



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

06/13678

54 **TÍTULO** DERIVADOS DE TETRA HIDRONAF TIRIDINA

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K31/41745 // A61K31/4985
A61K31/52 // A61P25/00

71 **SOLICITANTE**

PEIZER INC

DOMICILIO

235 East 42nd Street, New York, NY 10017,
EUA

74 **APODERADO**

CARLOS P OLARTE

22 **BOGOTÁ, D. C.,**

08 de Noviembre de 2006

33

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

12-12-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: GRAHAM LUNN, JOHN PAUL MATHIAS, ROSS SINCLAIR STRANG.

Dirección: Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001267

Fecha Mayo 6, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/111036

Fecha Noviembre 24, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTIRIDINA

**Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, 519/00, A61K 31/4745,
31/4985, 31/52, A61P 25/00.**

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Mayo 12, 2004

(31) Número de Solicitud

04291222.0

9

Comprobante de pago No. 06-86,181

Fecha

Noviembre 8, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-051.757. Adjunto Copia Simple**

☒

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 del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176069- SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113678- -00000-0000
Fec: 2006-11-08 17:16:12 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTENYII
Eve: 379 FABERACIONALI
Act411 PRESENTACION Folio: 221

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 06,181
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198849	07/11/2006	3,704,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución
2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 5A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

45

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

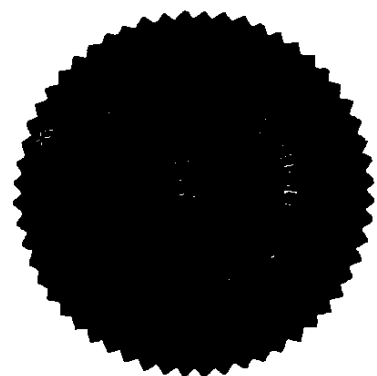
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA New York
signed the foregoing document.
2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.
3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.
4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.
5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de
4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

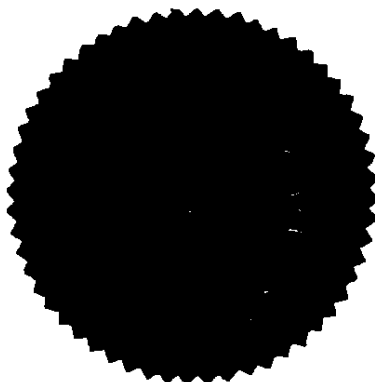
This 14th

Day Of

July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210434**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: B. Bewden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'B. Bewden', written over a horizontal line.

For the Secretary of State - Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

2

CESIÓN

A cambio de una cierta contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó PFIZER LIMITED, una sociedad constituida bajo las leyes Inglaterra, con dirección de correos en Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER LIMITED la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTIRIDINA, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER LIMITED de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmo (firmamos) el presente el día de hoy.

[Firmado]

Sandwich, Kent, Inglaterra, 4/5/2005 – Graham Lunn

[Firmado]

Sandwich, Kent, Inglaterra, 4/5/2005 – John Paul Mathias

[Firmado]

Sandwich, Kent, Inglaterra, 4/5/2005 – Ross Sinclair Strang

Presentado ante mí en el #
35 de Windsor Road, Slough
Berkshire
El día de hoy, 20 de septiembre
de 2006
[Firmado y sellado]
George Andrew Lewis
Notario Público

Apostille

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: George Andrew Lewis
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 21 de septiembre de 2006

- 6
7. por el Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H146318
9. Sello / Estampilla [Sellado] 10. Firma: Christopher Jones [Firmado]

Por el Secretario de Estado

Si este documento se ha de usar en un país que no sea parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debería presentarse a la sección consular de la misión que represente tal país. Lo único que confirma una apostilla o certificado de legalización es que la firma, sello o estampilla del documento son genuinos. No significa que el contenido del documento es correcto ni que la Oficina de Asuntos Extranjeros aprueba el contenido.

CESIÓN

A cambio de una cierta contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó PFIZER INC., una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos, con dirección en 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER INC. la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, de DERIVADOS DE TETRAHIDRONAFTIRIDINA, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER INC. de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmo (firmamos) el presente el día de hoy.

PFIZER LIMITED
[Firmado]
Sandwich, Kent, Inglaterra, 10/05/2005
David J. Wood
Director
Departamento Europeo de Patentes

Presentado ante mí en el #
35 de Windsor Road, Slough
Berkshire
El día de hoy, 20 de septiembre
de 2006
[Firmado y sellado]
George Andrew Lewis
Notario Público

9

Apostille

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: George Andrew Lewis
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|---|
| 5. en Londres | 6. el 21 de septiembre de 2006 |
| 7. por el Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros | |
| 8. No. H146319 | |
| 9. Sello / Estampilla
[Sellado] | 10. Firma: Christopher Jones
[Firmado] |

Por el Secretario de Estado

Si este documento se ha de usar en un país que no sea parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debería presentarse a la sección consular de la misión que represente tal país. Lo único que confirma una apostilla o certificado de legalización es que la firma, sello o estampilla del documento son genuinos. No significa que el contenido del documento es correcto ni que la Oficina de Asuntos Extranjeros aprueba el contenido.

10

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **TETRAHYDRONAPHTHYRIDINE DERIVATIVES** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Graham Lunn
Sandwich, Kent, England 4 / 5 / 2005 - Graham LUNN

John Paul Mathias
Sandwich, Kent, England 4 / 5 / 2005 - John Paul MATHIAS

Ross Sinclair
Sandwich, Kent, England 4 / 5 / 2005 - Ross Sinclair STRANG

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 20th day of *July* 2006
George Andrew Lewis
Notary Public



5604

11

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 21 September 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H146318**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: Christopher Jones

S



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

12

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

TETRAHYDRONAPHTHYRIDINE DERIVATIVES

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

D.J. Wood

Sandwich, Kent, England 10 / 05 / 2005 - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN-PATENTS DEPARTMENT

Presented before me at
35 Windsor Road, Slough
Berkshire
This 20th day of September 2006
George Andrew Lewis
Notary Public



5604

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **George Andrew Lewis**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **21 September 2006**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H146319**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **Christopher Jones**





For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

(19) World Intellectual Property
Organisation
International Bureau



(43) International Publication Date
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/111036 A1

(51) International Patent Classification²: C07D 471/04,
S1900, A61K 31/4745, 31/4985, 31/52, A61P 25/00

Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NU (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/001267

(74) Agent: WOOD, David, J.; Pfizer Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

(22) International Filing Date: 6 May 2005 (06.05.2005)

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04291222.0 12 May 2004 (12.05.2004) EP

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED (GB/GB);
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

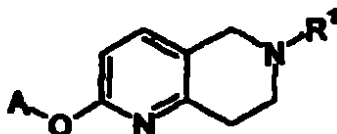
(73) Inventor/Applicants (for US only): LUNN, S. Gra-
ham [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU (GB). MATH-
IAS, John, Paul [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU
(GB). STRANG, Ross, Sinclair [GB/GB]; Pfizer Global

Published:

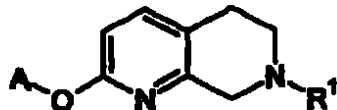
— with international search report

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

(54) Title: TETRAHYDRONAPHTHYRIDINE DERIVATIVES USEFUL AS HISTAMINE H3 RECEPTOR LIGANDS



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to tetrahydronaphthyridine
derivatives having formula (I) or (II) and to processes for the
preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions
containing and the uses of, such derivatives. Said tetrahydronaph-
thyridine derivatives are H3 ligands and are useful in numerous
diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic
and respiratory diseases, disorders and conditions.

13
15**TETRAHYDRONAPHTHYRIDINE DERIVATES USEFUL AS HISTAMINE H₃ RECEPTOR LIGANDS**

This invention relates to tetrahydronaphthyridine derivatives and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives.

5

The tetrahydronaphthyridine derivatives of the present invention are histamine H₃ receptor ligands and have a number of therapeutic applications, particularly in the treatment of allergic rhinitis.

10

Histamine H₃ receptors are found *inter alia* on presynaptic terminals of peripheral nerves, where they modulate autonomic neurotransmission and modulate a variety of end organ responses under control of the autonomic nervous system. They are also heteroreceptors, modulating the release of numerous other neurotransmitters such as dopamine, glutamate, noradrenaline, serotonin, GABA, acetylcholine, some peptides and co-transmitters.

15

Recently numerous histamine H₃ receptor ligands have been developed. An overview of the current advance in H₃ ligand research and patenting is given in *Expert Opin. Ther. Patents* (2003) 13(6). Examples of Histamine H₃ receptor ligands can be found in WO02/76925, WO00/06254, WO02/12190, WO02/12214 and WO02/06223.

20

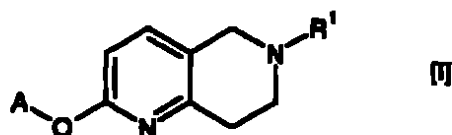
H₃ receptor ligands are believed to be suitable for the treatment of various diseases including both disorders of the central nervous system and inflammatory disorders. Examples of diseases where treatment with H₃ ligands is believed to be useful are inflammatory bowel disease, Crohn's disease, colitis ulcerosa, sleep disorders, migraines, dysidrosis, stress-induced anxiety, psychotic disorders, epilepsy, Cognition deficiency diseases such as Alzheimer's disease or mild cognitive impairment, depression, mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychotic disorders, obesity, dizziness, epilepsy, motion sickness, vertigo, female and male sexual dysfunction, respiratory diseases such as adult respiratory distress syndrome, acute respiratory distress syndrome, bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis, chronic sinusitis, allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, viral rhinitis, non-allergic rhinitis, perennial and seasonal rhinitis, nasal congestion, allergic congestion.

25

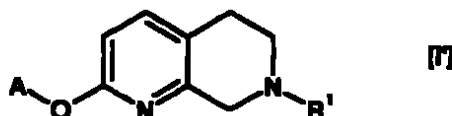
Although H₃ ligands are known there is still a need to provide new H₃ ligands that are good drug candidates. In particular, preferred compounds should bind potently to the histamine H₃ receptor whilst showing little affinity for other receptors. They should be well absorbed from the gastrointestinal tract, be metabolically stable and possess favourable pharmacokinetic properties. They should be non-toxic and demonstrate few side-effects.

30

The present invention therefore provides a compound of formula (I):

15
16

or of formula (I')



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

- 5 • R¹ is het¹, optionally substituted by one or two substituents independently selected from:

halogen

(C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by halogen

(C₁-C₄)alkoxy, optionally substituted by halogen

-CN

10

morpholino

-NR²R³

-(CH₂)ₙC(O)NR²R³

-(CH₂)ₙC(O)O-R⁴

-(CH₂)ₙ-NR²-C(O)-R⁴

15

-(CH₂)ₙ-NR²-C(O)-NR²R³

-SO₂-NR²R³

-SO₂-(C₁-C₄ alkyl)

-R⁵

-O-R⁵

20

wherein independently for each substituent:

n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3

R², R³, are independently from each other selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl or R²

and R³ taken together with the N atom to which they are attached form a 4, 5, 6 or 7 membered saturated heterocycle

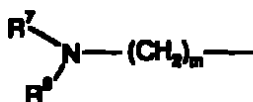
25

R⁴ and R⁵ are independently from each other selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl

R⁵ is phenyl, optionally substituted by halogen, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy

- A is:

(I) a group of formula:



30

wherein

m is an integer from 2 to 8

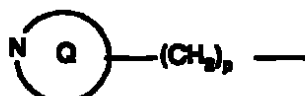
16
17

R^7 and R^8 are each independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl and hydroxy(C₁-C₆)alkyl or

R^7 and R^8 taken together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated heterocycle, wherein one C atom is optionally replaced by N, O, S, SO or SO₂ and wherein said saturated heterocycle is optionally substituted by one or two groups independently selected from (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, hydroxy, C(O)O(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl-NH₂, -C(O)NH₂, halo, amino, (C₁-C₄)alkylamino and di[(C₁-C₄)alkyl]amino

or

(II) a group of formula:



wherein

p is an integer selected from 0, 1 and 2

Q represents a 4, 5 or 6 membered saturated heterocycle

optionally substituted by hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, -(C₁-C₆)alkyl-COOH and -(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyl-COOH

wherein het^1 is selected from monocyclic or bicyclic heteroaromatic groups having 5 to 10 ring members, which contain 1, 2, 3 or 4 heteroatom(s) selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

The advantage of the compounds of the invention is that they combine an increased H₂ potency with a potential for reduced cardiovascular side effects. Assays for determining H₂ potency and cardiovascular side effects are given in the experimental section hereafter (H₂ cell based functional assay and dofetilide binding to the hERG product, respectively).

In the present description the following definitions are used, unless otherwise specified:

"halo" denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo.

"(C₁-C_x)alkyl" denotes a saturated, straight-chain or branched hydrocarbon group having from 1 to x carbon atoms and includes for example (when $x=4$) methyl, ethyl, propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *sec*-butyl and *t*-butyl and further (when $x=6$) pentyl, *i*-pentyl, *n*-pentyl and hexyl. This also applies if they carry substituents or occur as substituents of other radicals, for example in (C₁-C₄)alkoxy radicals, hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl radicals, (C₁-C₄)alkylamino radicals, di[(C₁-C₄)alkyl]amino radicals, (C₁-C₄)alkyl-COOH radicals, (C₁-C₄)alkyl-O-(C₁-C₄)alkyl-COOH radicals etc... Examples of suitable (C₁-C₄)alkoxy radicals are methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *iso*-propoxy, *n*-butoxy, *iso*-butoxy, *sec*-butoxy and *tert*-butoxy. hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals are alkyl radicals substituted by hydroxy. They can contain 1 or several hydroxy substituents, if not stated otherwise. Examples of suitable hydroxy(C₁-C₆)alkyl radicals are hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl or 2-hydroxyethyl.

17
18

In the case where the (C₁-C₄)alkyl radicals are substituted by halo, such radical can contain 1 or several halogen atoms, if not stated otherwise. Said halo is preferably a fluoro, a chloro, a bromo or a iodo, in particular fluoro or chloro. For example in a fluoro-substituted alkyl radical, a methyl group can be present as a difluoromethyl or a trifluoromethyl group.

5 "(C₃-C₇)cycloalkyl" denotes a saturated monocyclic carbocyclic group having 3 to 7 carbon atoms and includes for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

"saturated heterocycle" denotes a saturated monocyclic group having 4 to 7 ring members, which contains 1 nitrogen atom and 1 other heteroatom selected from nitrogen (N), oxygen (O) and sulfur (S). Examples of suitable saturated heterocycles are azetidyl, pyrrolidyl, piperidyl, morpholyl, piperazyl and azapenyl.

10 "het^{1a}" is defined in the present invention as a monocyclic or bicyclic heteroaromatic group having 5 to 10 ring members, which contains 1, 2, 3 or 4 heteroatom(s). The heteroatoms are selected from nitrogen (N), oxygen (O) and sulfur (S). In particular the heteroaromatic group contains either (a) 1 to 4 nitrogen atoms, (b) one oxygen atom or one sulfur atom or (c) 1 oxygen atom or 1 sulfur atom and 1 or 2 nitrogen atoms.

15 Preferably the heteroaromatic group contains either from 1 to 4 ring nitrogen atom(s) or 1 or 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom. The heteroaromatic group is preferably C-linked, which means that the group is linked to the adjacent atom by a ring carbon atom. The heteroaromatic group can be unsubstituted, monosubstituted or disubstituted, as indicated in the definition of R¹ hereabove for general formula (I) and (I') according to the present invention. Substitution is preferably on a ring carbon atom. Examples of

20 heteroaromatic groups include, but are not limited to: thiophenyl, furanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thiadiazinyl, isobenzofuranyl, benzofuranyl, chromenyl, indolizyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinoxalinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl and benzothienyl.

25 According to a preferred aspect of the invention, het¹ is selected from monocyclic heteroaromatic groups having 5 or 6 ring members, which contain 1 to 2 nitrogen atoms or 1 nitrogen atom and 1 oxygen atom and bicyclic aromatic heteroaromatic groups having 9 or 10 ring members, which contain 1 to 4 nitrogen atoms or 1 nitrogen atom and 1 oxygen atom. More preferably, het¹ is selected from monocyclic heteroaromatic groups having 5 or 6 members, which contain from 1 to 2 nitrogen atoms. het¹ is preferably C-linked.

30 In the compounds of formula (I) or (I') R⁴ and R⁵ are preferably hydrogen or methyl and R⁶ is preferably phenyl substituted by methoxy.

35 The one or two substituents on R¹ are preferably selected from
halogen,

(C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by halogen

(C₁-C₄)alkoxy, optionally substituted by halogen

40 CN

18
19

morpholino

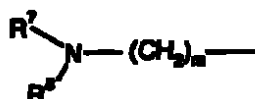
-NR²R³-C(O)NR²R³-SO₂NR²R³

5

-R⁵-O-R⁵wherein R², R³ and R⁵ are as defined above.

