoinmunes, en particular para el tratamiento de enfermedades

autoinmunes en las que se impliquen procesos inflamatorios, o que tengan un componente o etiología inflamatoria, o como agentes anti-inflamatorios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en particular para el tratamiento de enfermedades inflamatorias en las que se implique o tengan un componente o etiología autoinmune o aetiológico. Los Ejemplos de dichas enfermedades a las que se aplica la presente invención incluyen desórdenes hematológicos autoinmunes (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia de glóbulos rojos puros, y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, escleroderma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, prurito idiopático, enfermedad inflamatoria autoinmune del intestino (por ejemplo colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endócrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis de pulmón intersticial, artritis psoriática, y glomerulonefritis (con o sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo), así como enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas de la piel, tales como psoriasis, dermatitis atópica, penfigo, y en particular, dermatitis por contacto, por ejemplo, dermatitis alérgica por contacto.

Los AGENTES DE LA INVENCION en particular son útiles para

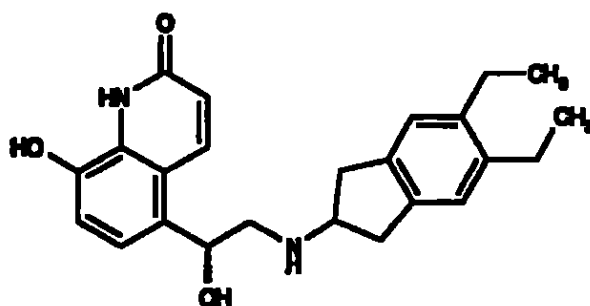
el tratamiento de artritis y otras enfermedades reumáticas o inflamatorias, en especial para el tratamiento de artritis reumatoide.

Como inmunosupresores, los AGENTES DE LA INVENCION además son útiles en la prevención de rechazo de injerto, por ejemplo, para el mantenimiento de trasplantes de órganos halogénicos o similares, por ejemplo, en relación con el trasplante de riñón, hígado, pulmón, corazón, corazón-pulmón, intestino, médula ósea, piel, o córnea.

Teniendo en consideración su perfil en relación con la inhibición de las Isoenzimas PDE, en particular su perfil como inhibidores selectivos del tipo 4, los AGENTES DE LA INVENCION también son útiles para el tratamiento de enfermedades que involucren agotamiento de calcio en el tejido, en particular enfermedades degenerativas de huesos y articulaciones que involucren agotamiento de calcio, en especial osteoporosis. En este aspecto además son útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica, urticaria, y alergias gastrointestinales; como vasodilatadores, por ejemplo, para el tratamiento de angina, hipertensión, lesión por isquemia/reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, y demencia por múltiples infartos; y para el tratamiento de otras condiciones en donde se indique la inhibición de PDE 4, por ejemplo, depresión, condiciones y enfermedades caracterizadas por deterioro de la función cognoscitiva, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y embolia.

Los AGENTES DE LA INVENCION también son útiles como agentes co-terapéuticos en combinación con otras sustancias de fármaco, tales como sustancias de fármaco anti-inflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, o inmunosupresoras, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, por ejemplo enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias, enfermedades autoinmunes, o rechazo de injerto, tales como aquellos mencionados anteriormente en la presente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de estos fármacos, o como medios para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de los fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con la otra sustancia de fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar de manera separada, antes, de manera simultánea con, o después de la otra sustancia de fármaco. Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides, tales como budesonida, beclametasona, fluticasona, ciclesonida, o mometasona, antagonistas de LTB₄ tales como aquéllos descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5451700, y antagonistas de LTD₄, tales como montelukast y zafirlukast, agonistas del receptor de dopamina, tales como cabergolina, bromocriptina, ropinirol, y 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]-sulfonil]etil]-amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (siendo el clorhidrato Viozan -AstraZeneca). Estos fármacos broncodilatadores incluyen

agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, y bromuro de tiotropio, y agonistas del adrenoceptor beta-2, tales como salbutamol, terbutalina, salmeterol, y, en especial, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I de la Publicidad Internacional del TCP Número WO 00/75114, cuyo documento se incorpora a la presente como referencia, de preferencia los compuestos de los Ejemplos de la misma, en especial un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las sustancias de fármaco antihistamínicas coterapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina, y clorhidrato de fexofenadina. Las sustancias de fármaco inmunosupresoras coterapéuticas incluyen, por ejemplo sustancias de fármaco de ciclopéptido, ciclopeptólido, o macrólido, por ejemplo los fármacos pertenecientes a la clase de ciclosporina, por ejemplo, ciclosporinas A ó G, las sustancias de fármaco de tacrolimo (también conocido

como FK 506), ascomicina y rapamicina y sus diferentes congéneres y derivados conocidos.

Se pueden utilizar combinaciones de los AGENTES DE LA INVENCION y esteroides, agonistas beta-2, o agonistas de LTD4, por ejemplo, en el tratamiento de COPD o, en particular, de asma. Se pueden utilizar combinaciones de los AGENTES DE LA INVENCION y agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, inhibidores de PDE4, agonistas del receptor de dopamina, o antagonistas de LTB4, por ejemplo, en el tratamiento de asma o, en particular, de COPD. Se pueden utilizar combinaciones de los AGENTES DE LA INVENCION y sustancias de fármaco inmunosupresoras en el tratamiento de cualquier enfermedad o condición que requiera tratamiento inmunosupresor como se describe anteriormente en la presente.

Otras combinaciones coterapéuticas útiles de los AGENTES DE LA INVENCION incluyen combinaciones con inhibidores de PDE4 tales como aquellos dados a conocer en la Publicación Internacional WO 00/66123, por ejemplo, revizina, cl-lostamida, amipizina, siguazodán, carbazerán, bemoradán, motapizina y, en particular, milrinona, enoximona, y pimopendán, en especial para el tratamiento de las condiciones caracterizadas por obstrucción aguda o crónica de los vasos y/o bronquios, y/o inflamación aguda o crónica, por ejemplo, bronquitis obstructiva aguda, asma bronquial, o COPD.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por PDE4, el cual comprende administrar a un sujeto, en

particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la
5 fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente en la presente, para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por PDE4.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también
10 proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias, el cual comprende administrar a un sujeto, en particular a un sujeto humano, que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente en la presente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente en la presente, para utilizarse en la preparación de un
20 medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

Los AGENTES DE LA INVENCION se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, de manera oral, por ejemplo en
25 la forma de una tableta o cápsula; de manera parental, por ejemplo,

de manera intravenosa; de manera tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de psoriasis; de manera intranasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis; o por inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. Estos compuestos se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas, cápsulas y formulaciones de liberación controlada, tales como formulaciones de disolución encapsuladas o de matriz, formulaciones de sistema osmótico, o formulaciones de resina de cambio de iones. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosoles u otras formulaciones atomizables, o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a ó HFA227 o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más cosolventes conocidos en la

materia tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa.