- 10 More preferably, R¹ is unsubstituted or substituted by (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, C(O)NR²R³ or -SO₂NR²R³, wherein R² and R³ are independently from each other selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl, preferably methyl

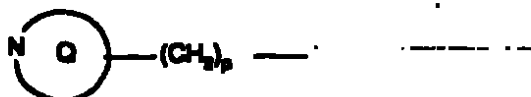
According to a preferred aspect A is a group of formula



- 15 wherein m is 2 or 3, preferably 3 and R⁷ and R⁸ taken together with the N atom to which they are attached form a 5 or 6 membered saturated heterocycle, which is unsubstituted or substituted by one or two (C₁-C₄)alkyl, preferably methyl. More preferably R⁷ and R⁸ taken together with the N-atom to which they are attached form a 6 membered saturated heterocycle, which is unsubstituted or substituted by one or two methyl.

20

According to another preferred aspect A is a group of formula:



wherein p is 0 and Q is 6 membered saturated heterocycle, optionally substituted on the nitrogen atom by (C₁-C₄)alkyl, preferably isopropyl.

25

Specific preferred compounds according to the invention are those listed in the Examples section below, and more particularly:

7-pyridazin-3-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine,

6-pyrazin-2-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,

- 30 6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,

6-pyridazin-3-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,

N-methyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]nicotinamide,

6-[2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]nicotinamide,

2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,

- 35 N,N-dimethyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]nicotinamide,

2-[3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,

19
20

- 6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
 2-[3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyrazin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
N-methyl-5-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]pyridine-2-carboxamide,
 2-[3-[(2*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
 5 2-[3-[(2*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyrazin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
 6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[3-[(2*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
N-methyl-6-[2-[3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-
 yl]nicotinamide,
 2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-6-pyrazin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
 10 *N,N*-dimethyl-5-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]pyridine-2-
 carboxamide,
N-methyl-5-[2-[3-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]pyridine-2-
 carboxamide,
N-methyl-6-[2-[3-[(2*S*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-
 15 yl]nicotinamide,
 2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-6-(6-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine,
 6-[2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]-*N*-methylnicotinamide,
 5-[2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]-*N*-methylpyridine-2-
 carboxamide and
 20 5-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]pyridine-2-carboxamide, and the
 pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) or formula (II) include the acid addition
 and base salts thereof.

25

- Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the
 acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camelyate,
 citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate,
 hibenzoate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate,
 30 maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate,
 oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate,
 stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

- Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium,
 35 arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine,
 olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

20
21

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) or formula (I') may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (I) or formula (I') with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) or formula (I') or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (I) or formula (I') to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and a stoichiometric amount of one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see *J Pharm Sci*, **64** (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) or formula (I') include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) or formula (I') as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I) or formula (I').

As indicated, so-called 'pro-drugs' of the compounds of formula (I) or formula (I') are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) or formula (I') which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) or formula (I') having the desired activity, for example, by hydrolytic

2X
22

cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

5

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) or formula (I') with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

10

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

- (I) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of formula (I) or formula (I') is replaced by (C₁-C₆)alkyl;
- 15 (II) where the compound of formula (I) or formula (I') contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) or formula (I') is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and
- (III) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the
- 20 case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (I) or formula (I') is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references. Moreover, certain compounds of

25 formula (I) or formula (I') may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I) or formula (I').

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I) or formula (I'), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include:

- 30 (i) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ → -CH₂OH);
- (ii) where the compound of formula (I) or formula (I') contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR → -OH);
- (iii) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR^aR^b → -NHR^a or -NHR^b);
- 35 (iv) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR^a → -NH₂);
- (v) where the compound of formula (I) or formula (I') contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph → -PhOH); and

22
23

(vi) where the compound of formula (I) or formula (I') contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-\text{CONR}^d\text{R}^d \rightarrow \text{COOH}$).

Compounds of formula (I) or formula (I') containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (I) or formula (I') containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I) or formula (I'), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) or formula (I') contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) or formula (I') wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic

23
24

number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

5 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^3H and ^2H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{125}I and ^{131}I , nitrogen, such as ^{15}N and ^{13}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

10 Certain isotopically-labelled compounds of formula (I) or formula (I'), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

15 Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

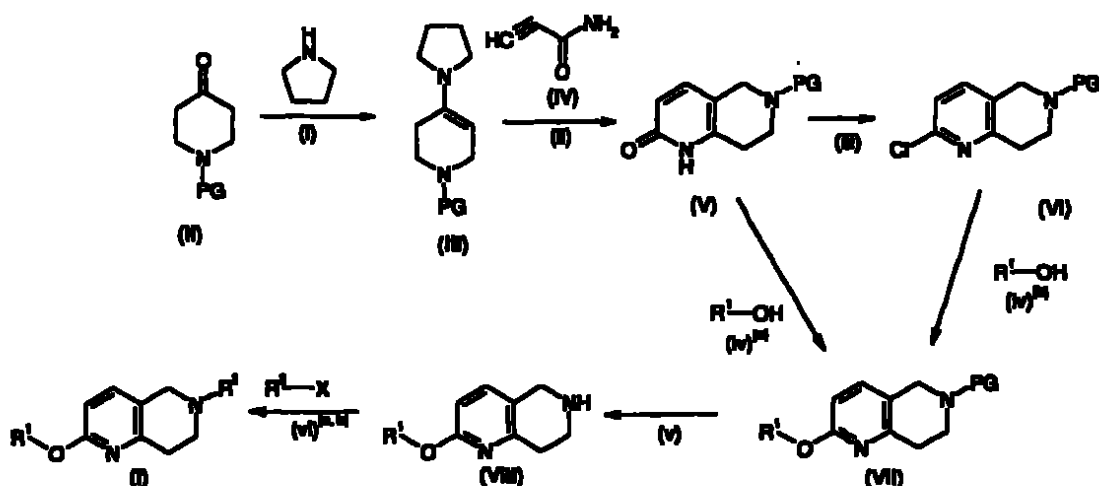
20 Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Tomography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

25 Isotopically-labeled compounds of formula (I) or formula (I') can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

30 Pharmaceutically acceptable solvents in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O , d_5 -acetone, d_6 -DMSO.

35 The compounds of the formula (I) and (I') according to the present invention can be prepared by the procedures described in the general methods presented below or by the specific methods described in the Examples section and the Preparations section, or by routine modifications thereof. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the compounds of formula (I) or formula (I'), in addition to any novel intermediates used therein.

40 Compounds of general formula (I) wherein A and R¹ are as defined above may be prepared according to reaction scheme 1:



Scheme 1

Compounds of general formula (II) are either commercially available or known in the literature. PG is a protecting group such as benzyl or allyl and is preferably benzyl. The use of protecting groups is described in "Protective Groups in Organic Synthesis", T. Greene and P. Wuts, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons.

Compounds of general formula (III) can be prepared from compounds of formula (II) by process step (i): reaction with pyrrolidine under Dean and Stark conditions with concomitant removal of water, at elevated temperature (e.g. 111 – 145 °C) in a suitable solvent such as toluene or xylene for 1-24 hours.

Alternatively compound (III) can be prepared under dehydrating conditions e.g. in the presence of a dehydrating agent such as molecular sieves or magnesium sulfate, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (II) and 1-1.5 equivalents (molar) of pyrrolidine in toluene, heated under reflux with Dean and Stark conditions for 5 hours.

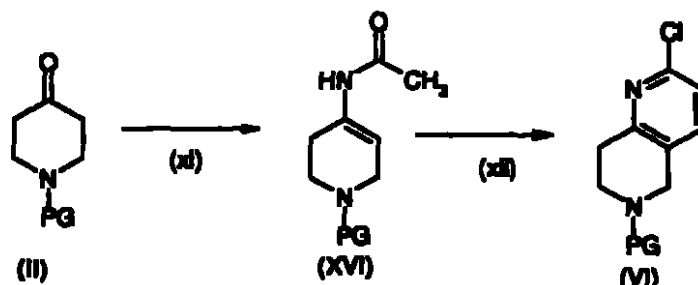
Compounds of general formula (V) can be prepared from compounds of general formula (III) by process step (ii): reaction with an excess of compound (IV) [J. Amer. Chem. Soc. 110(12), 3985-9; 1988], at elevated temperature (e.g. 111 °C) in a suitable solvent such as toluene, ethanol, xylene or tetrahydrofuran, for 1-24 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (III) and 1.5-2 equivalents of compound (IV) in toluene, heated under reflux and Dean and Stark conditions for 8 hours.

Alternatively compounds of formula (V) can be prepared from compounds of formula (III) by a two-step process involving sequential treatment with diethyl ethoxymethylenemalonate in dioxane at reflux, NH₄OAc and HCl at reflux (for PG = benzyl see EP588500) followed by decarboxylation at elevated temperatures (e.g. 220-240°C) in a suitable solvent such as di(ethylene glycol).

25
26

Compounds of general formula (VI) can be prepared from compounds of general formula (V) by process step (iii): reaction with a suitable chlorinating agent such as phosphorous oxychloride/phosphorous pentachloride, optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine and a suitable solvent such as dioxane, at elevated temperatures (e.g. up to 145°C) for 1-24 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (V) and 1 equivalent of phosphorous pentachloride in excess phosphorous oxychloride heated under reflux for 3 hours.

Alternatively, compounds of general formula (VI) can be prepared as follows:



10

Compounds of general formula (XVI) can be prepared from compounds of formula (II) by process step (xi): reaction with acetamide under Dean and Stark conditions with concomitant removal of water, at elevated temperature, in the presence of a suitable acid such as *para*-toluenesulfonic acid or trifluoroacetic acid, in a suitable solvent such as xylene or toluene for 1-24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (II), 1.0-3.0 equivalents of acetamide and 1.0-1.2 equivalents of *para*-toluenesulfonic acid in toluene, heated at 50°C for 18 hours.

Compounds of general formula (VI) can be prepared from compounds of formula (XVI) by process step (xii): Vilsmeier-Haack type reaction in the presence of a suitable Vilsmeier reagent such as *N,N*-dimethylformamide or (Chloromethylene)dimethyliminium chloride, and phosphorus oxychloride, optionally in the presence of a suitable solvent such as dichloromethane, at elevated temperature, for 6-72 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (XVI), 1.0-1.2 equivalents of *N,N*-dimethylformamide and an excess of phosphorus oxychloride, heated at 75°C for 8 hours.

Compounds of general formula (VII) can be prepared from compound (V) by process step (iv)^{h1}: a Mitsunobu reaction with a suitable alcohol A-OH in the presence of a suitable phosphine such as *tri*-ⁿ-butyl phosphine or triphenyl phosphine and a suitable azo compound such as diethyl azodicarboxylate or 1'1'-azobis(*N,N*-dimethylformamide), in a suitable solvent such as toluene tetrahydrofuran or *N,N*-dimethylformamide, at elevated temperature for 1-48 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (V), 1.0-1.2 equivalents of A-OH, 1.0-1.2 equivalents of *tri*-ⁿ-butyl phosphine and 1.0-1.2 equivalents of 1'1'-azobis(*N,N*-dimethylformamide) in toluene heated at 85°C for 18 hours.

26
27

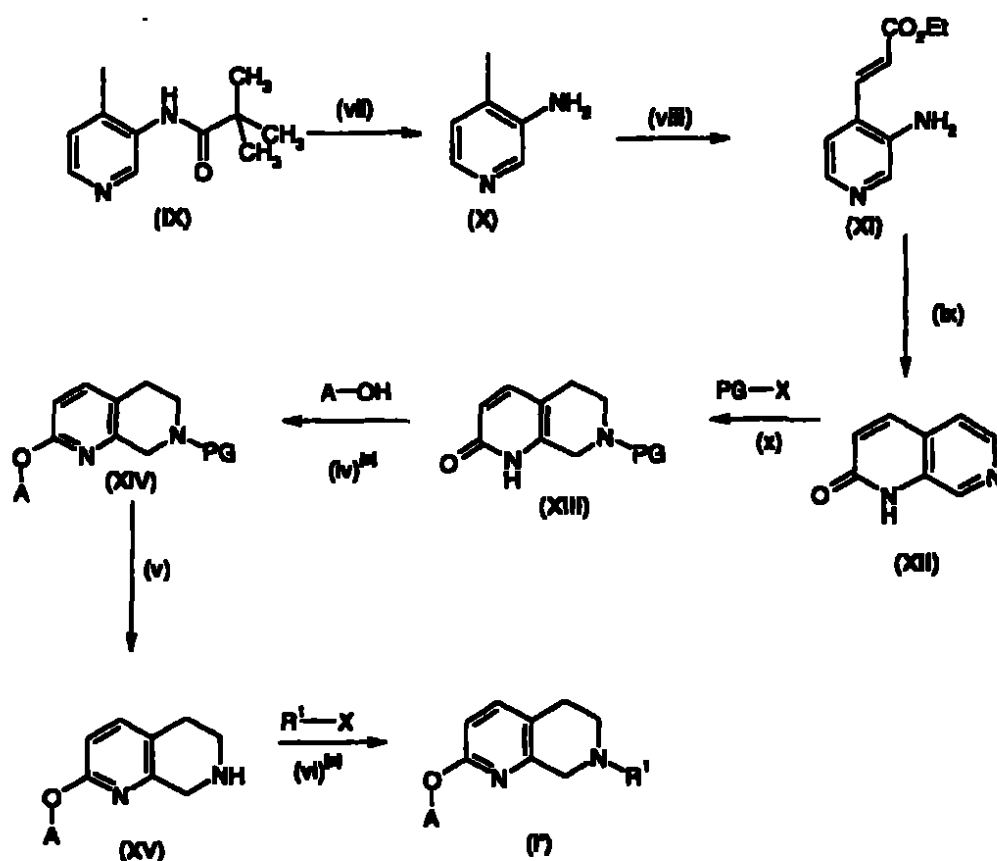
5 Preferably, compounds of general formula (VII) can be prepared from compounds of general formula (VI) by process step (iv)²¹: reaction with alcohol A-OH in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium ^tbutoxide in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or N,N-dimethylformamide at elevated temperature (e.g. 67°C) for 12-24 hours. Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VI), 1-2 equivalents of potassium ^tbutoxide and 1.0-1.5 equivalents of alcohol A-OH, in tetrahydrofuran, heated under reflux for 18 hours.

10 Compounds of formula (VIII) can be prepared from compounds of general formula (VII) by process step (v): deprotection of compound (VII) using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz (see above). When PG is benzyl, typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (VII), 5.0 equivalents of ammonium formate and 10% (w/w) Pd/C (catalyst) heated under reflux in ethanol, for 1 hour.

15 Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (VIII) by process step (vi)²¹: reaction with halide R¹X, (where R¹ is as defined above and X is halo and preferably chloro or bromo), in the presence of a suitable base such as sodium ^tbutoxide or triethylamine and a suitable catalyst system such as Pd₂(dba)₃ with BINAP, in a suitable solvent such as ^tbutanol, heated at elevated temperature (e.g. 110 °C) in a microwave reaction heater. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (VIII), 1-3 equivalents of R¹-X, 1.2-3.6 equivalents of sodium ^tbutoxide, 5-15 mol% Pd₂(dba)₃ and 10-30
20 mol% BINAP in ^tbutanol, at 110°C for 0.5-3.0 hours.

Alternatively, compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (VIII) by process step (vi)²¹: reaction with halide R¹X, (where R¹ is as defined above and X is halo and preferably chloro or bromo), optionally in the presence of a suitable base such as potassium carbonate, sodium ^tbutoxide or sodium carbonate, in a suitable solvent such as chlorobenzene, dimethylsulfoxide, or ^tbutanol and NMP, at 25-150°C for 1-48 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (VIII), 1-1.5 equivalents of R¹X and 1-1.5 equivalents of potassium carbonate in chlorobenzene and NMP, heated under reflux for 24-48 hours.

30 Compounds of general formula (I) wherein A and R¹ are as defined above may be prepared according to reaction scheme 2:

27
28

Scheme 2

- 5 Compound (IX) can be prepared by analogy with the method of L. Estel *et al* (*J. Org. Chem.* 53(12), 2740-4; 1988).

- 10 Compound (X) can be prepared from compound (IX) by process step (vi): hydrolysis with a suitable acid such as sulphuric acid or hydrochloric acid, in a suitable solvent such as water or methanol, at elevated temperature (e.g. 100 °C) for 1-6 hours. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (IX) in excess dilute sulphuric acid, heated under reflux for 1 hour.

- 15 Compound (XI) can be prepared from compound (X) by process step (vii): an analogous method to that of T. Sakamoto *et al* (*Chem. and Pharm. Bull.* 33(11) 4764-8; 1985). Typical conditions comprise of 1.0 equivalent of compound (X), 1.2 equivalent of ethyl acrylate, 10 mol% palladium acetate, 20 mol% *tri*-(*O*-tolyl) phosphine, and 1-1.5 equivalents of triethylamine in *N,N*-dimethylformamide at 80°C for 3 hours.

- 20 Compound (XII) can be prepared from compound (XI) by process step (ix) as described in *Chem. and Pharm. Bull.* 33(11), 4764-8; 1985. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (XI) and 4 equivalents of sodium ethoxide in ethanol heated under reflux for 1 hour.