5 Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I con un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro de desempeño del producto
10 debido a la humedad.

Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, que
15 puede ser un tensoactivo.

La invención también incluye (A) un compuesto de la fórmula I, como se describe anteriormente en la presente, en forma libre, o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable, el cual comprende dicho
20 compuesto en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende dicho compuesto en forma inhalable, en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación, el cual contiene un compuesto en forma inhalable.

25 Las dosificaciones empleadas en la práctica de la invención,

por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0.5 a 200 miligramos, mientras que las dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0.1 a 10 miligramos.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos. La 6-amino-8-bromo-1,7-naftiridina utilizada en los Ejemplos se prepara como se describe en la Publicación Internacional Número WO98/18796.

Ejemplo 1: Etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-Il]-ciclohexanecarboxílico.

6-amino-8-(3-cianofenil)-1,7-naftiridina

A una mezcla de tetrahidrofurano (THF) (80 mililitros) y carbonato de sodio 2 N (34 mililitros, acuoso) se agrega 6-amino-8-bromo-1,7-naftiridina (4.007 gramos), trifenilfosfina (0.37 gramos) y ácido 3-cianofenilborónico (3.23 gramos). La mezcla se desgasifica bajo argón tres veces y luego se agrega bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (0.4 gramos), y la mezcla se desgasifica bajo argón tres veces más. La mezcla se calienta a 80°C bajo argón durante 16 horas, luego se enfría y se filtra. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con hidróxido de sodio 2 N y luego con salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, la

capa orgánica se evapora y se suspende en éter. El precipitado sólido así obtenido es el compuesto del título, el cual se filtra. P.f. 182-184°C. HRMS [M+H]⁺ encontrado = 247.1.

5 **6-trifluorometansulfonil-8-(3-cianofenil)-1,7-naftiridina – Compuesto A**

 A una solución de 6-amino-8-(3-cianofenil)-1,7-naftiridina (4.058 gramos) en dimetilformamida (DMF) (22 mililitros) bajo argón a 0°C, se agrega ácido trifluorometansulfónico (11 mililitros). La
10 mezcla se agita a 0°C durante 10 minutos y luego se agrega lentamente nitrato de sodio (2.26 gramos). Luego se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se diluye con acetato de etilo y se lava con agua, NaOH 2 M, y otra vez agua. La capa orgánica se
15 seca sobre sulfato de sodio, luego se concreta al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna, eluyendo con tolueno:acetona, 10:0.5, para dar el compuesto del título. P.f. 102-104°C. MS(m/e) = 380.1

20 **Etiléster del ácido 4-yodo-ciclohexancarboxílico– Compuesto B**

 A una solución fría (0°C) agitada de etiléster del ácido 4-hidroxi-ciclohexancarboxílico (1.0 gramos, 5.80 milimoles) en CH₂Cl₂/CCl₄, 1:2 (52 mililitros), se agregan trifenilfosfina (1.82 gramos, 6.96 milimoles), imidazol (473 miligramos, 6.96 milimoles) y yodo
25 (1.79 gramos, 7.08 milimoles). Se permite calentarse a la reacción a

temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se apaga mediante la adición de trisulfato de sodio saturado (aproximadamente 50 mililitros) y se agita hasta que la solución se haga transparente. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (30 mililitros 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con tiosulfato de sodio (30 mililitros), salmuera (30 mililitros), se secan con MgSO_4 anhidro, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener un sólido oleoso. La purificación mediante cromatografía por evaporación seca, con sílice Kieselgel de grado 15-40, eluyendo con acetato de etilo/isohexano al 3 por ciento, produce el compuesto del título como un aceite incoloro transparente.

Etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico

Se carga un matraz con polvo de zinc activado (742 miligramos, 11.13 milimoles), tetrahidrofurano (1.80 mililitros), y 1,2-dibromoetano (25 microlitros, 0.284 milimoles). La suspensión se calienta a reflujo durante 3 minutos y luego se permite enfriarse antes de agregar cloruro de trimetilsililo (29 microlitros, 0.227 milimoles). La mezcla se agita durante 15 minutos, luego se agrega el Compuesto B (1.60 gramos, 5.67 milimoles), y la mezcla se agita a 35°C durante 1.5 horas. Se carga un segundo matraz con Pd (dibencilidenacetona)₂ (101 miligramos, 0.176 milimoles), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (98 miligramos, 0.176 milimoles), N-

metilpirrolidinona (NMP) (3 mililitros):tetrahidrofurano (1 mililitro), yoduro de tetrabutilamonio (2.79 gramos, 7.56 milimoles), y el Compuesto A (956 miligramos, 2.52 milimoles) y el contenido se agrega al primer matraz a 35°C. La reacción se agita durante 2 horas, luego se apaga mediante la adición de agua (15 mililitros), y se agita durante diez minutos. Luego se agrega acetato de etilo (40 mililitros) y se agita durante 5 minutos. Se separan las capas, y la capa orgánica se lava con ácido cítrico al 5 por ciento (25 mililitros), agua (25 mililitros 2 veces), y salmuera (40 mililitros), se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora para dar un aceite viscoso castaño. La purificación es mediante cromatografía por evaporación seca utilizando sílice Kieselgel de grado 15-40, eluyendo con acetato de etilo/isohexano al 30 por ciento, para dar el compuesto del título como una goma anaranjada. MH⁺ 386.0.

15

Ejemplo 2:Ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]-naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Una solución de hidróxido de litio (6.5 miligramos, 0.155 milimoles) en agua (160 microlitros), se agrega a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-cianohexancarboxílico (60 miligramos, 0.155 milimoles) en NMP (0.16 mililitros). Al terminar, la reacción se diluye con agua y se lava con acetato de etilo (5 mililitros). La capa acuosa se acidifica con ácido cítrico al 5 por ciento y el producto se extrae en acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre salmuera (10 mililitros) y MgSO₄

25

anhidro, se filtra y se evapora. La purificación mediante cromatografía por evaporación utilizando sílice Kieselgel de grado 40-63, y eluyendo con CH₃OH al 1.5 por ciento:CH₃COOH al 0.5 por ciento:diclorometano, produce el compuesto del título. MH⁺ 357.0.
5 P.f. 179.8-180.3°C.

Ejemplo 3:Sal potásica del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Se disuelve ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7] naftiridin-6-il]-
10 ciclohexancarboxílico (24 miligramos, 0.067 milimoles) en metanol (aproximadamente 2 mililitros) y se agrega K₂CO₃ anhidro (4.6 miligramos, 0.035 milimoles). La suspensión se ultrasonica durante 15 minutos, o hasta que se disuelva el K₂CO₃. La evaporación del metanol y la trituración subsecuente de la sal resultante con tanto
15 acetato de etilo como dietiléter, seguida por secado, da el compuesto del título. MH⁺ 357.0 (ácido progenitor). P.f. >250°C.