28
29

Compounds of general formula (XII) can be prepared from compound (XI) by process step (x): protection of N-atom with a suitable protecting agent such as allyl bromide or benzyl bromide, using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P.

- 5 Wutz, followed by reduction with a suitable reducing agent such sodium borohydride, diisobutylammonium hydride or lithium aluminium hydride. Typical conditions comprise of 1 equivalent of compound (XI) and 1-1.5 equivalents of benzyl bromide, in ethanol, heated under reflux for 1-5 hours, followed by addition of 4.0-8.0 equivalents of sodium borohydride at 0-4°C for 0-80 minutes.

- 10 Compounds of general formula (XIV) can be prepared from compounds of general formula (XIII) by process step (iv)^{int} as described in scheme 1

Compounds of general formula (XV) can be prepared from compounds of general formula (XIV) by process step (v) as described in scheme 1.

15

Compounds of general formula (I) can be prepared from compounds of general formula (XV) by process step (vi)^{int} as described in scheme 1.

- 20 All of the above reactions and the preparations of novel starting materials using in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the examples and preparations hereto.

- 25 Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze-drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

- 30 They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

35

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

40

24
30

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

- 5 Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films, ovules, sprays and liquid formulations.
- 10 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.
- 15 The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-988, by Liang and Chen (2001).
- 20 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 80 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl
- 25 cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.
- Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums,
- 30 polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.
- 35 Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

20
31

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

5

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

10

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

15

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

20

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

25

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaible thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I) or formula (I'), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

30

The compound of formula (I) or formula (I') may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solute. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solute. Alternatively, the compound of formula (I) or formula (I') may be in the form of multiparticulate beads.

35

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 88 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

40

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

31
32

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

- 5 Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 10 Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,108,884. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

- 15 The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

- 20 Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

- 25 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

- 30 The solubility of compounds of formula (I) or formula (I') used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

- 35 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and poly(D-lactic-co-glycolic) acid (PLGA) microspheres.

- 40 The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions,

32
33

creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

- 10 Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

15 The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal
20 use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an
25 optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form
30 nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *Heucine*,
35 mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist
40 may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume

235
34

may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I) or formula (I'), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used. Instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

- 5 Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

- 10 Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PLGA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 15 In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 µg to 4000 µg of the compound of formula (I) or (I'). The overall daily dose will typically be in the range 1 µg to 20 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

- 20 The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

- 25 Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

- 30 The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as ribosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

- 35 Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

2X
35

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

5

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubilizer. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

10

15

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

20

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) or formula (I') in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

25

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

30

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the 0.001 mg to 2000 mg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 1 mg to 2000 mg, while an intravenous dose may only require from 0.01 mg to 100 mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

35

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

40

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

25
36

- According to another embodiment of the present invention, the compounds of the formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result. The second and more additional therapeutic agents may also be a compound of the formula (I) or (I'), or a pharmaceutically acceptable salt, derived forms or compositions thereof, or one or more histamine H_2 receptor ligands known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.
- 5
- 10 As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the compounds of formula (I) or (I') and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following:
- simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (I) or (I') and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
 - substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (I) or (I') and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,
 - 20 • sequential administration of such combination compound(s) of formula (I) or (I') and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
 - 25 • sequential administration of such combination of compound(s) of formula (I) or (I') and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,
 - 30 where each part may be administered by either the same or different route.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, include, but are by no means limited to :

- 35
- Histamine H_1 receptor antagonists, for instance loratadine, desloratadine, fexofenadine and cetirizine,
 - Histamine H_4 receptor antagonists,
 - Histamine H_2 receptor antagonists,
 - Leukotriene antagonists, including antagonists of LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , and LTE_4 , in particular Montelukast,

26
37

- Phosphodiesterase inhibitors such as PDE4 inhibitors or PDE5 inhibitors,
 - neurotransmitter re-uptake inhibitors, for instance fluoxetine, setraline, paroxetine, zipsalidone,
 - 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
 - α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use,
- 5
- Muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents,
 - β_2 -adrenoceptor agonists,
 - Theophylline,
 - Sodium cromoglycate,
 - COX-1 inhibitors (NSAIDs) and COX-2 selective inhibitors,
- 10
- Oral or inhaled Glucocorticosteroids,
 - Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
 - Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
 - Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
 - Kinin-B₁- and B₂-receptor antagonists,
- 15
- Immunosuppressive agents,
 - Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs),
 - Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
 - Elastase inhibitors,
 - Adenosine A2a receptor agonists,
- 20
- Inhibitors of urokinase,
 - Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
 - Modulators of the NF- κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,
 - Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
 - antibiotics,
- 25
- modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, syk kinase or JAK kinase inhibitor,
 - HDAC inhibitors, and
 - PI3 kinase inhibitors.
- 30
- According to the present invention, combination of the compounds of formula (I) or (I') with Histamine H1 receptor antagonists (e.g. loratadine, desloratadine, fexofenadine and cetirizine), Histamine H₂ receptor antagonists, Histamine H₂ receptor antagonists, Leukotriene antagonists, including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄ (in particular Montelukast), Phosphodiesterase PDE4 inhibitors and neurotransmitter re-uptake inhibitors (e.g. fluoxetine, setraline, paroxetine, zipsalidone) are preferred.
- 35

The compounds of formula (I) or (I') have the ability to interact with the H₂ receptor and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the H₂ receptor plays in the physiology of all mammals. According to this invention H₂ ligands are meant

27
38

to include H_2 receptor antagonists, agonists and inverse agonists. For the preferred indications to be treated according to the invention, H_2 antagonists are believed to be most suitable.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the H_2 receptor is involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- 5
- 10 • diseases of the central nervous system: sleep disorders, migraines, dyskinesia, stress-induced anxiety, psychotic disorders, epilepsy, Cognition deficiency diseases such as Alzheimer's disease or mild cognitive impairment, depression, mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychotic disorders, obesity, dizziness, vertigo, epilepsy, motion sickness
- 15 • inflammatory diseases
 - respiratory diseases (adult respiratory distress syndrome, acute respiratory distress syndrome, bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis, chronic sinusitis), allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, viral rhinitis, non-allergic rhinitis, perennial and seasonal rhinitis, nasal congestion, allergic congestion
- 20 • Female sexual dysfunction including hypoactive sexual desire disorder, sexual arousal disorder, orgasmic disorder and sexual pain disorder
 - Male sexual dysfunction including male desire disorders, male erectile dysfunction, male orgasmic disorders such as premature ejaculation
 - cardiac dysfunctions such as myocardial ischaemia and arrhythmia
- 25 • diseases of the gastrointestinal tract such as inflammatory bowel disease, Crohn's disease and colitis ulcerosa
 - cancer
 - hypotension
 - pain and
- 30 • overactive bladder conditions

The compounds of formula (I) or (I') of the invention are particularly suitable for the treatment of allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, viral rhinitis, non-allergic rhinitis, perennial and seasonal rhinitis, nasal congestion and allergic congestion.

35

A still further aspect of the present invention also relates to the use of the compounds of formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug being a H_2 ligand. In particular, the present invention concerns the use of the compounds of formula (I) or (I'), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the

28
39

manufacture of a drug for the treatment of H3-mediated diseases and/or conditions, in particular the diseases and/or conditions listed above.

As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (I) or (I'), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of a H3-mediated diseases and/or conditions in a mammal, including a human being, in particular the diseases and/or conditions listed above, comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I) or (I'), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms.

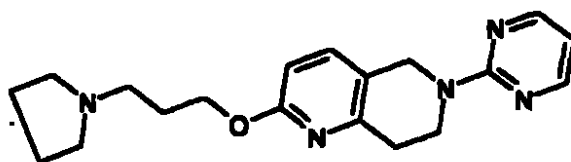
The following examples illustrate the preparation of the compounds of formula (I) and (I') according to the present invention.

EXAMPLE SECTION

¹H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (m/z) were recorded using either electrospray ionisation (ESI) or atmospheric pressure chemical ionisation (APCI). The following abbreviations have been used: Pd₂(dba)₃ is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, BINAP is 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl, TMEDA is N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine, NMP is 1-methyl-2-pyrrolidinone. 'Ammonia' refers to a concentrated solution of ammonia in water possessing a specific gravity of 0.88. Where thin layer chromatography (TLC) has been used it refers to silica gel TLC using silica gel 60 F₂₅₄ plates, R_f is the distance travelled by a compound divided by the distance travelled by the solvent front on a TLC plate. Microwave equipment is Personal Chemistry Emrys Liberator, or Personal Chemistry Smith Creator.

Example 1

6-Pyrimidin-3-yl-2-(3-pyrrolidin-1-yloxy)-5,5,7,8-tetrahydro-1,5-naphthyridine



30

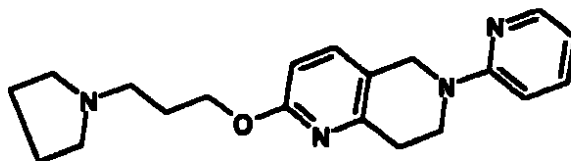
The product of preparation 16 (80mg, 0.31mmol) and 2-bromopyrimidine (49mg, 0.31mmol) were mixed together in n-butanol (8mL) and stirred at 25°C for 12 hours. The temperature was then increased to 45°C and the reaction mixture was stirred for 7 hours, with additional 2-bromopyrimidine (5mg) being added after 3 hours. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane: 0.88 ammonia, 20:80:1 to 60:40:1, followed by dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia, 100:0:1 to 90:10:1, to yield a white

35

28
40

solid. Re-crystallisation of the solid from cyclohexane afforded the title compound as a white solid in 24% yield, 25mg.

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.47-2.75(m, 6H), 2.93-3.00(m, 2H),
5 4.18(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.80(s, 2H), 6.50-6.60(m, 2H), 7.38(m, 1H), 8.39(d, 2H)
MS APCI+ m/z 340 [M-H]⁺

Example 2**6-Pyridin-2-yl-2-(3-pyrrolidin-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine**

10

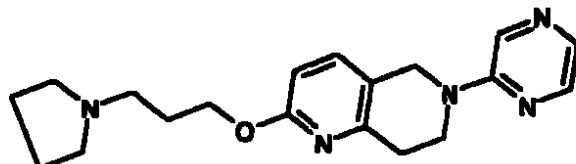
A mixture of the product of preparation 16 (88mg, 0.28mmol), 2-bromopyridine (62mg, 0.39mmol), sodium *tert*-butoxide, (30mg, 0.31mmol), Pd₂(dba)₃ (4mg, 4μmol) and BINAP (9mg, 14μmol) were suspended in *tert*-butanol (2mL) and the mixture was heated at 110°C in the microwave for 30 minutes. The reaction mixture was then dissolved in methanol, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was
15 purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 80:20:1, to afford the title compound in 64% yield, 57mg.

15

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.92-2.10(m, 2H), 2.47-2.72(m, 6H), 2.90-3.00(m, 2H),
3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.60(s, 2H), 6.58-6.70(m, 2H), 6.88(d, 1H), 7.45-7.60(m, 2H), 8.10(m, 1H)

20

MS APCI+ m/z 339 [M-H]⁺

Example 3**6-Pyrazin-2-yl-2-(3-pyrrolidin-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine**

25

The product of preparation 16 (83mg, 0.32mmol), 2-chloropyrazine (36mg, 0.31mmol), sodium *tert*-butoxide, (36mg, 0.37mmol), Pd₂(dba)₃ (7mg, 8μmol) and BINAP (22mg, 35μmol) were suspended in *tert*-butanol (2mL) and the mixture was heated at 110°C in the microwave for 3 hours. The mixture was replenished with further amounts of 2-chloropyrazine (36mg, 0.31mmol), sodium *tert*-butoxide (36mg,
30 0.37mmol), Pd₂(dba)₃ (7mg, 8μmol) and BINAP (22mg, 30μmol) at hourly intervals. The reaction mixture was then azeotroped with methanol and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol: 0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. This

40
AI

was followed by further purification by column chromatography on Biotage® amino silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 0:100, to afford the title compound as a colourless oil in 76% yield, 80mg.

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.91-2.04(m, 2H), 2.47-2.63(m, 6H), 2.93-3.02(m, 2H),
5 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.63(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.85(m, 1H), 8.10(m, 1H),
8.21(m, 1H)

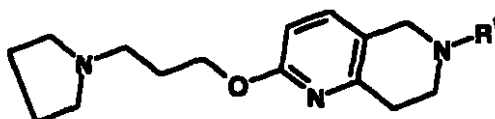
MS APCH+ m/z 340 [MH]⁺

Micro analysis found (%): C(67.21), H(7.46), N(20.60); C₁₉H₂₀N₂O requires (%): C(67.31), H(7.42),
N(20.63)

10

Examples 4 to 32

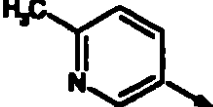
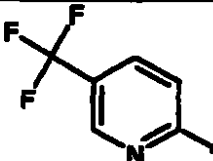
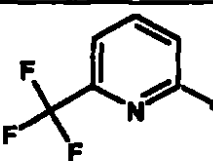
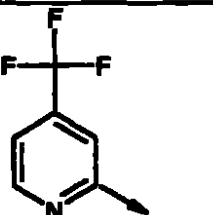
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of
preparations 16, 17, 18, 19, 20, 21 and 28 and the appropriate heterocyclic halide: R¹Cl or R¹Br. A
15 method similar to that described for example 3 was utilized where by the reaction mixture was heated in a
microwave at 110°C for 1-3 hours. The progress of the reactions were monitored by HPLC and the reaction
mixture was treated with further amounts of heterocyclic halide, sodium tert-butoxide, Pd₂(dba)₃ and
BINAP at regular intervals until all of the starting material had been consumed.



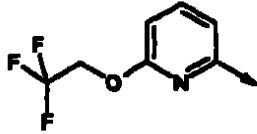
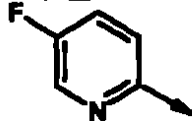
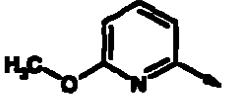
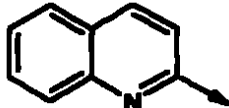
20

No.	R ¹	Data	Yield
4	6-(3-methylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.40-3.44(m, 2H) 4.28-4.35(m, 4H), 6.59(d, 1H), 6.85(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.42(m, 1H), 8.19(m, 1H) MS APCH+ m/z 353 [MH] ⁺	28%
5	6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

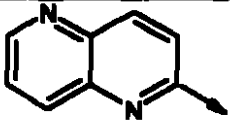
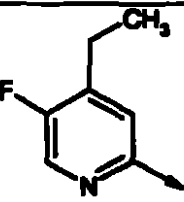
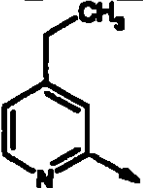
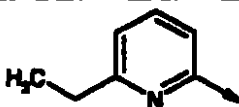
42

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.42-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.60(m, 2H), 4.22-4.35(m, 4H), 6.59(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.22(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	30%
6	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.85-2.08(m, 2H), 2.45-2.62(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.64(s, 2H), 6.56(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.63(m, 1H), 8.41(s, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	71%
7	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.95(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.65(s, 2H), 6.53(d, 1H), 6.83(m, 2H), 6.95(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	31%
8	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-[4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.41-2.61(bm, 6H), 2.98(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.53(m, 2H), 4.82(s, 2H), 6.80(d, 1H), 6.80(m, 2H), 7.38(d, 1H), 8.39(d, 1H) MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺	13%
9	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-[6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-2-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

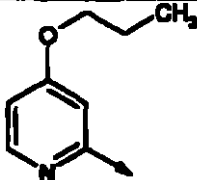
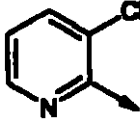
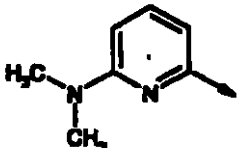
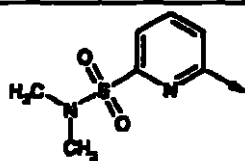
42
43

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.85-1.82(brm, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 4.75(m, 2H), 6.08(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 437 [MH] ⁺	55%
10	6-(5-fluoropyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.85-1.80(m, 4H), 1.95-2.08(m, 2H), 2.45-2.70(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.98(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.70(m, 1H), 7.20-7.40(m, 2H), 8.03(m, 1H) MS APCI+ m/z 357 [MH] ⁺	52%
11	6-(6-methoxypyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.82(m, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(brm, 6H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.90(m, 5H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.08(d, 1H), 6.20(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	85%
12	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-quinolin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 2.03-2.20(brm, 4H), 2.30-2.45(m, 2H), 3.00-3.35(brm, 6H), 4.05(m, 2H), 4.40(m, 2H), 4.82(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.50-7.62(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.95(m, 1H) MS APCI+ m/z 389 [MH] ⁺	23%
13	2-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]-1,5-naphthyridine		

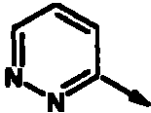
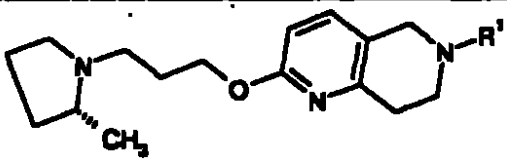
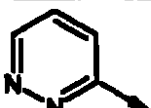
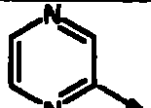
43
A4