Ejemplo 4:Ácido 4-[8-(3-carbamoyl-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

20 Se agrega hidróxido de sodio (4 M, 0.5 mililitros) a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico (65 miligramos, 0.168 milimoles) en NMP/CH₃OH/H₂O (0.50 mililitros, 8:1:1) y la solución se deja agitándose durante la noche. La solución se acidifica con ácido
25 cítrico acuoso al 5 por ciento y se extrae en acetato de etilo (10

mililitros 3 veces). La capa orgánica se seca sobre salmuera, MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida para obtener una goma amarilla. La purificación es mediante HPLC de preparación guiada por espectrometría de masas (columna: Xterra ms c8 5 micras 19 x 50 milímetros) para dar el compuesto del título. MH^+ APCI 376.0.

Ejemplo 5: Ácido 3-[6-(4-carboxi-ciclohexil)-[1,7]naftiridin-8-il]-benzoico.

10 Este se prepara de manera análoga al Ejemplo 4, con purificación mediante HPLC de preparación guiada por espectrometría de masas (columna: Xterra c8 5 micras 19 x 50 milímetros) para dar el compuesto del título. MH^+ APCI 377.1.

15 **Ejemplo 6: Etiléster del ácido de 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.**

Este se prepara de manera análoga al Ejemplo 1, a partir del 8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido trifluorometansulfónico como el material de partida. MH^+ APCI 20 409.0.

Ejemplo 7: Ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Este se prepara, de manera análoga al Ejemplo 2, a partir del producto del Ejemplo 6, siendo el producto purificado mediante HPLC 25

guiada por espectrometría de masas (columna: Xterra ms c8 5 micras 19 x 50 milímetros) para dar el compuesto del título como una goma amarilla. MH^+ 381.1.

5 **Ejemplo 8: Sal sódica del ácido de 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.**

Este se prepara de manera análoga al Ejemplo 3, a partir del producto de Ejemplo 7, utilizando Na_2CO_3 anhidro. MH^+ 381.1 (ácido progenitor visto).

10

Ejemplos 9 a 19

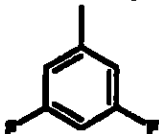
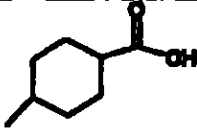
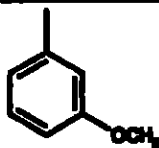
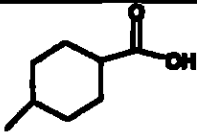
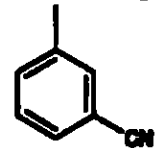
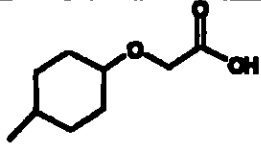
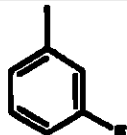
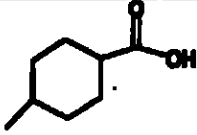
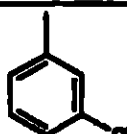
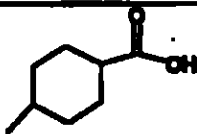
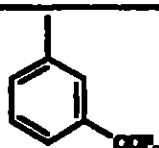
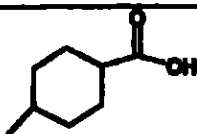
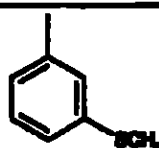
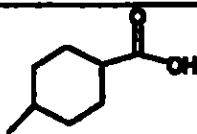
Mediante procedimientos análogos a los Ejemplos apropiados anteriores, y utilizando materiales de partida apropiados, los compuestos de la fórmula I se obtienen como se identifican en la

15 Tabla 1, junto con los datos de caracterización de la espectrometría de masas (MS:APCI MH^+). Los compuestos se obtienen en forma libre, excepto para el Ejemplo 11 que se aísla como sal potásica.

20

25

Tabla 1

Ex. No	R ¹	R ²	MS
9			368.6
10			362.9
11			388.184
12			350.6
13			367.0
14			417.65
15			379.05

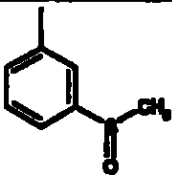
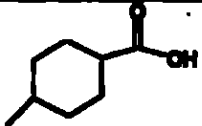
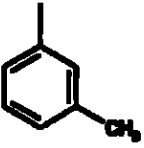
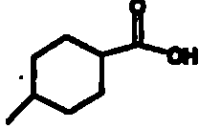
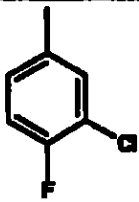
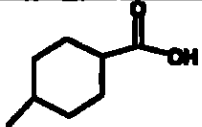
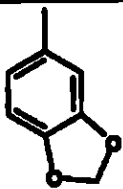
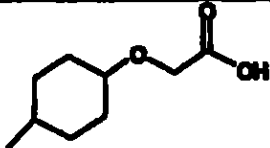
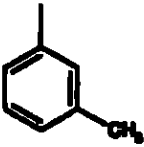
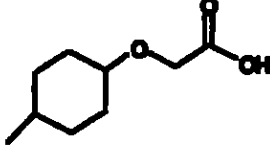
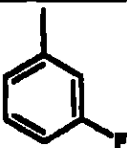
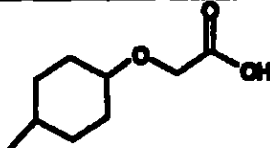
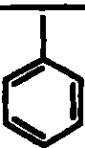
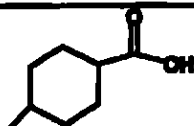
5

10

15

20

25

16			395.87
17			347.06
18			386.8
19			407.16
20			377.12
21			381.16
22			333.71

Ejemplo 10: Ácido 4-[8-(3-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Se agrega hidróxido de potasio (2 M, 0.9 mililitros) a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico (230 miligramos, 0.6 milimoles), en tetrahidrofurano/etanol (6 mililitros:2 mililitros) y se calienta a 80°C durante 3 horas. Luego la solución se diluye con acetato de etilo (120 mililitros) y se extrae con agua. La capa acuosa se lleva hasta un pH de 4 con HCl 1 M para dar un precipitado blanco, que se extrae en diclorometano (DCM). La capa de diclorometano se lava con agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para producir el producto deseado. P.f. 209-212°C. MS(AP⁺) 362.9.

Etiléster del ácido 4-[8-(3-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al compuesto de etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico a partir del 8-(3-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido trifluorometansulfónico. La purificación es mediante cromatografía seguida por trituración con éter para producir un sólido blanco. MS (AP⁺) 391.0.