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.88-2.18(bm, 4H), 2.22-2.40(m, 2H), 2.98-3.24(bm, 8H), 4.05(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.80(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.21(m, 1H), 7.38(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCL+ m/z 390 [MH] ⁺	6%
14	6-(4-ethyl-5-fluoropyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22(t, 3H), 1.70-1.90(bm, 4H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.50-2.65(bm, 8H), 3.00(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.37(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.57(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.89(s, 1H) MS APCL+ m/z 385 [MH] ⁺	36%
15	6-(4-ethylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20(t, 3H), 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.43-2.63(bm, 8H), 2.98(m, 2H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.24-6.40(m, 3H), 7.38(m, 1H), 8.02(m, 1H) MS APCL+ m/z 387 [MH] ⁺	26%
16	6-(6-ethylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.22(t, 3H), 1.70-1.82(m, 4H), 1.98-2.03(m, 2H), 2.45-2.70(bm, 8H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.61(s, 2H), 6.50-6.60(m, 3H), 7.37-7.42(m, 2H) MS APCL+ m/z 387 [MH] ⁺	67%
17	8-(4-propoxypyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

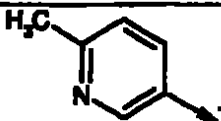
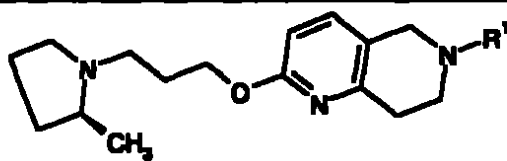
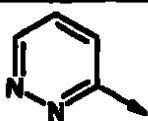
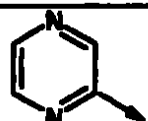
~~48~~
45

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.00(t, 3H), 1.70-1.90(bm, 6H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.41-2.61(bm, 6H), 2.98(m, 2H), 3.80-4.00(m, 4H), 4.30(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.19(s, 1H), 6.20(m, 1H), 6.59(d, 1H), 7.38(m, 1H), 8.00(m, 1H) MS APCI+ m/z 387 [M-H] ⁺	55%
18	6-(3-chloropyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.85(m, 2H), 1.95-2.05(m, 4H), 2.45-2.63(bm, 6H), 3.03(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.60(m, 1H), 8.20(m, 1H) MS APCI+ m/z 373 [M-H] ⁺	22%
19	N,N-dimethyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H-yl)pyridin-2-amine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.84(m, 4H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.45-2.62(bm, 6H), 2.83-3.00(m, 2H), 3.10(s, 6H), 3.90(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.59(s, 2H), 5.92(d, 1H), 6.00(d, 1H), 6.59(d, 1H), 7.38-7.42(m, 2H) MS APCI+ m/z 382 [M-H] ⁺	82%
20	N,N-dimethyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H-yl)pyridine-2-sulfonamide		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.83-2.00(m, 4H), 2.10-2.22(m, 2H), 2.65-3.01(bm, 14H), 3.98(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.61(s, 2H), 5.80(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.83(m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [M-H] ⁺	24%
21	6-pyridazin-3-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

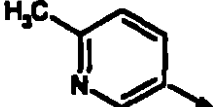
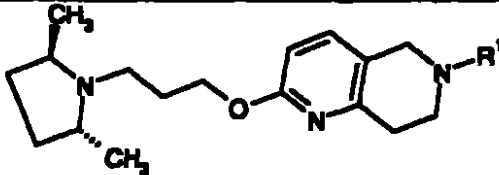
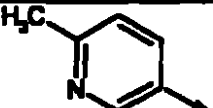
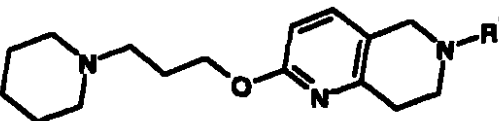
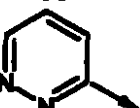
25
A6

		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1.70-1.82(m, 4H), 1.98-2.03(m, 2H), 2.45-2.70(bm, 6H), 2.97-3.02(m, 2H), 3.95(m, 2H), 4.35(m, 2H), 4.78(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.98(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCL+ m/z 340 [M-H] ⁺	43%
			
22	2-((3-((2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy)-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1.14(d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.98-2.04(m, 3H), 2.26(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.98(t, 2H), 3.05(m, 1H), 3.21(m, 1H), 4.00(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.71(s, 2H), 6.84(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.65(m, 1H), 8.49(m, 1H) MS ES+ m/z 354 [M-H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -40 (c=0.185 in MeOH, 95% ee)	62%
23	2-((3-((2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy)-6-pyridazin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1.12(d, 3H), 1.44(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.98-2.04(m, 3H), 2.22(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.95(t, 2H), 3.05(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.99(t, 2H), 4.30(t, 2H), 4.67(s, 2H), 6.85(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.79(m, 1H), 8.12(m, 1H), 8.27(d, 1H) MS ES+ m/z 354 [M-H] ⁺ [α] _D ²⁰ = -54 (c=0.140 in MeOH, 95% ee)	63%
24	6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-((3-((2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		

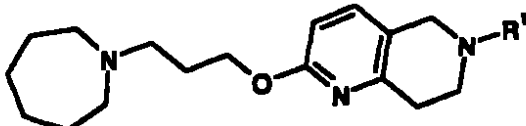
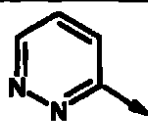
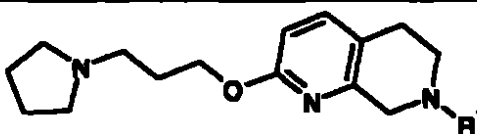
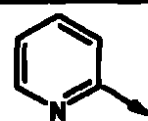
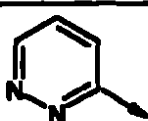
46
47

		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.11 (d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.91-2.02(m, 3H), 2.22(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.95(t, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.62(t, 2H), 4.28-4.34(m, 4H), 6.63(d, 1H), 7.16(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.50(d, 1H), 8.26(d, 1H) MS ES+ m/z 387 [MH] ⁺ [α] _D ²⁵ = -44 (c=0.160 in MeOH, 95% ee)	46%
			
25	2-[3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
25		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.70(m, 3H), 1.95(m, 3H), 2.25(m, 2H), 2.98(m, 3H), 3.21(m, 1H), 3.98(t, 2H), 4.35(t, 2H), 4.77(s, 2H), 6.80(d, 1H), 6.97(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.38(m, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D ²⁵ = +46 (c=0.115 in MeOH, 90% ee)	41%
26	2-[3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-6-pyrazin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.09(d, 3H), 1.41(m, 1H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.83-2.30(m, 6H), 2.98(m, 3H), 3.20(m, 1H), 3.98(t, 2H), 4.35(t, 2H), 4.64(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.10(m, 1H), 8.22(s, 1H) MS APCI+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D ²⁵ = +43 (c=0.105 in MeOH, 90% ee)	64%
27	6-(6-methylpyridin-3-yl)-2-[3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		

47
48

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.15(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78-1.81(m, 2H), 1.88-2.10(m, 3H), 2.20-2.38(m, 2H), 2.42(s, 4H), 2.93-3.00(m, 2H), 3.01-3.10(m, 1H), 3.20-3.39(s, 1H), 3.60-3.65(m, 2H), 4.30-4.38(m, 4H), 6.61(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.53(d, 1H), 8.19(d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [M-H] ⁺ [α] _D ²⁵ +42 (c=0.145 in MeOH, 90% ee)	35%
			
28	2-(3-[(2 <i>R</i> ,5 <i>F</i>)-2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl]propoxy)-6-(6-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.98(d, 6H), 1.28-1.42(m, 2H), 1.88-2.03(m, 4H), 2.40-2.58(m, 4H), 2.80(m, 1H), 2.98-3.10(m, 4H), 3.59(m, 2H), 4.20-4.38(m, 4H), 6.59(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.33(d, 1H), 8.22(d, 1H) MS APCI+ m/z 381 [M-H] ⁺	11%
			
29	2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20-1.30(m, 2H), 1.30-1.70(bm, 4H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.30-2.50(bm, 6H), 2.85-3.05(m, 2H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.77(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.68(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.39(d, 1H), 8.60(d, 1H) MS APCI+ m/z 354 [M-H] ⁺	35%

48
49

			
30	2-(3-azepan-1-ylpropoxy)-6-pyridazin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.40-1.80(m, 8H), 1.85-2.05(m, 2H), 2.50-2.80(m, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.77(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.98(d, 1H), 7.22(m, 1H), 7.38(d, 1H), 8.60(d, 1H) MS APC+ m/z 368 [MH] ⁺	34%
			
31	7-pyridin-2-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine		
		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.63(m, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.61(m, 4H), 2.68(m, 2H), 2.85(m, 2H), 3.68(m, 2H), 4.32(m, 2H), 4.55(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.68(m, 1H), 6.88(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.58(m, 1H), 8.10(d, 1H) MS APC+ m/z 338 [MH] ⁺	77%
32	7-pyridazin-3-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine		
		¹ HNMR(CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.63(m, 4H), 2.02(m, 2H), 2.60(m, 4H), 2.68(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.97(m, 2H), 4.32(m, 2H), 4.69(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.34(m, 1H), 7.42-7.48(m, 2H), 8.48(d, 1H) MS APC+ m/z 340 [MH] ⁺	74%

Example 9: Using the 2-bromo-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine of preparation 29.

Example 13: 1-Bromo-2,6-naphthyridine precursor can be prepared as described in *Eur. J. Org. Chem* (24), 4181-4184; 2002.

5 **Example 14:** Using the 2-chloro-4-ethyl-5-fluoropyridine of preparation 31.

Example 16: 2-Chloro-6-ethyl pyridine precursor can be prepared as described in *Heterocycles* 24 (12) 3337-3340; 1986

Example 17: Using the 2-bromo-4-propoxypyridine of preparation 32.

Example 18: 6-Bromo-2-(dimethylamino) pyridine precursor can be prepared as described in *J. Org. Chem.* 53 (4), 786-790; 1988.

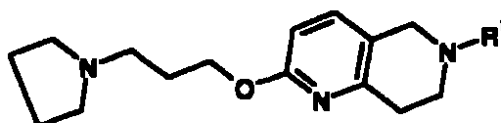
Example 20: Using the 6-bromo-*N,N*-dimethylpyridine-2-sulfonamide of preparation 33.

- 5 **Example 21:** 3-Chloropyridazine precursor can be prepared as described in *J. Med. Chem.* 30 (2), 239-49; 1987

Examples 33 to 41

10

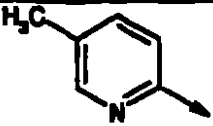
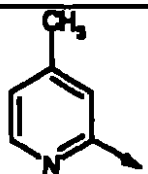
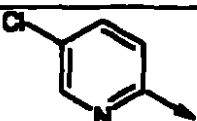
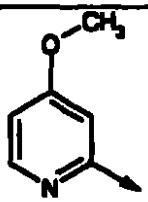
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of preparations 16 or 17 and the appropriate heterocyclic halide: R^1Cl or R^1Br . A method similar to that described for example 3 was utilized where the reaction mixture was heated in a microwave at 110°C for 30-60 minutes.



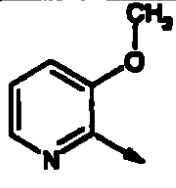
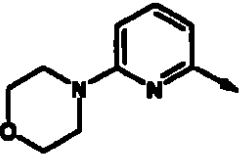
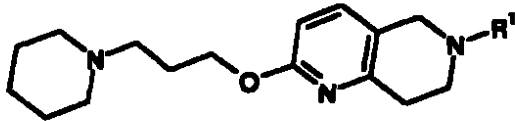
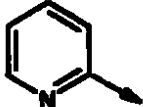
15

No.	R^1	Data	Yield
33	6-pyrimidin-4-yl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.73-1.90(brm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.48-2.62(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.61-4.65(m, 2H), 6.60(m, 2H), 7.38(m, 1H), 8.21(d, 1H), 8.62(s, 1H) MS APCl+ m/z 340 [M-H] ⁺	6%
34	6-(6-methylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.70-1.90(brm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.41(s, 3H) 2.50-2.68(brm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.63(s, 2H), 6.50-6.60(m, 3H), 7.37-7.41(m, 2H) MS APCl+ m/z 353 [M-H] ⁺	46%
35	6-(5-methylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

250
51

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.20(s, 3H) 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.80-3.85(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.37(m, 2H), 8.01(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	66%
36	6-(4-methylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(m, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.23(s, 3H) 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.85(m, 2H) 4.28-4.35(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.80-6.80(m, 2H), 7.39(d, 1H), 8.05(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	Quantitative
37	6-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.90-2.02(m, 4H), 2.13-2.29(m, 2H), 2.35-3.05(bm, 6H), 3.85-3.90(m, 2H), 4.32-4.37(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.45(d, 1H), 8.13(s, 1H) MS APCI+ m/z 373 [MH] ⁺	24%
38	6-(4-methoxypyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.84-3.85(m, 5H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.19(m, 1H), 6.22(m, 1H), 6.58(d, 1H), 7.39(d, 1H), 8.01(m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	68%
39	6-(3-methoxypyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine		

52

		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.80-1.90(m, 4H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.75-2.90(bm, 6H), 3.00(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.82(s, 3H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.81(m, 1H), 7.03(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.92(m, 1H) MS APCI+ m/z 369 [MH] ⁺	35%
40	6-(6-morpholin-4-ylpyridin-2-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.50-2.68(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.50(m, 4H), 3.84-4.00(m, 6H), 4.28-4.35(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.00(d, 1H), 6.16(d, 1H), 6.58(d, 1H), 7.38(m, 2H) MS APCI+ m/z 424 [MH] ⁺	51%
			
41	2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-6-pyridin-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42-1.50(m, 2H), 1.60-1.68(m, 4H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.45-2.55(m, 6H), 2.90-2.95(m, 2H), 3.93(t, 2H), 4.28(t, 2H), 4.58(s, 2H), 6.61-6.68(m, 2H), 6.91(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.60(m, 1H), 8.11(m, 1H) MS APCI+ m/z 353 [MH] ⁺	36%

Example 33: 4-Chloropyrimidine precursor can be prepared as described in *Bioorg. Chem.*: 30(3), 188-196; 2002.

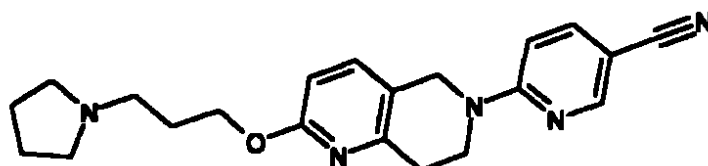
Example 39: 2-Chloro-3-methoxypyridine precursor can be prepared as described in *J. Med. Chem.* 31(3), 618-624; 1988.

Example 40: 2-Bromo-5-morpholinopyridine precursor can be prepared as described in *Tet. Lett.* 43 (44), 7967-7969; 2002.

Example 42

10 6-[2-(3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-8(5H)-yl]nicotinitrile

53



Potassium carbonate (28.5mg, 0.19mmol) was added to a solution of the product of preparation 16 (50mg, 0.19mmol) and 4-chlorobenzonitrile (53mg, 0.38mmol) in chlorobenzene (2mL) and the mixture was heated under reflux for 5 hours. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give an orange oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 80:20:1, to afford the title compound as an orange solid in 55% yield, 38mg.

10

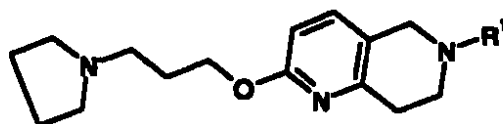
¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.70-1.82(m, 4H), 1.90-2.08(m, 2H), 2.45-2.70(bm, 6H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.93(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.82(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.63(m, 1H) 8.42(m, 1H)
MS APCI+ m/z 384 [MH]⁺

15

Examples 43 to 48

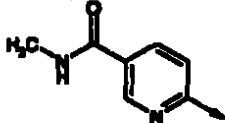
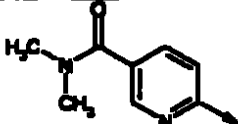
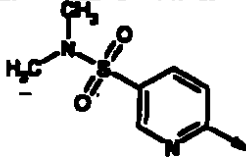
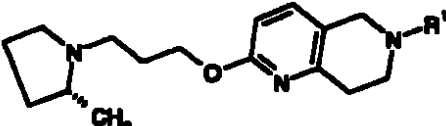
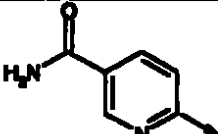
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of preparations 16, 17 and 20 and the appropriate heterocyclic halide, R¹Cl or R¹Br, using a method similar to that described for example 42. The progress of the reactions was monitored by tic and the reaction mixture was heated under reflux for 18-48 hours until all of the starting material was consumed.

20

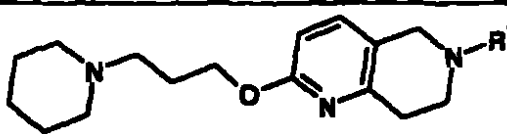
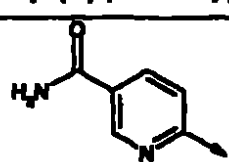


No.	R ¹	Data	Yield
43	8-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]nicotinamide		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.70-1.90(bm, 4H), 1.95-2.01(m, 2H), 2.42-2.61(bm, 6H), 2.95-3.01(m, 2H), 3.93(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.85(s, 2H), 5.60-5.90(bm, 2H), 6.59(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.99(m, 1H) 8.62(m, 1H) MS APCI+ m/z 382 [MH] ⁺	41%

57
54

44	<i>N</i> -methyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5 <i>H</i>)-yl]nicotinamide		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.75-1.81(m, 4H), 2.01-2.06(m, 2H), 2.42-2.61(bm, 6H), 2.95-3.03(m, 5H), 3.83(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.85(s, 2H), 5.85(bra, 1H), 6.58(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.97(m, 1H) 8.58(m, 1H) MS APCI+ m/z 398 [M-H] ⁺	56%
45	<i>N,N</i> -dimethyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5 <i>H</i>)-yl]nicotinamide		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.58-1.80(m, 4H), 1.95-2.07(m, 2H), 2.27-2.65(bm, 6H), 2.95-3.03(m, 2H), 3.05-3.15(s, 6H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.28-4.37(m, 2H), 4.81-4.70(s, 2H), 6.58(d, 1H), 6.67(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.64-7.70(m, 1H) 8.31-8.38(m, 1H) MS APCI+ m/z 410 [M-H] ⁺	39%
46	<i>N,N</i> -dimethyl-6-[2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5 <i>H</i>)-yl]pyridine-3-sulfonamide		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.78-1.84(m, 4H), 1.99-2.08(m, 2H), 2.45-3.75(bm, 12H), 3.00(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.60(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.80(m, 1H), 8.60(m, 1H) MS APCI+ m/z 446 [M-H] ⁺	45%
			
47	6-[2-{3-[(2 <i>R</i>)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5 <i>H</i>)-yl]nicotinamide		
		¹ H NMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.11(d, 3H), 1.43(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.91-2.03(m, 3H), 2.16-2.24(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 4.01(m, 2H), 4.28(m, 2H), 4.88(s, 2H), 6.63(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.51(d, 1H),	40%

CS
55

		8.02(m, 1H), 8.66(d, 1H) MS APCL+ m/z 396 [MH] ⁺	
			
48	6-[2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]nicotinamide		
		¹ HNMR(CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.30-1.80(bm, 6H), 1.91-2.03(m, 2H), 2.30-2.50(m, 6H), 2.95-3.05(m, 2H), 3.95-4.05(m, 2H), 4.27-4.33(m, 2H), 4.72(s, 2H), 6.61(d, 1H), 6.67(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.90-8.20(m, 1H), 8.61(d, 1H) MS APCL+ m/z 396 [MH] ⁺	58%

Examples 44, 45 and 47 and 48: A few drops of NMP were also added to aid solubility.

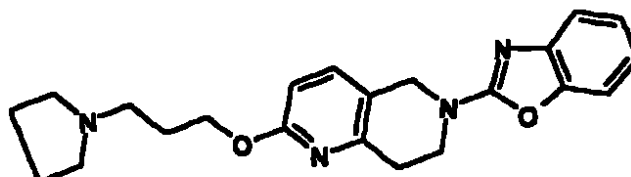
Example 45: Using the 6-bromo-N,N-dimethyl-nicotinamide of preparation 38.

Example 46: 2-Chloro-5-N,N-dimethylsulfonamidopyridine precursor can be prepared as described in

5 *Helv. Chim. Acta* 22, 912-920, 1939

Example 49

6-(1,2-Benzoxazol-2-yl)-2-[2-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine



10

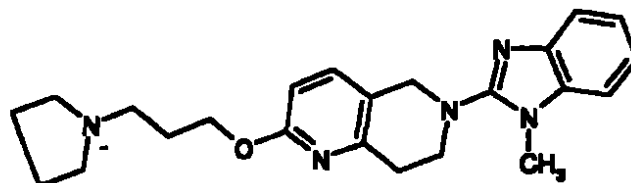
The product of preparation 18 (50mg, 0.19mmol), 2-chlorobenzoxazole (29mg, 0.19mmol), sodium *tert*-butoxide, (20mg, 0.21mmol), palladium trifluoroacetate (cat.) and tri-*t*-butylphosphine (cat) were added to toluene (1mL) and the mixture was heated at 80°C for 16 hours in a sealed Reactivial® tube. The reaction mixture was then dissolved in ethyl acetate and was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 90:10:1, to afford the title compound as a yellow solid

15

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.59-1.90(bm, 4H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.45-2.65(bm, 6H), 3.02(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.75(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.01(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.35-7.42(m, 2H)

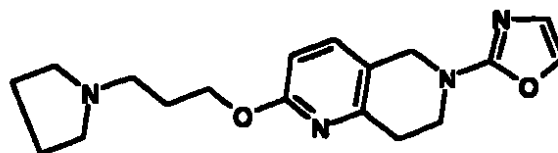
20

MS APCL+ m/z 379 [MH]⁺

Example 50**8-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-(3-azetidin-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthiridine**

The product of preparation 16 (50mg, 0.19mmol), 2-chloro-1-methyl-1H-benzimidazole [(32mg, 0.19mmol), *J. Heterocyclic Chem.* 34(6) 1781-1788; 1997] potassium phosphate, (45mg, 0.21mmol), palladium trifluoroacetate (cat.) and tri-*n*-butylphosphine (cat) were added to xylene (1mL) and the mixture was heated at 120°C for 3 hours in a sealed Reactiva[®] tube. Additional tri-*n*-butylphosphine (1.8mg) was added and the mixture was heated for a further 18 hours. The reaction mixture was then dissolved in methanol and was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 80:20:2. The crude product was purified further by column chromatography on Biotage[®] amino silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate 100:0 to 0:100, to afford the title compound as a colourless oil in 9% yield, 7mg.

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.79-1.90(m, 4H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.50-2.65(brm, 6H), 3.10(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.64(s, 3H), 4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.19(m, 3H), 7.35(d, 1H), 7.60(m, 1H)
MS APCI+ m/z 382 [M-H]⁺

Example 51**8-(1,3-Oxazol-2-yl)-2-(3-azetidin-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthiridine**

20

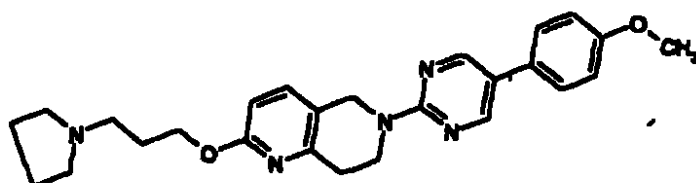
The title compound was prepared from the product of preparation 16 and 2-bromoxazole (*Chem. Mater.* 6 (7), 1023-1032; 1994), using a method similar to example 50, in 2% yield.

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.25(m, 4H), 1.60(m, 2H), 1.85(m, 4H), 2.10(m, 2H), 2.90(m, 2H), 3.85(t, 2H), 4.32(t, 2H), 4.59(s, 2H), 6.59(d, 1H), 6.85(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.30(d, 1H)
MS APCI+ m/z 329 [M-H]⁺

25

Example 52**8-(5-(4-Methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2-(3-azetidin-1-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthiridine**

30



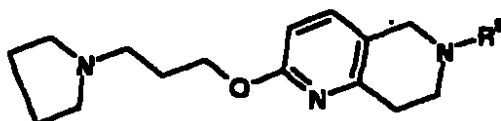
The product of preparation 18 (8mg, 31 μ mol), triethylamine (4.5 μ L, 34 μ mol), cesium fluoride (9mg, 0.059mmol) and 2-chloro-5-(4-methoxyphenyl)pyrimidine ((6.8mg, 31 μ mol), *Eborg. and Med. Chem. Lett.* 13(4), 761-765; 2003] were mixed in dimethylsulfoxide (300 μ L) and heated at 100°C for 24 hours. The reaction mixture was then cooled and purified by HPLC using a Phenomenex Luna C18 system, eluting with 95:5 to 5:95 acetonitrile: water/acetonitrile/ammonium acetate (95:5:0.005) to afford the title compound.

MS ES⁺ m/z 446 [M-H]⁺

10

Examples 53 to 58

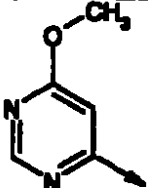
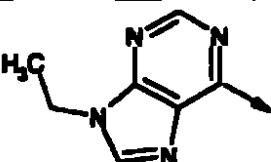
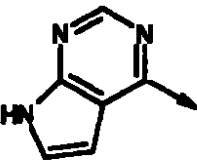
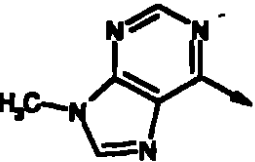
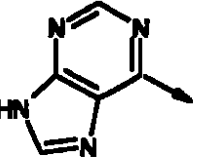
The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 18 and the appropriate heterocyclic halide, R²Cl or R²Br, using a method similar to that described for example 52.



15

No.	R ²	MS ES ⁺ m/z
53	6-[5-(4-methoxyphenoxy)pyrimidin-2-yl]-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	
		462 [M-H] ⁺
54	6-(5-methoxypyrimidin-4-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	

58

		370 [M-H] ⁺
55	6-(9-ethyl-9H-purin-6-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	
		408 [M-H] ⁺
56	2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-6-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	
		579 [M-H] ⁺
57	6-(9-methyl-9H-purin-6-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	
		394 [M-H] ⁺
58	6-(9H-purin-6-yl)-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine	
		380 [M-H] ⁺

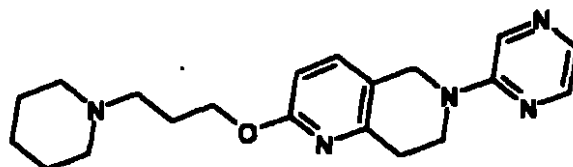
Example 54: 4-Chloro-6-methoxypyrimidineprecursor can be prepared as described in *Helv. Chim. Acta*, 42, 1317-1321; 1959

58
59

Example 55: 6-Chloro-7-ethylpurine precursor can be prepared as described in *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5238-5242; 1957

Example 58

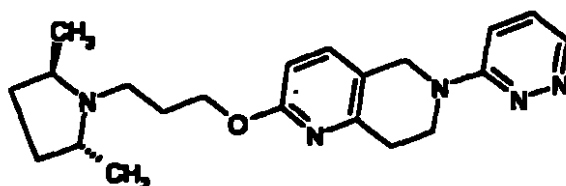
5

2-(3-Piperidin-1-yloxypropyl)-6-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine

The title compound was prepared from the product of preparation 17 and 2-chloropyridine, using a similar method to example 3, in 39% yield.

- 10 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40-1.50(m, 2H), 1.50-1.70(brm, 4H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.30-2.50(brm, 6H), 1.80-2.10(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.25-4.40(m, 2H), 4.60-4.65(s, 2H), 6.55-6.60(d, 1H), 7.30-7.40(d, 1H), 7.88(m, 1H) 8.05-8.15(m, 1H), 8.20-8.25(m, 1H)
MS APCI+ m/z 364 [MH]⁺

15

Example 59**2-(3-(2,3,4,5-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)propyl)-6-pyridin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine**

The title compound was prepared from the product of preparation 19 and 2-chloropyridine, using a similar method to example 3, in 23% yield.

20

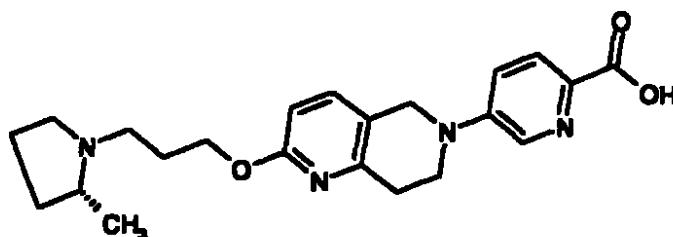
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.08(d, 6H), 1.40(t, 2H), 1.90-2.10(m, 4H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.00-3.20(m, 4H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.20-4.40(m, 2H), 4.75(d, 2H), 6.58(d, 1H), 6.97(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.37(m, 1H), 8.61 (m, 1H)

25

MS APCI+ m/z 388 [MH]⁺

Example 61**5-(2-(3-(2,3,4,5-Tetramethylpiperidin-1-yloxy)propyl)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-6(5H)-yl)levoglucosarboxylic acid**

60



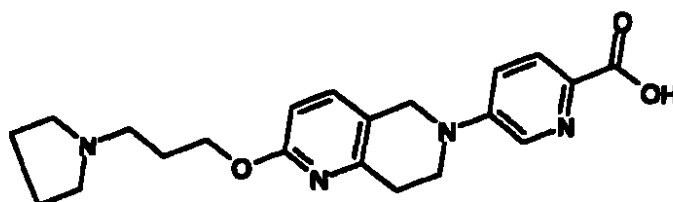
The products of preparation 20 (200mg, 0.73mmol) and preparation 34 (188mg, 0.73mmol), sodium *tert*-butoxide, (88mg, 0.89mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol) and BINAP (50mg, 0.08mmol) were suspended in *tert*-butanol (5mL) and the mixture was heated at 110°C in the microwave for 3 hours. The mixture was replenished with further amounts of sodium *tert*-butoxide (88mg, 0.89mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol) and BINAP (50mg, 0.08mmol) at hourly intervals. The reaction mixture was then dissolved in methanol (100mL) and glacial acetic acid (4mL) and concentrated to low volume *in vacuo*. The residue was purified by elution through a SCX-2 ion exchange cartridge, with methanol: 2M ammonia, 100:0 to 80:20. The relevant fractions were concentrated *in vacuo* and the residue was triturated with diethyl ether to afford the title compound as a pale orange solid in 84% yield, 265mg.

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ δ : 1.33(d, 3H), 1.85(m, 1H), 1.94(m, 2H), 2.05-2.24(m, 3H), 2.84(m, 4H), 3.17(m, 1H), 3.26-3.63(m, 4H), 4.29(m, 4H), 6.56(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.82(m, 1H), 8.37(m, 1H)

MS APCI+ m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 62

5-[2-(3-Pyrrolidin-1-yloxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-9(5H)-yl]pyridine-2-carboxylic acid



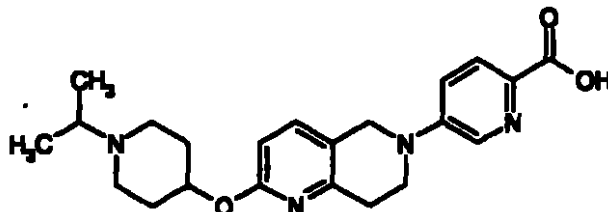
20

The title compound was prepared from the products of preparation 16 and 34, using a similar method to that of example 61, as an orange solid in 52% yield.

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ δ : 1.98-2.10(m, 4H), 2.12-2.24(m, 2H), 2.75-2.83(m, 2H), 3.23-3.42(m, 6H), 3.54-3.63(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.28(m, 2H), 6.55(d, 1H), 7.27-7.35(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.83(d, 1H), 8.15-8.19(m, 1H)

MS APCI+ m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

60
61**Example 63****5-[2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5H)-yl]pyridine-2-carboxylic acid**

5 The title compound was prepared from the products of preparation 34 and 39, using a similar method to that of example 61, as an orange solid in 100% yield.