8-(3-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido tri-fluorometansulfónico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al Compuesto A. MS (TOF ES+) 384.97.

5

Ejemplo 11: {4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexiloxi}-acetato de potasio.

Se agrega carbonato de potasio (10.1 miligramos, 0.074 milimoles) en agua (1 mililitro) a una solución de ácido {4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclo-hexiloxi}-acético (59 miligramos, 0.15 milimoles) en metanol (6 mililitros). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtra y se concentra. El producto se liofiliza a partir de agua (3 veces) luego se seca a 40°C al vacío durante 18 horas. La recristalización a partir de CH₂Cl₂/éter da el producto. P.f. 148-150°C (descomposición) MS (ES⁺) [M+H]⁺ 388.1635.

10

15

Ácido {4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexiloxi}-acético.

Se agrega ácido trifluoroacético (TFA) (2 mililitros) a una solución de terbutiléster del ácido {4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexiloxi}-acético (182 miligramos, 0.41 milimoles) en CH₂Cl₂ (2 mililitros) a 0°C. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentra, y se azeotropa con tolueno (3 veces). La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 7 por ciento en CH₂Cl₂ da el producto. MS

20

25

(ES⁺)[M+H]⁺ 388.04.

Terbutiléster del ácido {4-[8-(3-clano-fenil)-[1,7]naftiri-din-6-il]-ciclohexiloxi}-acético.

- 5 Se agrega 1,2-dibromoetano (12 microlitros) a una pasta de polvo de zinc (589 miligramos, 9.0 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.9 mililitros). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 minutos, luego se le permite enfriarse a temperatura ambiente. Se agrega cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (15 microlitros) y la mezcla
- 10 se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega terbutiléster del ácido (4-yodo-ciclohexiloxi)-acético (cis:trans = aproximadamente 1:1) (680 miligramos, 2.0 milimoles) en tetrahidrofurano (1 mililitro) con una jeringa, y la mezcla se calienta a 40°C durante 2 horas. Se agrega una solución de Bu₄NI, es decir,
- 15 yoduro de tetrabutilamonio (1.1 gramos, 3.0 milimoles), Pd(dba)₂, es decir, dibencilidenacetona de paladio (40 miligramos, 0.07 milimoles), ddf, es decir, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (39 miligramos, 0.07 milimoles), y el Compuesto A (372 miligramos, 1.0 milimoles) en tetrahidrofurano (2 mililitros)/NMP (2 mililitros), y la
- 20 mezcla se calienta a 40°C durante 18 horas, y luego se le permite enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se filtra sobre Celite. El filtrado se lava con NH₄Cl acuoso saturado (1 vez), ácido cítrico acuoso al 10 por ciento (1 vez), agua (1 vez), y salmuera (1 vez), se seca (MgSO₄), se filtra
- 25 y se concentra. La purificación mediante cromatografía sobre gel de

silíce, eluyendo con acetato de etilo al 30 por ciento en isohexano, da el producto *trans*. MS (ES⁺)[M+H]⁺ 444.10.

Terbutiléster del ácido (4-yodo-ciclohexiloxi)-acético.

5 Se agregan trifenilfosfina (1.18 gramos, 4.49 milimoles), imidazol (0.31 gramos, 4.49 milimoles), y yodo (1.14 gramos, 4.49 milimoles) a una solución de terbutiléster del ácido (4-hidroxi-ciclohexiloxi)-acético (cis:trans = aproximadamente 1:1) (0.86 gramos, 3.74 milimoles) en una mezcla de CH₂Cl₂ (10 mililitros)/CCl₄ 10 (20 mililitros) a 0°C. Se remueve el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrega Na₂S₂O₃ acuoso saturado (10 mililitros) y la mezcla se agita durante 15 minutos. Las capas se separan, y la capa acuosa se vuelve a extraer con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos 15 orgánicos combinados se lavan con salmuera (1 vez), se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 por ciento en isohexano, da el producto.

20 **Ejemplo 12: Ácido 4-[8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.**

 Se agrega hidróxido de litio (1M (acuoso), 24.3 mililitros, 24.3 milimoles) a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexan-carboxílico (4.60 gramos, 12.14 25 milimoles), en tetrahidrofurano/metanol (40 mililitros:20 mililitros), y

se agitan a temperatura ambiente durante la noche. Se remueven los solventes orgánicos por evaporación, luego el residuo acuoso se diluye con agua y se basifica a un pH de 9 con KOH 1M. Luego se lava la capa acuosa con acetato de etilo (3 veces). La capa acuosa se acidifica hasta un pH de 4 con HCl 1M, para dar un precipitado blanco, el cual se extrae en acetato de etilo. Luego la capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra para producir el producto deseado como una espuma amarilla. La tritución adicional con HCl 1M produce el producto como un polvo amarillo pálido (2.153 gramos). MS (AP⁺) 350.6.

Etiléster del ácido 4-[8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Este compuesto se prepara en una manera análoga al compuesto de etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexanarboxílico a partir del 8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido trifluorometansulfónico. La purificación es mediante cromatografía seguida por tritución con éter para producir un sólido blanco. MS (AP⁺) 378.98.

8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido tri-fluorometansulfónico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al Compuesto A. MS (TOF ES⁺) 372.87.

Ejemplo 14: Ácido 4-[8-(3-trifluorometoxifenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Se agrega hidróxido de potasio (2M (acuoso), 2.5 mililitros) a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-trifluorometoxifenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico (250 miligramos, 0.56 milimoles) en etanol (10 mililitros) y se agita a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con c.HCl hasta un pH de 3. La mezcla se agita durante 2 horas, luego se filtra y la torta del filtro se lava con agua para producir el producto como un polvo blanco (218 miligramos). MS (AP⁺) 417.65.

Etiléster del ácido 4-[8-(3-fluorometoxifenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al compuesto de etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico a partir del 8-(3-trifluorometoxifenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido trifluorometansulfónico. La purificación es mediante cromatografía seguida por trituración con éter para producir un sólido blanco. MS (AP⁺) 445.

8-(3-fluorofenil)-[1,7]naftiridin-6-il-éster del ácido tri-fluorometansulfónico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al Compuesto A. MS (TOF ES⁺) 438.3.