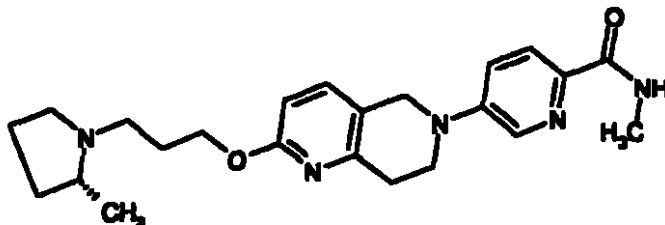
¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.30(m, 6H), 2.05(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.90(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.20-3.45(bm, 3H), 3.70(m, 2H), 4.40(s, 2H), 5.20(m, 1H), 6.80(d, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 7.80(m, 1H),

10 8.30(m, 1H)

MS ES+ m/z 387 [MH]⁺

Example 64**N-Methyl-5-[2-[(2S)-2-methylpiperidin-1-yl]propoxy]-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-8(5H)-yl]pyridine-2-carboxamide**

15



1-Hydroxybenzotriazole hydrate (97mg, 0.72mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (194mg, 1.00mmol), methylamine hydrochloride (234mg, 3.85mmol) and N-ethylisopropylamine (535μL, 3.85mmol) were added to a solution of the product of example 61 (275mg, 0.69mmol) in N,N-dimethylacetamide (8mL) and the mixture was stirred for 72 hours. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and the residue was suspended in saturated sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (2x40mL) and the combined extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was

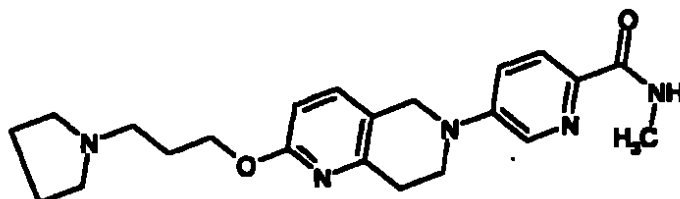
20 purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1 to give a yellow oil. This oil was further purified by column chromatography on Biotage® amino silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane, 0:100 to 100:0 to afford the title compound as a pale yellow solid in 30% yield, 84mg

25

61
62

¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.13(d, 3H), 1.42(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.92-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24(m, 2H), 2.38(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.99(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.89(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.65(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.36(d, 1H)
MS APCI+ m/z 410 [M-H]⁺

5

Example 65N-Methyl-5-[2-(3-pyrrolidin-1-yloxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-9(5H)-yl]pyridine-2-carboxamide

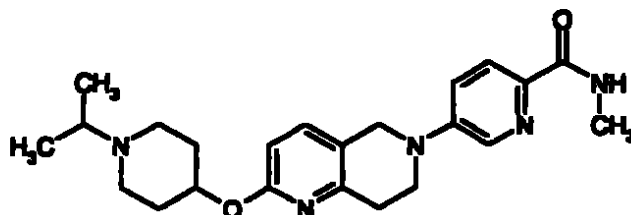
- 10 The title compound was prepared from the product of example 62 and methylamine hydrochloride, using a similar method to that of example 64, as a yellow gum in 35% yield.

¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.75-1.90(m, 4H), 1.99-2.06(m, 2H), 2.62-2.70 (m, 6H), 2.99-3.08(m, 5H), 3.69-3.78(m, 2H), 4.27-4.37(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.20-7.28(m, 1H), 7.32-7.38(d, 1H), 7.72-7.82(m, 1H), 8.05-8.10(d, 1H), 8.18-8.23(m, 1H)

- 15 MS APCI+ m/z 398 [M-H]⁺

Example 665-[2-[(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-9(5H)-yl]-N-methylpyridine-2-carboxamide

20



The title compound was prepared from the product of example 63 and methylamine hydrochloride, using a similar method to that of example 64, as a colourless solid in 13% yield.

- 25 ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.05-1.18(m, 6H), 1.72-1.85(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.70-3.00(bm, 6H), 3.78(m, 2H), 4.45(s, 2H), 5.02(m, 1H), 6.61(d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.92(m, 1H), 8.38(m, 1H)

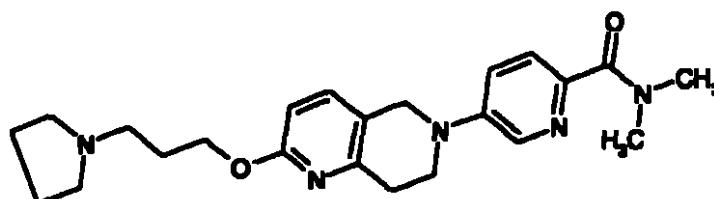
MS APCI+ m/z 410 [M-H]⁺

30

Example 67

62
63

N,N-Dimethyl-5-[2-(3-pyrrolidin-1-yloxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-6(5*H*)-yl]pyridine-3-carboxamide

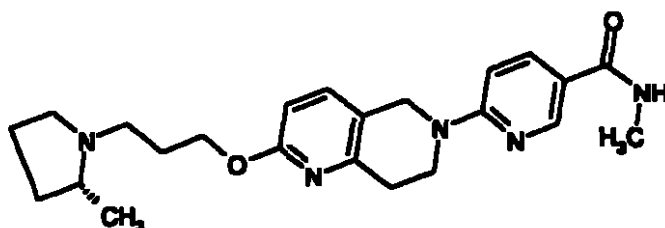


- 5 Dimethylamine hydrochloride (50mg, 0.61mmol) and *O*-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (50mg, 0.16mmol) were added to a solution of the product of example 62 (45mg, 0.12mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (2mL) and the mixture was stirred for 18 hours. The reaction mixture was then diluted with water and the aqueous mixture was extracted with ethyl acetate (2X). The combined extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1 to give a yellow oil. This oil was further purified by column chromatography on Biotage® amino silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane, 0:100 to 100:0 to afford the title compound as a pale yellow solid in 27% yield, 13mg
- 10
- 15 ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.73-1.82(m, 2H), 1.87-2.06(m, 4H), 2.45-2.63 (m, 6H), 2.97-3.05(m, 2H), 3.08(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.65-3.72(m, 2H), 4.28-4.38(m, 2H), 4.42(s, 2H), 6.60(d, 1H), 7.21-7.28(m, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.61-7.68(d, 1H), 8.22-8.28(m, 1H)
MS APCH+ *m/z* 410 [M]⁺

20

Example 63

N-Methyl-5-[2-(3-(2-methylpyrrolidin-1-yloxy)-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-6(5*H*)-yl)]pyridine-3-carboxamide



The product of preparation 35 (66mg,

- 25 0.31mmol), potassium carbonate (38mg, 0.28mmol) and NMP (10μL) were added to a solution of the product of preparation 20 (76mg, 0.28mmol) in chlorobenzene (4mL) and the mixture was heated under reflux for 72 hours. The reaction mixture was then cooled, azeotroped with methanol (30mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water and the organic layer was separated, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was
- 30 purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia,

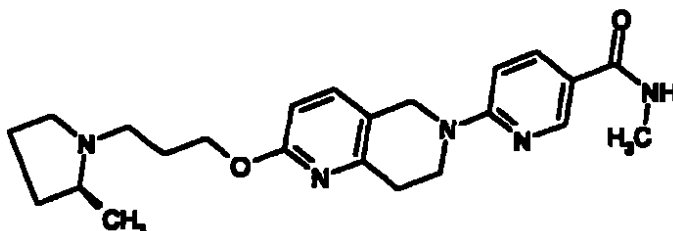
63
64

100:0:0 to 90:10:1. Re-crystallization of the relevant fraction from ethyl acetate afforded the title compound as a white solid in 49% yield, 55mg.

- ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.13(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.92-2.08 (m, 3H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.20(m, 1H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.64(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.98(m, 1H), 8.60(d, 1H)
- MS ES+ m/z 410 [M-H]⁺

Example 69

- 10 N-Methyl-6-[2-[2-[2,9-dimethyl-2-methylpyrrolidin-1-yl]ethoxy]-7,8-dihydro-1,5-naphthyridin-6(5H)-yl]-N-methylacetamide



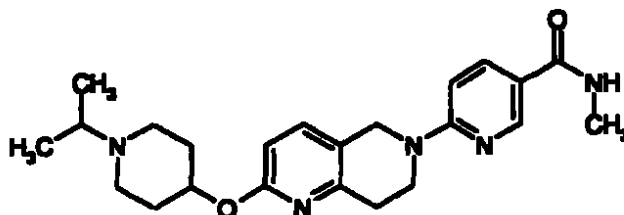
- 15 The title compound was prepared for the products of preparations 21 and 35, using a similar method to that of example 68. Purification of the crude product was carried out firstly by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1. Secondly, the resulting oil was purified by column chromatography on Biotage® amino silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane, 0:100 to 100:0. Re-crystallization of the relevant fraction from ethyl acetate then afforded the title compound as a solid in 36% yield.

- 20 ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.13(d, 3H), 1.45(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.92-2.08 (m, 3H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.93(m, 2H), 3.03(m, 1H), 3.20(m, 1H), 4.00(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.70(s, 2H), 6.64(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.98(m, 1H), 8.60(m, 1H)
- MS ES+ m/z 410 [M-H]⁺

25

Example 70

6-[2-[1-(isopropyl)pyrrolidin-4-yl]ethoxy]-7,8-dihydro-1,5-naphthyridin-6(5H)-yl]-N-methylacetamide



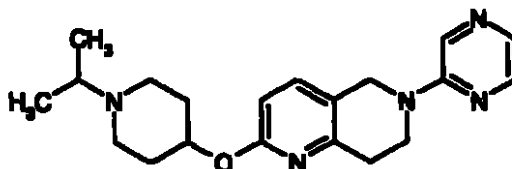
65

The title compound was prepared from the products of preparations 35 and 39 using a method similar way to example 69, as a white solid in 47% yield.

- 5 ¹HNMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.09(m, 6H), 1.80(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.47(m, 2H), 2.77(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.94(m, 2H), 4.00(m, 2H), 4.68(s, 2H), 5.03(m, 1H), 6.61(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.88(m, 1H), 8.61(m, 1H)
MS ES+ m/z 410 [MH]⁺

Example 71

- 10 2-((1-isopropylpiperidin-4-yloxy)-5-pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine



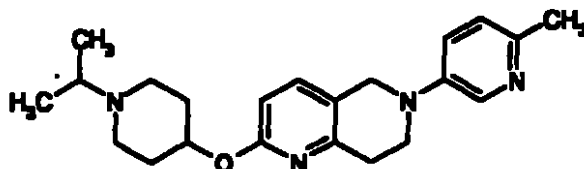
The title compound was prepared from the product of preparation 39 and 2-chloropyrazine, using a method similar to that of example 33, as a yellow oil in 32% yield.

- 15 ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.90-1.18(m, 6H), 1.70-1.85(m, 2H), 1.96-2.18(m, 2H), 2.32-2.56(m, 2H), 2.67-2.98(m, 6H), 3.80-3.91(m, 2H), 4.55(s, 2H), 5.00(m, 1H), 6.50(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.73-7.87(m, 1H), 7.99-8.04(m, 1H), 8.20(m, 1H)
MS APCI+ m/z 354 [MH]⁺

20

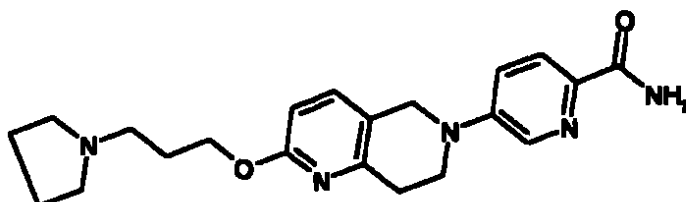
Example 72

- 2-((1-isopropylpiperidin-4-yloxy)-5-(3-methylpyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine



- 25 The title compound was prepared from the product of preparation 39 and 5-chloro-2-methylpyridine, using a method similar to that of example 33. Further purification of the crude compound by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate:pentane:diethylamine, 65:30:5, afforded the title compound as a yellow oil in 18% yield.
- 30 ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.94-1.06(m, 6H), 1.63-1.86(m, 2H), 1.89-2.08(m, 2H), 2.30-2.40(m, 5H), 2.64-2.80(s, 3H), 2.83-3.00(m, 2H), 3.35-3.63(m, 2H), 4.18(s, 2H), 4.79-5.12(m, 1H), 6.48(d, 1H), 6.95(d, 1H), 7.14(m, 1H), 7.28(m, 1H), 8.11(m, 1H)

66

MS APCI+ m/z 367 [MH]⁺**Example 73****5-(2-(2-Pyrrolidin-1-yloxypropoxy)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-9(5H)-yl)pyridine-3-carboxamide**

5

Oxalyl chloride (10mL) in N,N-dimethylformamide (25μl) was added to a solution of the product of example 62 (280mg, 0.34mmol) in dichloromethane (20mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene (10mL). The residue was then re-dissolved in dichloromethane and a saturated solution of ammonia in dichloromethane (20mL) was added. The solution was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was then diluted with further dichloromethane (50mL) and washed with water (20mL). The aqueous phase was separated and re-extracted with dichloromethane (20mL) and ethyl acetate (2x20mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia 100:0:0 to 80:10:1 gave the crude product as a brown solid. The solid was triturated with ethyl acetate and purified further by column chromatography on Biotage® amino silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 0:100 to afford the title compound as a colourless solid in 3% yield, 4mg.

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.83(m, 4H), 2.02(m, 2H), 2.60-2.72(bm, 6H), 2.99(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.48(s, 2H), 6.63(d, 1H), 7.43(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.95(m, 1H), 8.36(m, 1H)

MS APCI+ m/z 382 [MH]⁺

The following Preparations illustrate the synthesis of certain intermediates used in the preparation of the preceding Examples.

Preparation 1: Propiolamide

Methyl propiolate (12.6g, 150mmol) was added dropwise to a concentrated ammonium hydroxide solution (42mL) cooled to -78°C, and the mixture was allowed to stir for 1 hour. The reaction mixture was then warmed to 25°C over the period of 1 hour and the resulting yellow solution was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as a pale yellow solid, 10.5g.

Preparation 2: 6-Benzyl-5,5,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2(1H)-one

35

- 1-Benzyl-4-piperidone (15g, 79.3mmol) and pyrrolidine (7.5mL, 90mmol) were dissolved in toluene (90mL) and the solution was heated under reflux, with the removal of water under Dean and Stark conditions, for 5 hours. The solution was then cooled to room temperature and the product of preparation 1 (10.5g, 150mmol) was added. The mixture was re-heated under reflux, using Dean and Stark conditions, for a further 8 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature and was triturated with toluene (150mL) to yield an orange coloured solid. The solid was filtered off and the filtrate was evaporated under reduced pressure to give a red oily residue. The residue was dissolved in dichloromethane (400mL), washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (2x300mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 97:3:0.2 to 93:7:0.7, followed by titration with diethyl ether afforded the title product in 30% yield, 5.57g.

Preparation 3: 6-Benzyl-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine

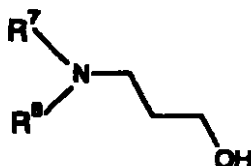
- A mixture of the product of preparation 2 (15.1g, 63mmol), phosphorous oxychloride (150mL) and phosphorous pentachloride (13.2g, 63mmol) was heated under reflux for 3 hours. The mixture was then carefully poured onto ice water. The aqueous mixture was neutralised with saturated sodium hydrogen carbonate solution and was extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:0.5, to afford the title product as a solid in 38% yield, 6g.

Preparation 4: 3-Pyrrolidin-1-ylpropan-1-ol

- 3-Bromopropan-1-ol (27.3mL, 302mmol) was added to a solution of pyrrolidine (47.2g, 655mmol) in toluene (1000mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction mixture was then filtered and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was distilled and the title product was obtained as a colourless liquid at 100°C/7mmHg, (23.1g, 89%).

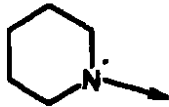
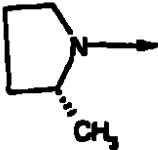
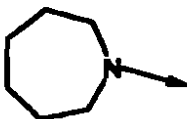
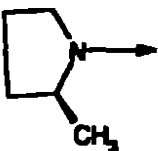
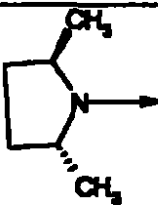
Preparations 5 to 9

The following compounds of the general formula shown below were prepared from 3-bromopropan-1-ol and the appropriate cyclic amine, using a similar method to preparation 4.



No.	NR ⁷ R ⁸	Yield	No.	NR ⁷ R ⁸	Yield
-----	--------------------------------	-------	-----	--------------------------------	-------

68
68

5		52%	8		39%
6		10%	9		42%
7		23%			

Preps 8 and 9: Pure enantiomers of 2-methyl pyrrolidine can be obtained by resolution with $\pm$ tartaric acid as described in *Acta. Pharm. Suecica* 15, 255-263; 1978.

Preps 5-7: Compounds were purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 100:0:0 to 90:10:1.

Preparation 10: 8-Benzyl-2-(3-morpholin-1-ylacetoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthiridine

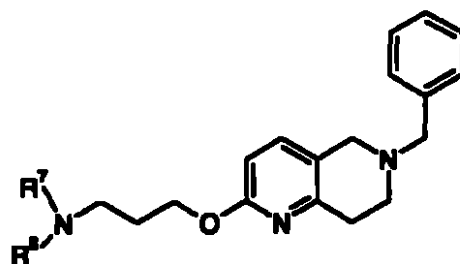
The product of preparation 4 (1.79g, 13.9mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (100mL) and the solution was cooled in an ice bath. 1M Potassium *tert*-butoxide solution in tetrahydrofuran (23.2mL, 23.2mmol) was added dropwise and the solution was stirred at 0°C for 10 minutes. A solution of the product of preparation 3 (3g, 11.8mmol) in tetrahydrofuran (50mL) was added and the mixture was heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and was diluted with a mixture of ethyl acetate (150mL) and brine (150mL). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (2x150mL). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give an orange solid. Purification of the solid by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia, 100:0:0 to 95:5:1, afforded the title compound as a colourless solid in 70% yield, 2.87g.

20

Preparations 11 to 15

The following compounds of the general formula shown below were prepared from the product of preparation 3 and the appropriate alcohol, using a similar method to preparation 10.

~~68~~
69



No.	NR ¹ R ²	Yield	No.	NR ¹ R ²	Yield
11		98%	14		50%
12		62%	15		21%
13		79%			

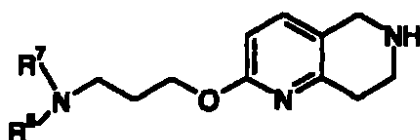
Preparation 16: 2-(3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine

- 5 To an ice-cooled solution of the product of preparation 10 (4.55g, 13.0mmol) in methanol (250mL) was added portionwise ammonium formate (4.08g, 64.8mmol) and 10% w/w Pd/C (2.5g). The mixture was heated under reflux for 35 minutes. The reaction mixture was then cooled, diluted with dichloromethane (100mL) and filtered through Arbocel®, washing through with dichloromethane (200mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 99:1:1 to 80:20:1, to afford the title product as a white solid in 42% yield, 1.43g
- 10

Preparations 17 to 21

- 15 The following compounds of the general formula shown below were prepared by de-benzylation of the appropriate tetrahydro-1,8-naphthyridine using a method similar to preparation 16.

59
70



No.	NR'R"	Yield	No.	NR'R"	Yield
17		45%	20		94%
18		68%	21		14%
19		78%			

Preparation 22: N-(4-iodopyridin-3-yl)-2,2-dimethylpropanamide

- 5 A solution of 2,2-dimethyl-N-pyridin-3-ylpropanamide [(1g, 5.61mmol), *J. Org. Chem.*, 48(20), 3401;1998] in tetrahydrofuran (10mL) and diethyl ether (30mL) was cooled to -78°C and TMEDA (2.1mL, 14mmol) and ⁿbutyl lithium (1.6M in hexane, 8.8mL, 14mmol) were added dropwise. The mixture was stirred for 15 minutes and was then warmed to -10°C and stirred for a further 2 hours. The reaction mixture was again cooled to -78°C and a solution of iodine (3.56g, 14mmol) in tetrahydrofuran (10mL) was added dropwise.
- 10 The resulting slurry was stirred at -78°C for 2 hours. The mixture was warmed to 0°C and was quenched with saturated aqueous sodium thiosulfate solution (50mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x30mL). The combined organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 50:50 afforded the title compound as a yellow solid in 38% yield, 855mg.
- 15

Preparation 23: 4-iodopyridin-3-amine

- 20 The product of preparation 22 (4.69g, 15.4mmol) and dilute sulphuric acid (24%, 120mL) were heated under reflux for 1 hour. The mixture was then cooled, basified with solid sodium hydrogen carbonate to pH8 and extracted with dichloromethane (3x200mL). The combined organic solutions were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on

70
71

silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 100:0 to 90:10, afforded the title compound as a brown solid in 90% yield, 3.04g.

Preparation 24: Ethyl 3-(3-aminopyridin-4-yl)acrylate

5

The product of preparation 23 (1.1g, 5mmol), ethyl acrylate (0.65mL, 6mmol), palladium acetate (112mg, 0.5mmol), tri-(*O*-tolyl) phosphine (3.04mg, 1mmol), triethylamine (0.84mL, 6mmol) and *N,N*-dimethylformamide (10mL) were mixed together and heated at 80°C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled to 25°C and was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (20mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (20mL). The combined organic solutions were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 100:0 to 95:5, to afford the title product as a dark brown oil in 67% yield, 648mg.

10

Preparation 25: 1,7-Naphthyridin-2(1H)-one

A solution of the product of preparation 24 (1.32g, 6.89mmol) and sodium ethoxide (21% in ethanol, 10.3mL, 27.58mmol) in ethanol (30mL) was heated at 90°C for 1 hour. The reaction mixture was then cooled to room temperature and was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol, 100:0 to 90:10, to afford the title compound as a white solid in 63% yield, 635mg.

15

Preparation 26: 7-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin-2(1H)-one

A suspension of the product of preparation 25 (423mg, 2.89mmol) in ethanol (10mL) was heated at 70°C for 5 minutes, benzyl bromide (0.34mL, 2.89mmol) was then slowly added and the mixture was heated under reflux for 3 hours. The mixture was cooled to 0°C and sodium borohydride (0.55g, 14.5mmol) was added. The mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and was then allowed to warm to room temperature. 6M hydrochloric acid (2mL) was carefully added and stirring continued at room temperature for 90 minutes. The resulting mixture was basified to pH 10 with 2M sodium hydroxide (10mL) and was partitioned between ethyl acetate (20mL) and water (10mL). The layers were separated and the aqueous was extracted with a dichloromethane/methanol mixture (95:5, 2x 20mL). The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid in 90% yield, 626mg.

25

30

35

Preparation 27: 7-Benzyl-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine

To a solution of the product of preparation 26 (620mg, 2.22mmol) in toluene (30mL) was added the product of preparation 4 (344mg, 2.64mmol), tri-*n*-butylphosphine (0.68mL, 2.64mmol) and 1,1'-azobis(*N,N*-dimethylformamide) (458mg, 2.24mmol) and the reaction mixture was stirred at 85°C for 18

40

71
72

hours. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 90:10:0.5. The crude product was dissolved in dichloromethane (20mL), washed with 2M sodium hydroxide, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title compound in 33% yield, 255mg.

5

Preparation 28: 2-(3-Pyrrolidin-1-ylpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine

The title compound was prepared from the product of preparation 27, using a similar method to preparation 16, as a colourless oil in 70% yield.

10

Preparation 29: 3-Bromo-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridine

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.93g, 23mmol) was added to a solution of 2,6-dibromopyridine (5g, 21mmol) in *N,N*-dimethylformamide (10mL) and the mixture was allowed to stir for 10 minutes. 2,2,2-Trifluoroethanol (2.53g, 25.2mmol) was then added and the mixture was heated at 60°C for 90 minutes. The reaction mixture was then partitioned between water and ethyl acetate and the layers were separated. The organic layer was washed with a further volume of water, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a liquid residue. Purification of the liquid by column chromatography on silica gel, eluting with petroleum ether (80-80):dichloromethane, 99:1, afforded the title compound as a white liquid in 80% yield, 4.3g.

20

Preparation 30: 4-Ethyl-3-fluoropyridine

Butyllithium (1.6M in tetrahydrofuran, 62.4mL, 100mmol) was added dropwise to a solution of diisopropylamine (10g, 100mmol) in tetrahydrofuran (110mL), cooled to -78°C. 3-Fluoropyridine (10g, 100mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 1 hour with the temperature maintained below -60°C. Ethyl iodide (31.2g, 200mmol) was then added dropwise and the mixture was allowed to stir at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was slowly diluted with water, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a crude residue. The residue was distilled and title product was obtained during a temperature range of 152-156°C, in 35% yield, 4.48g.

30

Preparation 31: 2-Chloro-4-ethyl-5-fluoropyridine

35

The product of preparation 30 (7.4g, 50mmol), aqueous hydrogen peroxide (15%, 15mL) and acetic acid (25mL) were mixed together and heated at 80°C for 24 hours. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo* and azeotroped with water (2x50mL). The residue was dissolved in dichloromethane (50mL) and solid sodium carbonate was added until neutralisation occurred. The resulting mixture was stirred for 18 hours at room temperature and was then dried over magnesium

40

72
73

sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia, 93:7:1, to afford the intermediate pyridine oxide. The intermediate was then mixed with phosphorus oxychloride (40mL) and was heated at 120°C for 30 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and poured onto a mixture of ice and 0.88 ammonia. The layers were separated and the organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with hexane:diethyl ether, 95:5 to afford the title compound as a clear oil in 28% yield, 2.31g.

10

Preparation 32: 2-Bromo-4-propoxypyridine

To a solution of sodium (480mg, 21mmol) dissolved in 1-propanol (45mL), was added 2-bromo-4-nitropyridine [(3.2g, 19.2mmol), *J. Med. Chem.* 46(7), 1273-1276; 2003] and the mixture was heated at 95°C for 2 hours. The solvent was then evaporated under reduced pressure and the residue was suspended in chloroform and filtered. The filtrate was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to give an oily residue. The residue was distilled and title product was obtained during a temperature range of 145-150°C, as a solid in 58% yield, 2.67g.

15

Preparation 33: 6-Bromo-N,N-dimethylpyridine-2-sulfonamide

2, 6-Dibromopyridine (12g, 60mmol) was dissolved in diethyl ether (150mL) and the solution was cooled to -70°C. *n*-Butyl lithium (1.6M in hexane, 35mL, 55mmol) was added slowly and the solution was stirred for 15 minutes. Sulfur dioxide gas was then passed through the mixture until a pale yellow precipitate was produced. The reaction mixture was then warmed to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was triturated with petroleum ether to afford the intermediate. The salt was then suspended in dichloromethane, cooled to -70°C and sulfur chloride (75mL, 93mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 75 minutes and dimethylamine was then added until a basic pH was achieved. The mixture was washed with water and the organic solution was dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Trituration of the residue with dichloromethane and petroleum ether afforded the title compound as a white solid in 35% yield, 5.1g

20

25

30

Preparation 34: 5-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid tert-butyl ester

para-Toluene sulfonyl chloride (262mg, 1.38mmol) was added to a solution of 5-bromo-2-carboxypyridine (118mg, 0.58mmol) and pyridine (0.3mL, 0.39mmol) in *tert*-butanol (1mL) and the mixture was stirred at 40°C for 10 minutes and room temperature for 2 hours. Saturated sodium hydrogen carbonate solution (4mL) was then added and the mixture was stirred for 5 minutes. Diethyl ether was next added and the biphasic mixture was stirred for a further 10 minutes. The organic layer was then separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column

35

73
74

chromatography on silica gel, eluting with pentane:ethyl acetate, 100:0 to 80:20, afforded the title compound as a colourless solid in 73% yield, 110mg.

Preparation 36: 6-Bromo-N-methyl-nicotinamide

5

N,N-Carbonyldiimidazole (480mg, 2.96mmol) was added to a solution of 6-bromonicotinic acid (480mg, 2.96mmol) in dimethylsulfoxide (2mL) and the mixture was stirred for 24 hours. Methylamine (2M in THF, 6mL, 12mmol) was then added and the mixture was stirred for a further 18 hours. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was diluted with water (25mL) and extracted with dichloromethane (3x10mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate to afford the title compound as a colourless solid in 59% yield, 300mg.

10

Preparation 38: 6-Bromo-N,N-dimethyl-nicotinamide

15

N,N-Carbonyldiimidazole (1g, 6.17mmol) was added to a solution of 6-bromonicotinic acid (1g, 4.95mmol) in dimethylsulfoxide (4.16mL) and the mixture was stirred for 24 hours. Dimethylamine (40% in water, 8.3mL, 37mmol) was then added and the mixture was stirred for a further 18 hours. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (20mL) and washed with water (10mL). The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate to afford the title compound in 46% yield, 520mg.

20

Preparation 37: 1-isopropyl-piperidin-4-ol

25

A mixture of 4-hydroxypiperidine (10g, 0.10mol), acetone (21.8mL, 0.30mol), acetic acid (5.7mL, 0.10mol) and tetrahydrofuran (150mL) was stirred in an ice bath for 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (31.3g, 0.16mol) was then added portionwise and the mixture was stirred for a further 10 minutes. The reaction mixture was then warmed and stirred at room temperature for 10 minutes and at 40°C for 2.5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in water (50mL). The aqueous solution was basified to pH9 with 0.88 ammonia and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was then extracted with diethyl ether (2x200mL) and the combined extracts were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia, 98:4:1 to 90:10:1, to afford the title product as a yellow oil in quantitative yield, 14.6g.

30

35

Preparation 39: 6-Benzyl-3-((1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridine

Potassium *tert*-butoxide (2.37g, 21mmol) was added to a solution of the product of preparation 37 (3g, 21mmol) in tetrahydrofuran (20mL) and the solution was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of the product of preparation 3 (1.8g, 6.9mmol) in tetrahydrofuran (20mL) was added and the

40

78
75

mixture was heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between dichloromethane (150mL) and water (30mL). The layers were separated and the aqueous layer was re-extracted with dichloromethane (150mL). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil. Purification of the solid by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol: 0.88 ammonia, 98:4:1 to 95:5:1, afforded the title compound in 80% yield, 2.02g.

Preparation 39: 2-((1-((acetyloxy(4-vinyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthylidene

10

Palladium (II) hydroxide (50mg) was added to a solution of the product of preparation 38 (500mg, 1.37mmol) and 2M hydrochloric acid (1.37mL) in ethanol (8mL) and the mixture was stirred under 50psi of hydrogen for 2 hours at 50°C. The mixture was then filtered through Arbocel®[®], washing through with ethanol, and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford the title product as a colourless oil in 21% yield, 1.43g

15

A radioassay binding assay for [3H]-doletilide binding to the hERG product expressed in HEK-293S cells.

20

hERG expressing HEK-293S cells were obtained from University of Wisconsin and membranes prepared according to standard protocols. Membranes were diluted in assay buffer, consisting of Tris-HCl 50 mM; KCl 10mM; MgCl₂ 1mM pH 7.4 with NaOH, and were pre-coupled with 120mg/ml YSI polylysine Scintillation Proximity Beads in a ratio of 16ug protein to 1mg bead for 2 hours at 4°C. The coupled beads were separated from uncoupled protein by centrifugation and re-suspended in cold assay buffer to give a working solution of 6.25 mg/ml. 20 µl of test compound was added to a 96-well microtiterplate at a final assay top concentration of 10µM in serial 1/2 log dilutions (1 in 3.162) to generate at 10 point IC₅₀ curve. 20 µl of ³H-UK068798 (Doletilide, Amersham; specific activity 78-83 Ci/mmol) was placed in each well of a 96 well plate to a final assay concentration of ~5nM. To this, 180 µl of bead/membrane mixture was added. The assay plates were shaken for 1 hour at room temperature and incubated for a further 30 minutes at room temperature for beads to settle. The plates were then read on a Packard TopCount NXT. The percentage displacement of ³H-UK068798 was calculated using 0% as defined by 1%DMSO vehicle in well and 100% as defined by 10 µM UK-068798. Dose response curves were fitted using a four parameter logistical fit and the K_i value was derived using the Cheng-Prusoff equation (Cheng, Y.C. & Prusoff, W.H. (1973). *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3099-3108.)

25

30

35

H3 Cell Based Functional Assay

- Compounds were evaluated using a cell based functional assay measuring cAMP through β -lactamase reporter gene activity. A stable cell line was generated from HEK-293 cells expressing a CRE- β -lactamase reporter gene and transfected with human histamine H_3 receptor cDNA. Cells were seeded at a density of 500,000 cells/ml, and grown overnight in MEM (Invitrogen) supplemented with 1% dialysed
- 5 FBS (Sigma), 2mM glutamine (Sigma), 1mM sodium pyruvate (Sigma), 0.1mM non essential amino acids (Invitrogen) and 25mM HEPES (Sigma) in poly D lysine coated 384 well plates (BD Biosciences). H_3 receptor agonist Imetit (Tocris) dose dependently inhibited 10 μ M forskolin (Calbiochem) stimulated synthesis of cAMP measured after 4.5hours by β -lactamase cleavage of CCF4-AM dye (Invitrogen). For
- 10 IC_{50} determination, test compounds were prepared in PBS (Sigma) and DMSO (Sigma) at a dose response of 5×10^{-10} to 5×10^{-4} M with a final DMSO concentration in the assay of 0.5%. Cells were incubated for 15 minutes plus/minus compound and their ability to permit 10 μ M forskolin-stimulated cAMP synthesis in the presence of 1nM Imetit was measured as described above. Functional K_i values were calculated from the IC_{50} of compounds tested as antagonists based on an experimentally determined Imetit EC_{50} (represented in the equation as K_d) of 350pM, and an Imetit concentration [L] of 1nM,
- 15 according to the Cheng-Prussoff equation where $K_i = (IC_{50})/(1 + ([L]/K_d))$.