Ejemplo 15: Ácido 4-[8-(3-metilsulfanil-fenil)-[1,7]nafti-ridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Se agrega hidróxido de litio (168 miligramos, 1.76 milimoles) en agua (1.7 mililitros) a una solución de etiléster del ácido 4-[8-(3-metilsulfanil-fenil)-[1,7]nafti-ridin-6-il]-ciclohexancarboxílico (650 miligramos, 1.6 milimoles) en tetrahidrofurano (3.2 mililitros) bajo argón. Se agrega metanol para mantener la solución (4 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se evapora a sequedad, luego se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidifica hasta un pH de 2, luego se extrae en acetato de etilo y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación da una goma verde, la cual se vuelve a evaporar a partir de metanol y luego diclorometano/dietileter para dar una espuma amarilla/verde. La espuma se tritura con 3:1 de hexano:dietileter, 2:1 de hexano:dietileter, mezclas de acetato de etilo/hexano/éter, y finalmente 5:1 de dietiléter:etanol, para producir un sólido blanco. Luego, éste se recrystaliza a partir de etanol para producir el compuesto del título. P.f. 177.6-178.2°C, MS (AP⁺) 379.05.

Etiléster del ácido 4-[8-(3-metilsulfanil-fenil)-[1,7]nafti-ridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Este compuesto se prepara de manera análoga al etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico a partir de los materiales de partida análogos. MS (AP⁺) 407.2.

Ejemplo 16: Ácido 4-[8-(3-metansulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

Una solución de ácido 4-[8-(3-metansulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico (30 miligramos, 0.079 milimoles) en tetrahidrofurano (1.4 mililitros) se enfría en un baño de sal/hielo y se agrega ozono (14.5 miligramos, 0.024 milimoles) en agua (0.5 mililitros). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y después de 30 minutos adicionales, se agrega más ozono (14.5 miligramos). La mezcla se diluye con acetato de etilo/agua, y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y luego se secan sobre sulfato de magnesio. La filtración seguida por evaporación produce una espuma que consiste en el compuesto del título y ácido 4-[8-(3-metansulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico. MS (AP⁺) 395.87.

Ejemplos 9, 13, 17, 18, y 22.

Los compuestos de estos Ejemplos se hacen mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 10, y se pueden aislar ya sea como el ácido libre, o bien como una sal, por ejemplo la sal potásica.

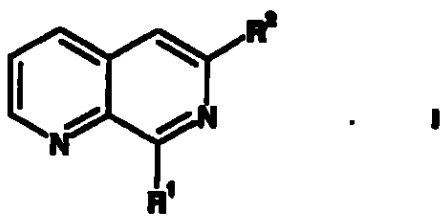
Ejemplos 19, 20, y 21.

Los compuestos de estos Ejemplos se hacen mediante un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, y se pueden aislar ya sea como el ácido libre, o bien como una sal, por ejemplo la sal potásica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

5



10 en forma libre o de sal, en donde:

R¹ es un grupo aromático monovalente que tiene hasta 10 átomos de carbono, y

R² es un grupo cicloalifático que tiene hasta 8 átomos de carbono del anillo.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxi, o aminocarbonilo, y opcionalmente por alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, o R¹ es fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil, o tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

R² es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, o aminocarbonilo.

25

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

5 R^1 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de ciano, halógeno, carboxi, o aminocarbonilo *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y opcionalmente por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *orto* para el anillo de naftiridina indicado, o R^1 es fenilo sustituido por alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono *meta* para el anillo de naftiridina indicado, y

10 R^2 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir de carboxi y alcoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

15 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, y haloalcoxi de 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene de 3
20 a 8 átomos del anillo, de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 4 pueden ser átomos heterogéneos; y

25 R^2 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en carboxi y carboxialcoxi de 1 a 8 átomos de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -SO-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo fusionado con un anillo heterocíclico que tiene 5 ó 6 átomos del anillo, de los cuales hasta 4 pueden ser átomos de carbono, y hasta 2 pueden ser átomos heterogéneos; y

R² es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituido por cuando menos un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en carboxi y carboxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es etiléster del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, sal potásica del ácido 4-[8-(3-ciano-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(3-carbamoil-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 3-[6-(4-carboxi-ciclohexil)-[1,7]naftiridin-6-il]-benzoico, etiléster del ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico, ó sal sódica del ácido 4-[8-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-[1,7]naftiridin-6-il]-ciclohexancarboxílico.

7. Un compuesto de acuerdo con un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son como se enlistan en la siguiente tabla:

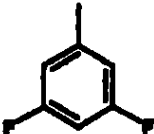
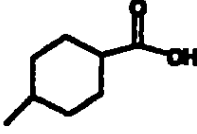
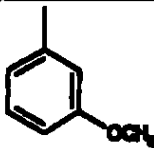
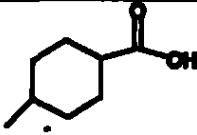
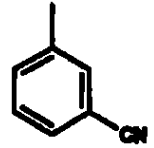
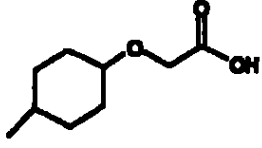
5

10

15

20

25

R ₂	R ¹	R ²
9		
10		
11		

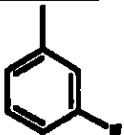
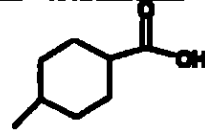
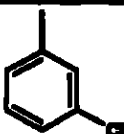
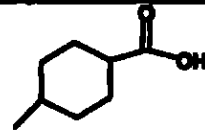
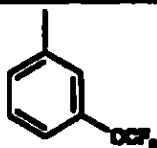
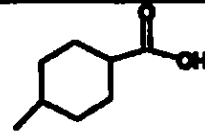
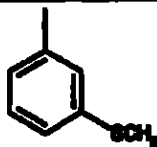
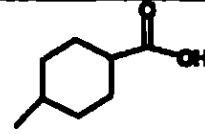
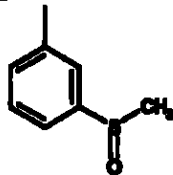
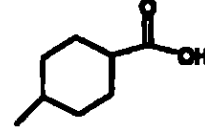
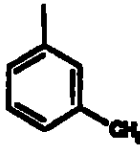
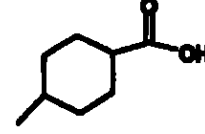
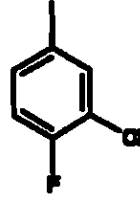
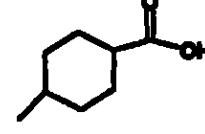
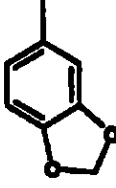
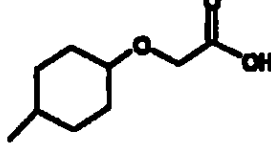
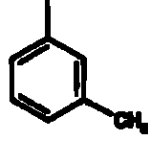
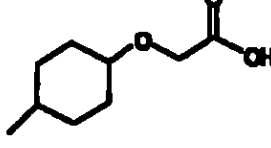
5

10

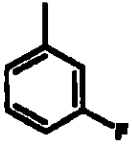
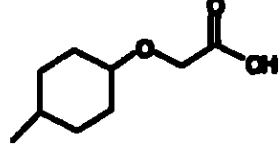
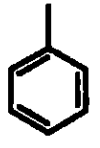
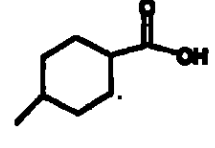
15

20

25

12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

5

21		
22		

10

15

20

25

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para utilizarse como un producto farmacéutico.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones mediadas por PDE4.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la reducción o inhibición de la liberación de TNF- .

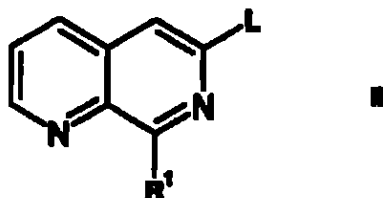
12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para

el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

14. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en forma libre o de sal, el cual comprende:

- 5 (i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



- 10 opcionalmente en forma protegida, en donde R^1 es como se define anteriormente en la presente y L es un átomo o grupo saliente, con un compuesto de la fórmula III:



15

opcionalmente en forma protegida, en donde R^2 es como se definió anteriormente en la presente, y X es un átomo o grupo saliente que es reactivo con L en la fórmula II para formar un enlace directo entre R^2 y el anillo de naftiridina indicado, seguido por desprotección si se requiere, o

20

(B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R^2 es cicloalquilo sustituido por un grupo alcóxicarbonilo de 1 a 8 átomos de carbono, para convertir el grupo alcóxicarbonilo en un grupo carboxi, y

25

- (ii) recuperar el producto en forma libre o de sal.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32223A/HO 49**Box No. I TITLE OF INVENTION**
ORGANIC COMPOUNDS**Box No. II APPLICANT**☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CHThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box**Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1235 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
ATThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

DENHOLM, Alastair
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

KELLER, Thomas Hugo
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

MCCARTHY, Clive
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

PRESS, Neil John
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham, West Sussex RH12 5AB
GB

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> TAYLOR, Roger John Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ FI Finland | ☒ MZ Mozambique | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ GB United Kingdom | ☐ NO Norway | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GD Grenada | | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(1) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 05 November 2001 (05.11.01)	0128511.5	GB		
item (2) 30 April 2002 (30.04.02)	0209882.0	GB		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(10)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

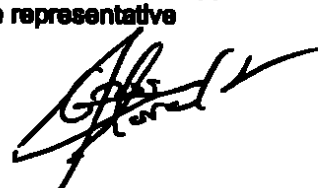
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
-----------------------	--------	------------------------------

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | | |
|--------------------------|---------------------------|---|---|
| ☐ | Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ | Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ | Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ | Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ | Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains:		
(a) the following number of sheets in paper form:		
request (including declaration sheets)	:	7
description (excluding sequence listing part)	:	25
claims	:	5
abstract	:	1
drawings	:	0
Sub-total number of sheets	:	38
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below)	:	0
Total number of sheets	:	38
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form		
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))		
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))		
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		
.....		
This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		
1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☒ original separate power of attorney	:	1
3. ☐ original general power of attorney	:	
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 38671	:	1
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), (2)	:	2
7. ☐ translation of international application into (language):	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	:	
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13 ^{ter} only (and not as part of the international application)		
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13 ^{ter}		
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		
10. ☐ other (specify):	:	
.....		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE		
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).		
In the name of the applicants The representative		
		
16.10.2002		
GROS, Florent AV 38671		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039544 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4375,
C07D 471/04, A61P 11/00, 29/00, 37/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/12300

(22) International Filing Date:
4 November 2002 (04.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0126311.5 5 November 2001 (05.11.2001) GB
0209882.0 30 April 2002 (30.04.2002) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1235 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DENHOLM, Al-
mair [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wim-
blehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB).
KELLER, Thomas, Hugo [CH/GB]; Novartis Horsham
Research Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sus-
sex RH12 5AB (GB). MCCARTHY, Clive [GB/GB]; No-
vartis Horsham Research Centre, Wimbleshurst Road, Hor-
sham, West Sussex RH12 5AB (GB). PRESS, Neil, John

[GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimb-
hurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB). TAY-
LOR, Roger, John [GB/GB]; Novartis Horsham Research
Centre, Wimbleshurst Road, Horsham, West Sussex RH12
5AB (GB).

(74) Agent: GROSS, Florent; Novartis AG, Corporate Intel-
lectual Property, Patent and Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(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,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, EG, KZ, MD, RU, 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).

Published:

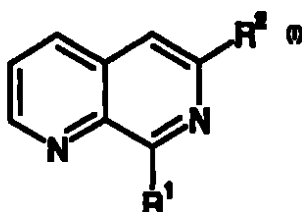
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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.



WO 03/039544 A1

(54) Title: NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE ISOEN-
ZYME 4 (PDE4) INHIBITORS



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), in free or salt form, where
R¹ is a monovalent aromatic group having up to 10 carbon atoms, and R² is a cycloaliphatic
group having up to 8 ring carbon atoms. Compositions containing them, methods for their
preparation and their use as phosphodiesterase isoenzymes 4 (PDE4) inhibitors are also de-
scribed.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-32223A/HO 49	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 12300	International filing date (day/month/year) 04/11/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/11/2001
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE
ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



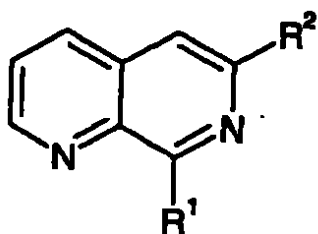
because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The invention relates to compounds of formula I



in free or salt form, where R¹ is a monovalent aromatic group having up to 10 carbon atoms, and R² is a cycloaliphatic group having up to 8 ring carbon atoms. Compositions containing them, methods for their preparation and their use as phosphodiesterase isoenzyme 4 (PDE4) inhibitors are also described.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4375 C07D471/04 A61P11/00 A61P29/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN 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 98 18796 A (CIBA GEIGY AG ;HERSPERGER RENE (CH)) 7 May 1998 (1998-05-07) claims 2,8	1-14
X	HERSPERGER R. ET AL.: "Pd-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of 6,8-Disubstituted 1,7-Naphtyridines: A Novel Class of Potent and Selective Phosphodiesterase Type 4D Inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 43, 2000, pages 675-682, XP002234191 see scheme 1 and SAR on pages 676-678	1-14

☐ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

11 March 2003

Date of mailing of the International search report

03/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12300

78

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9818796	A	07-05-1998	AU 724471 B2	21-09-2000
			AU 6908498 A	22-05-1998
			BR 9713280 A	03-11-1999
			CN 1234800 A	10-11-1999
			CZ 9901466 A3	11-08-1999
			WO 9818796 A1	07-05-1998
			EP 0934320 A1	11-08-1999
			HU 9904204 A2	28-05-2000
			JP 2001502717 T	27-02-2001
			KR 2000052832 A	25-08-2000
			NO 991903 A	21-04-1999
			NZ 335363 A	24-11-2000
			PL 332738 A1	11-10-1999
			SK 55799 A3	08-10-1999
			TR 9900920 T2	21-06-1999
			TW 399052 B	21-07-2000
			US 6136821 A	24-10-2000
			ZA 9709593 A	28-04-1998

79

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32223A/HO 49	
International application No. PCT/EP 02/12300	International filing date (day/month/year) 4 November 2002 (04.11.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 5 November 2001 (05.11.01)	
Title of invention NAPHTYRIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS PHOSPODIESTERASE ISOENZYME 4 (PDE4) INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) DENHOLM, Alastair Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> KELLER, Thomas Hugo Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> MCCARTHY, Clive Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> PRESS, Neil John Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> TAYLOR, Roger John Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB GB	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: GB	State <i>(that is, country)</i> of residence: GB
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of International preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/EP 02/12300

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



10.04.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

Applicant's or agent's file reference 4-32223AHO 49		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)
International application No. PCT/EP 02/12300	International filing date (day/month/year) 04.11.2002	Priority date (day/month/year) 05.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/4375		
Applicant NOVARTIS AG 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 4 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 807 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 11.04.2003	Date of completion of this report 30.01.2004
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2399-7076 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 02/12300**

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

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 02/2300**

**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	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 18796

D2: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000, vol. 43, pages 675-682

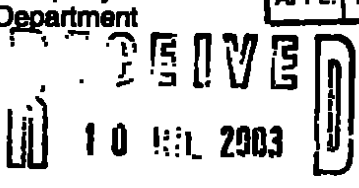
2 Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds are novel over D1 and D2 due to the definition of R2 which is restricted to cycloaliphatic groups having up to 8 ring carbon atoms.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1 and D2 which represent the closest prior art both disclose 1,7-naphthyridines which are phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitors and which are structurally extremely close from the present compounds (see D1, claim 2 and D2, scheme 1) differing only in the substituent at position 6 of the 1,7-naphthyridine ring (R2). In addition said R2 definition appears to be merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select without the exercise of inventive skill. The Applicant should especially consider the SAR in D2, pages 676-678 which clearly teaches that a great diversity of substituent is allowed at position 6 (large groups such as phenyl, pyridyl, furanyl, tolyl etc. being preferred) without loss of activity. Therefore, the present compounds are obvious solutions to the problem of providing further PDE IV inhibitors. The technical problem underlying the present invention should be regarded as the provision of PDE IV inhibitors having an unexpected effect over D1 and D2. Such an unexpected effect has not been demonstrated yet. Accordingly, the requirements of Article 33(3) PCT are not met.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: GROS, Florent NOVARTIS AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basel SUISSE		Corporate Intellectual Property		PCT		
		7. Juli 2003				
		APPL.	M/D	F/L	PS	Copy: WRITTEN OPINION
		(PCT Rule 66)				
Applicant's or agent's file reference 4-32223A/HO 49		Date of mailing (day/month/year) 03.07.2003				
International application No. PCT/EP02/12300		International filing date (day/month/year) 04.11.2002		Priority date (day/month/year) 05.11.2001		
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31A375						
Applicant NOVARTIS AG et al.						

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion 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
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 05.03.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Bérillon, L. Formalities officer (incl. extension of time limits) Ambroa, J.R. Telephone No. +49 89 2369-8012	
--	--	---

I. Basis of the opinion

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 opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

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 opinion 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 opinion.)

6. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION

International application No. **PCT/EP02/12300**

V. Reasoned statement under Rule 65.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14 (Y)
Inventive step (IS)	Claims	1-14 (N)
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14 (Y)

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V**1 Prior art**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 18796

D2: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 2000, vol. 43, pages 675-682

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds are novel over D1 and D2 due to the definition of R2 which is restricted to cycloaliphatic groups having up to 8 ring carbon atoms.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

D1 and D2 which represent the closest prior art both disclose 1,7-naphthyridines which are phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitors and which are structurally extremely close from the present compounds (see D1, claim 2 and D2, scheme 1) differing only in the substituent at position 6 of the 1,7-naphthyridine ring (R2). In addition said R2 definition appears to be merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select without the exercise of inventive skill. The Applicant should especially consider the SAR in D2, pages 676-678 which clearly teaches that a great diversity of substituent is allowed at position 6 (large groups such as phenyl, pyridyl, furanyl, tolyl etc. being preferred) without loss of activity. Therefore, the present compounds are obvious solutions to the problem of providing further PDE IV inhibitors. The technical problem underlying the present invention should be regarded as the provision of PDE IV inhibitors having an unexpected effect over D1 and D2. In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not.

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

March 12, 2004

Your Ref:

Our Ref:
ER

Case: 4-32223A/HO 49
International Application No. PCT/EP 02/12300

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

DENHOLM, Alastair
new address: 28 Maple Court, Mount Oval, Rochestown, County Cork, Ireland

KELLER, Thomas Hugo
new address: 23 Jalan Merah Saga, The Merasaga 06-01, Singapore 278102, Singapore

MCCARTHY, Clive
new address: co/ Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GRUBB, Philip GA 36671



Craig McLean
Patent Specialist

92
Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Patents and Trademarks
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
United Kingdom

Tel +44 (01403) 323709
Fax +44 (01403) 323623
Email: craig.mclean@pharma.novartis.com

Fax with confirmation by post

Attention **European Patent Office,
D-80298 München,
Germany**

Fax no. **00 49 89 2399 4465**
Number of pages **1 including this page**

Date **30 May 2003**

Concerning **International patent application PCT/EP02/12300
Novartis AG Case 4-32223A/HO 49**

Dear Sirs,

I refer to the Written Opinion issued under Rule 66 PCT dated 7 May 2003 and hereby request detailed International Preliminary Examination.

I also request that the Examiner issues a second written opinion instead of establishing an international preliminary examination report directly.

Yours faithfully

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B. Marsh'.

Bernard A Marsh
GA 36671

07.07.2003
4-32223A/HO 49
Craig McLean

VT
PCT
EP02/12300

Corporate Intellectual Property

- 5. Mai 2003

APPL. M/D F/L PS Copy:

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year) 07/05/2003

Applicant's or agent's file reference
4-32223A/HO 49

REPLY DUE
within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/ 12300

International filing date (day/month/year)

04/11/2002

Priority date (day/month/year)

05/11/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/4375

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion 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

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 05/03/2004

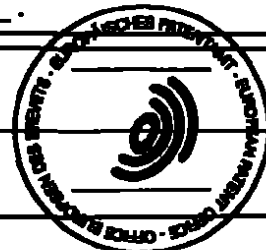
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer
Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 02/ 12300

I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability

1. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references).
2. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.



Bernard A Marsh
Head of Patents &
Trademarks

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Patents and Trademarks
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex
RH12 5AB

Tel +44 (0)1403 323595
Fax +44 (0)1403 323623
Email: bernard.marsh@pharma.novartis.com

European Patent Office,
D-80298 München,
GERMANY

By fax (2 pages) with confirmation by post

2 December 2003

Dear Sirs,

International patent application PCT/EP02/12300
Novartis AG Case 4-32223A/HO 49

I am writing in response to the Written Opinion of 3 July 2003 issued under Rule 66 PCT.

I note the Examiner has acknowledged that claims 1 to 14 meet the requirements of Article 33(2) and 33(4) PCT but not Article 33(3) PCT.

The invention as claimed in claim 1 addresses the technical problem of providing active cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzyme inhibitors selective for type 4 isoenzyme (PDE4 inhibitors) that are useful in treating inflammatory diseases, especially obstructive or inflammatory airways diseases. The applicants solved that problem by providing 8-aryl-1,7 naphthyridine derivatives of formula I. These are substituted at position 6 by a cycloaliphatic group having up to 8 ring carbon atoms.

D1 (WO 98/18796 Novartis) discloses 8-aryl-1,7 naphthyridine derivatives that are substituted at position 6 by a variety of substituents and possess PDE4 inhibitory activity. Those substituents do not include cycloaliphatic groups having up to 8 ring carbon atoms.

D2 (Herperger) is written by the inventor named in D1. It discloses 8-aryl-1,7 naphthyridine derivatives such as those disclosed in D1 but none is substituted at position 6 by a cycloaliphatic group having up to 8 ring carbon atoms. D2 acknowledges the "subtlety of the SAR around position 6" at page 677, column 1, lines 27-28 so the choice of substituent at that position can be critical.

The substituent at position 6 in the compounds of the present invention is clearly different in character from any of the 6- substituents disclosed in D1 and D2. The effect of changing the 6- substituent to that of the present compounds could not be predicted from D1 or D2.

The difference between the compounds of D1 and D2 and those of the present invention is significant as compounds of the present invention possess favourable properties including an improved side effect profile.

The therapeutic benefit of PDE4 inhibitors tested clinically to date has been restricted by dose-limiting side effects, the most common of which are nausea and emesis. I enclose copies of two articles that describe these problems: Horowski R. and Sastre-Y-Hernandez M. (1985) "Clinical effects of the neurotropic selective cAMP phosphodiesterase inhibitor rolipram in depressed patients: global evaluation of the preliminary reports" *Curr. Ther. Res.* Vol 38, 23-29 and Souness J. E. and Rao S. (1997) "Proposal for pharmacologically distinct conformers of PDE4 cyclic AMP phosphodiesterases", *Cell. Signalling* Vol 9 (3/4):227-236. These problems are also mentioned in the introduction and conclusion sections of D2. The cause of these side effects is not well understood.

The applicants were aware of the compounds that are disclosed in D1 and sought to provide compounds with improved bioavailability to enhance their usefulness in treating inflammatory diseases, especially obstructive or inflammatory airways diseases. They could not have predicted whether any of these compounds or classes of compounds would possess the dose-limiting side effects that are commonly associated with PDE4 inhibitors.

Surprisingly, pre-clinical studies suggested that compounds of the present invention have a better tolerability and larger therapeutic window than certain known PDE4 clinical candidates. This significantly enhances their usefulness in the treatment inflammatory diseases, especially obstructive or inflammatory airways diseases.

There is nothing in D1 or D2 that would lead one of ordinary skill in the art to predict that the claimed compounds would be potent PDE4 inhibitors, or that they would minimise the dose-limiting side effects that are commonly seen when PDE4 inhibitors are used to treat inflammatory diseases, especially obstructive or inflammatory airways diseases. There is simply too little known about the cause of the dose-limiting side effects commonly associated with PDE4 inhibitors to permit any prediction to be made.

Therefore I submit the invention as claimed meets the requirements of Article 33(3) PCT.

Yours faithfully



Bernard A Marsh
GA 36671

Enc: Horowski article (by post)
Souness article (by post)

Corporate Intellectual Property				
27 April 2004				
37C	PM/D	F/L	PS	Copy

PATENT COOPERATION TREATY

97

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year) 13 April 2004 (13.04.2004)
Applicant's or agent's file reference 4-32223A/HO 49
International application No. PCT/EP2002/012300

IMPORTANT NOTIFICATION
International filing date (day/month/year) 04 November 2002 (04.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

- ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MCCARTHY, Clive Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham West Sussex RH12 5AB United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

- ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☒ the residence

Name and Address MCCARTHY, Clive c/o Novartis AG Lichstrasse 35 4056 Basel Switzerland	State of Nationality GB	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Allison OSBORNE (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8472
--	---

Corporate Intellectual Property

27 April 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)
13 April 2004 (13.04.2004)

Applicant's or agent's file reference
P4-32223A/HO 49

International application No.
PCT/EP2002/012300

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
04 November 2002 (04.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

KELLER, Thomas, Hugo
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
United Kingdom

State of Nationality
CH

State of Residence
GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☒ the residence

Name and Address

KELLER, Thomas, Hugo
23 Jalan Merah Saga
The Merasaga 08-01
Singapore 278102
Singapore

State of Nationality
CH

State of Residence
SG

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.88.75

Authorized officer

Allison OSBORNE (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8472

Corporate Intellectual Property
27 April 2004
M/D F:L PS Copy

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

Date of mailing (day/month/year)
13 April 2004 (13.04.2004)

Applicant's or agent's file reference
- 4-32223A/HO 49

International application No.
PCT/EP2002/012300

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
04 November 2002 (04.11.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:
☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DENHOLM, Alastair Novartis Horsham Research Centre Wimblehurst Road Horsham West Sussex RH12 5AB United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:
☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address DENHOLM, Alastair 28 Maple Court Mount Oval Rochestown County Cork Ireland	State of Nationality GB	State of Residence IE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:
☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.86.75	Authorized officer Allison OSBORNE (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8472
--	---

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04052629 00000000 Folios 99
 Fecha (ACD): 2024-06-04 16:16:18
 Trámite : 011 FCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE JUEVES CRECIENDO

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	() ✓
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() ✓
Descripción de la invencion	()	() ✓
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() ✓
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que 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 de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Claudia M. Nova

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
SISTEMA DE REGISTRO
Fecha 28/05/2004

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398
Fecha : 18/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

País : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir: S Desistir: S
No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

	scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376			ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267			ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG.

REFERENCIA:	Radicación N°	04-052629
	Solicitud internacional	PCT/EP02/12300
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	935
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044