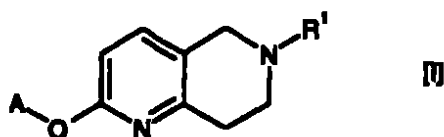
- The compounds of the Examples have been tested in the H_3 assays described above and were found to have a K_i value of less than 1000 nM in the H_3 cell based functional assay. The most preferred examples have a K_i value of less than 30 nM in the H_3 cell based functional assay and a K_i value of greater than
- 20 4500 nM in the dofetilide binding assay. The data for some of said preferred compounds are given below as a matter of example:

Ex. No.	K_i (H_3 cell based assay – nM)	K_i (dofetilide binding assay – nM)	Ex. No.	K_i (H_3 cell based assay – nM)	K_i (dofetilide binding assay – nM)
22	9.18	51750	64	4.67	55482
23	10.28	11500	65	18.28	48057
24	8.21	35650	67	19.85	100000
25	5.58	55600	68	8.28	100000
28	5.24	9885	70	6.32	94353
29	19.79	64400	71	13.73	22865
44	18.14	85800	72	4.86	13700
48	14.54	100000			

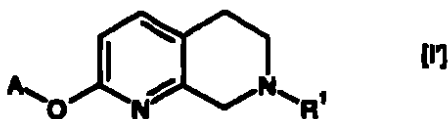
26
27

Claims

1. A compound having formula (I):



5 or of formula (I'):



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

- R¹ is het¹, optionally substituted by one or two substituents independently selected from:

halogen

10 (C₁-C₄)alkyl, optionally substituted by halogen

(C₁-C₄)alkoxy, optionally substituted by halogen

CN

morpholino

-NR²R³

15 -(CH₂)ₙC(O)NR²R³

-(CH₂)ₙC(O)O-R⁴

-(CH₂)ₙ-NR⁵-C(O)-R⁴

-(CH₂)ₙ-NR⁵-C(O)-NR²R³

-SO₂-NR²R³

20 -SO₂-(C₁-C₄ alkyl)

-R⁵

-O-R⁵

wherein independently for each substituent

n is an integer selected from 0, 1, 2 and 3

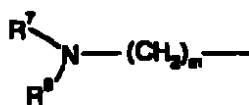
25 R², R³, are independently from each other selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl or R² and R³ taken together with the N atom to which they are attached form a 4, 5, 6 or 7 membered saturated heterocycle

R⁴ and R⁵ are independently from each other selected from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl

R⁵ is phenyl, optionally substituted by halogen, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy

30 • A is:

(I) a group of formula



wherein:

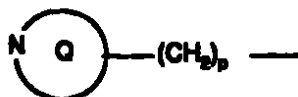
m is an integer from 2 to 6

R^7 and R^8 are each independently selected from hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl and hydroxy (C_1-C_6) alkyl or

5 R^7 and R^8 taken together with the N atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated heterocycle, wherein one C atom is optionally replaced by N, O, S, SO or SO_2 and wherein said saturated heterocycle is optionally substituted by one or two groups independently selected from (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, hydroxy, $C(O)O(C_1-C_4)$ alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alkyl- NH_2 , $-C(O)NH_2$, halo, amino, (C_1-C_4) alkylamino and di $[(C_1-C_4)$ alkyl]amino

10 or

(II) a group of formula:



wherein

p is an integer selected from 0, 1 and 2

15 Q represents a 4, 5 or 6 membered saturated heterocycle optionally substituted by hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_7) cycloalkyl, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyl-COOH and $-(C_1-C_4)$ alkyl-O $-(C_1-C_4)$ alkyl-COOH

wherein het^1 is selected from monocyclic or bicyclic heteroaromatic groups having 5 to 10 ring members, which contain 1, 2, 3 or 4 heteroatom(s) selected from nitrogen, oxygen and sulphur.

20

2. A compound of formula (I) or (I') as defined in claim 1, wherein het^1 is selected from monocyclic heteroaromatic groups having 5 or 6 ring members, which contain 1 to 2 nitrogen atoms or 1 nitrogen atom and 1 oxygen atom and bicyclic aromatic heteroaromatic groups having 9 or 10 ring members, which contain 1 to 4 nitrogen atoms or 1 nitrogen atom and 1 oxygen atom.

25

3. A compound of formula (I) or (I') as defined in claim 2, wherein het^1 is selected from monocyclic heteroaromatic groups having 5 or 6 members, which contain from 1 to 2 nitrogen atoms.

4. A compound of formula (I) or (I') as defined in any of the preceding claims, wherein R^1 is substituted by

30 one or two substituents selected from

halogen,

(C_1-C_4) alkyl, optionally substituted by halogen,

(C_1-C_4) alkoxy, optionally substituted by halogen,

CN,

35

morpholino,

$-NR^2R^3$,

$-C(O)NR^2R^3$

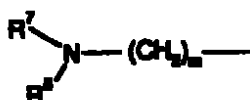
$-SO_2NR^2R^3$



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined in any of the preceding claims.

- 5 5. A compound of formula (I) or (I') as defined in claim 4, wherein R^1 is unsubstituted or substituted by (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, $C(O)NR^2R^3$ or $-SO_2-NR^2R^3$, wherein R^2 and R^3 are independently from each other selected from hydrogen and (C_1-C_4) alkyl.

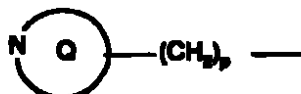
- 10 6. A compound of formula (I) or (I') as defined in any of the preceding claims wherein A is a group of formula:



wherein m is 2 or 3, preferably 3 and R^7 and R^8 taken together with the N atom to which they are attached form a 5 or 6 membered saturated heterocycle, which is unsubstituted or substituted by one or two (C_1-C_4) alkyl, preferably methyl.

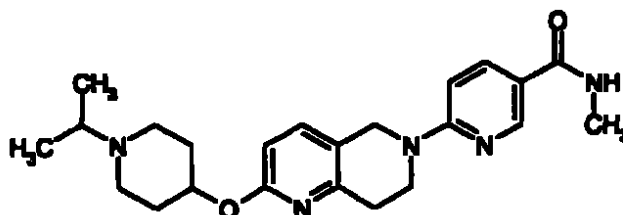
- 15 7. A compound of formula (I) or (I') as defined in claim 6, wherein R^7 and R^8 taken together with the N atom to which they are attached form a 5 membered saturated heterocycle, which is unsubstituted or substituted by one or two methyl.

- 20 8. A compound of formula (I) or (I') as defined in any of claims 1 to 5, wherein A is a group of formula:



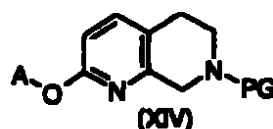
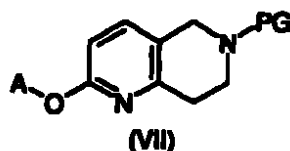
wherein p is 0 and Q is 6 membered saturated heterocycle, optionally substituted on the nitrogen atom by (C_1-C_4) alkyl.

- 25 9. A compound according to claim 1 which is 6-[2-[(1-isopropylpiperidin-4-yl)oxy]-7,8-dihydro-1,8-naphthyridin-8(5H)-yl]-N-methylnicotinamide of formula:



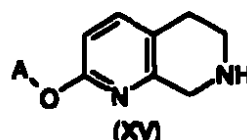
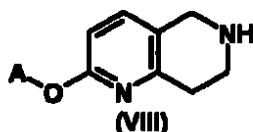
10. A compound having formula (VI) or (XIV):

24
80



wherein A is as defined in claim 1 and PG is a protecting group, preferably benzyl or allyl.

11. A compound having formula (VIII) or (XV):



wherein A is as defined in claim 1.

12. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or (I') or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 9, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

13. A compound of the formula (I) or (I') as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as a medicament.

14. The use of a compound of the formula (I) or (I') as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a medicament to treat a disease for which a H_2 ligand is indicated.

15. The use of a compound of the formula (I) or (I') according to claim 14, for the manufacture of a medicament for the treatment of sleep disorders, migraine, dyskinesia, stress-induced anxiety, psychotic disorders, epilepsy, Cognition deficiency diseases such as Alzheimer's disease or mild cognitive impairment, depression, mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychotic disorders, obesity, dizziness, vertigo, epilepsy, motion sickness, female and male sexual dysfunction, inflammatory diseases, adult respiratory distress syndrome, acute respiratory distress syndrome, bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, asthma, emphysema, rhinitis, chronic sinusitis, allergy, allergy-induced airway responses, allergic rhinitis, viral rhinitis, non-allergic rhinitis, perennial and seasonal rhinitis, nasal congestion and allergic congestion.

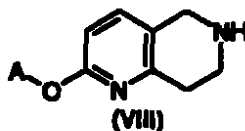
16. A method of treatment of a mammal, including a human being, suffering from a disease for which a H_2 ligand is indicated, comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of the formula (I) or (I') as defined in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof.

60
81

17. A combination of a compound of formula (I) or (I') as defined in any one of the claims 1 to 9 and another pharmacologically active agent.

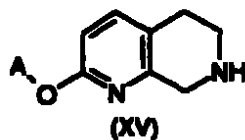
18. A combination as claimed in claim 17 wherein the other pharmacologically active agent is an histamine
5 H₁ receptor antagonist.

19. A process to obtain a compound of formula (I) or (I') according to any one of claims 1 to 9, comprising the step of reacting a halide of formula R¹-X wherein R¹ is as defined in any one of claims 1 to 9 and X is halo, in the presence of a base with respectively a compound of formula (VIII):



10

or of formula (XV):



wherein A is as defined in any one of claims 1 to 9.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No.
PCT/IB2005/001267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4745 A61K31/4985 A61K31/52
A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Main document classification searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than written 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/12214 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application the whole document	1,12-19
A	EP 1 295 883 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 26 March 2003 (2003-03-26) the whole document	1,12-19
A	H. STARK: "Recent advances in histamine H3/H4 receptor ligands" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 13, no. 6, 2003, pages 851-865, XP002298271 ASHLEY PUBLICATIONS LTD cited in the application the whole document	1,12-19



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 claim 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 underpin the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2005

Date of mailing of the international search report

07/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2200 HP Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Info - International Application No
 PL 1/182005/001267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0212214 A	14-02-2002	US 2002065278 A1	30-05-2002
		AU 8111901 A	18-02-2002
		AU 8112101 A	18-02-2002
		AU 8473301 A	18-02-2002
		BR 0113161 A	06-04-2004
		BR 0113162 A	06-04-2004
		CA 2418369 A1	14-02-2002
		CA 2419027 A1	14-02-2002
		CA 2419036 A1	14-02-2002
		CN 1468221 A	14-01-2004
		CN 1468227 A	14-01-2004
		CZ 20030685 A3	13-08-2003
		CZ 20030686 A3	13-08-2003
		EP 1311499 A2	21-05-2003
		EP 1311482 A2	21-05-2003
		EP 1313721 A2	28-05-2003
		HU 0302893 A2	29-12-2003
		HU 0302959 A2	29-12-2003
		JP 2004511438 T	15-04-2004
		JP 2004505960 T	26-02-2004
		MX PA03001267 A	30-07-2004
		PL 360373 A1	06-09-2004
		PL 360886 A1	20-09-2004
		WO 0212224 A2	14-02-2002
		WO 0212214 A2	14-02-2002
		WO 0212190 A2	14-02-2002
		US 2002040024 A1	04-04-2002
		US 2002037896 A1	28-03-2002
		ZA 200301853 A	21-06-2004
		ZA 200301854 A	21-06-2004
EP 1295883 A	-26-03-2003	AU 6274101 A	02-01-2002
		BR 0111799 A	27-05-2003
		CA 2412199 A1	27-12-2001
		EE 200200698 A	16-08-2004
		EP 1295883 A1	26-03-2003
		HU 0301319 A2	29-09-2003
		MX PA02012599 A	14-05-2003
		NO 20026148 A	20-02-2003
		NZ 523189 A	27-08-2004
		PL 363869 A1	29-11-2004
		SK 17682002 A3	05-08-2003
		US 2003166673 A1	04-09-2003
		CN 1447809 A	08-10-2003
		CZ 20024153 A3	18-06-2003
		WO 0198300 A1	27-12-2001



Derivados de tetrahidronaftiridina

Esta invención se refiere a derivados de tetrahidronaftiridina y a procedimientos para la preparación de intermedios usados en la preparación de composiciones que contienen y los usos de tales derivados.

Los derivados de tetrahidronaftiridina de la presente invención son ligandos del receptor H_3 de histamina y tienen numerosas aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de rinitis alérgica.

Los receptores H_3 de histamina se encuentran entre otros en las terminales presinápticas de los nervios periféricos, donde modulan la transmisión autonómica y modulan una diversidad de respuestas orgánicas terminales bajo control del sistema nervioso autonómico. También son heterorreceptores, que modulan la liberación de otros numerosos transmisores tales como dopamina, glutamato, noradrenalina, serotonina, GABA, acetilcolina, algunos péptidos y co - transmisores.

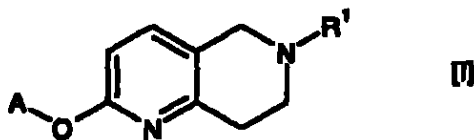
Recientemente se han desarrollado numerosos ligandos del receptor H_3 de histamina. Una visión general del actual avance en la investigación de ligandos del H_3 y patentes se proporciona en *Expert Opin. Ther. Patents* (2003) 13 (6). Los ejemplos de ligandos del receptor H_3 de histamina se pueden encontrar en los documentos WO 02/76925, WO 00/06254, WO 02/12190, WO 02/12214 y WO 02/06223.

Los ligandos del receptor H_3 se cree que son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo tanto trastornos del sistema nervioso central como enfermedades inflamatorias. Los ejemplos de enfermedades en las que el tratamiento con ligandos del H_3 se cree que son

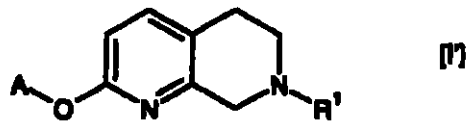
útiles son enfermedad inflamatoria del Intestino, enfermedad de Crohn, colitis
ulcerosa, trastornos del sueño, migraña, discinesia, ansiedad inducida por
estrés, trastornos sicóticos, epilepsia, enfermedades de deficiencia de
cognición tales como enfermedad de Alzheimer o alteración cognitiva suave,
5 depresión, trastornos de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad,
trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), trastornos sicóticos,
obesidad, mareo, epilepsia, náuseas por movimiento, vértigo, disfunción sexual
femenina y masculina, enfermedades respiratorias tales como síndrome de
insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria
10 aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas de
las vías aéreas inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no
alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica.

Aunque se conocen los ligandos de H_3 todavía existe una necesidad de
15 proporcionar nuevos ligandos de H_3 que sean buenos candidatos de fármacos.
En particular, los compuestos preferidos se deben unir potencialmente al
receptor H_3 de histamina mientras muestran poca afinidad para los otros
receptores. Se deben absorber bien desde el tracto gastrointestinal, ser
metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.
20 No deben ser tóxicos y mostrar pocos efectos secundarios.

Por consiguiente la presente invención proporcionan un compuesto de
fórmula (I):



o de fórmula (I')



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

5

- R¹ es het¹, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno

alquilo(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

10

alcoxi(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

-CN

morfolino

-NR²R³

-(CH₂)_nC(O)NR²R³

15

-(CH₂)_nC(O)O-R⁴

-(CH₂)_nNR⁵-C(O)-R⁴

-(CH₂)_nNR⁵-C(O)-NR²R³

-SO₂NR²R³

-SO₂-alquilo(C₁ - C₄)

20

-R⁶

-O-R⁶

en los que independientemente para cada sustituyente:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3

R², R³, están independientemente de cada otro seleccionados entre

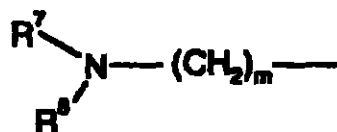
hidrógeno y alquilo(C₁ - C₄) o R² y R³ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros

5 R⁴ y R⁵ están independientemente de cada otro seleccionados entre hidrógeno y alquilo(C₁ - C₄),

R⁵ es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo(C₁ - C₄), o alcoxi(C₁ - C₄),

• A es:

10 (I) un grupo de fórmula



en la que

m es un número entero entre 2 y 6

15 R⁷ y R⁸ están cada uno de ellos seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo(C₁ - C₆), cicloalquilo(C₃ - C₇) e hidroxialquilo(C₁ - C₆) o

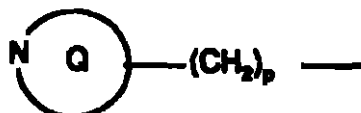
20 R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, en el que un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO₂ y en el que dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo(C₁ - C₄), alcoxi(C₁ - C₄), alcoxi(C₁ - C₄)alquilo(C₁ - C₄), hidroxialquilo (C₁ - C₄), hidroxí, C(O)Oalquilo(C₁ - C₄), -C(O)-alquilo(C₁ - C₄)-NH₂, -C(O)NH₂,

88

halo, amino, alquil(C₁ - C₄)amino y di[alquil(C₁ - C₄)]amino

o

(ii) un grupo de fórmula



5 en la que

p es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2

Q representa un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros

opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo(C₁ - C₆), cicloalquilo(C₃ - C₇), hidroalquilo(C₁ - C₆), -alquil(C₁ - C₄)-COOH y -alquil(C₁ - C₄)-O-alquil(C₁ - C₄)-COOH

10

en la que het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomo (s) seleccionado (s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

La ventaja de los compuestos de la invención es que combinan un aumento de potencia de H³ con una reducción de potencial para los efectos secundarios cardiovasculares. Los ensayos para determinar la potencia de H₃ y efectos secundarios cardiovasculares se proporcionan en la sección experimental más adelante (el ensayo funcional basado en células de H₃ y unión de dofetilida al producto hERG, respectivamente).

20 En la presente descripción se usan las siguientes definiciones, salvo que se especifique otra cosa:

"halo" significa un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Alquilo (C₁ - C_x)" significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o

88
89

ramificada que tiene entre 1 y x átomos de carbono e incluye por ejemplo (cuando $x = 4$) metilo, etilo, propilo, l-propilo, n-butilo, l-butilo, sec-butilo y t-butilo y además (cuando $x = 6$) pentilo, l-pentilo, n-pentilo y hexilo. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o existen como sustituyentes de otros

5 radicales, por ejemplo en radicales alcoxi($C_1 - C_4$), radicales hidroalquilo($C_1 - C_6$), radicales alcoxi($C_1 - C_4$)alquilo($C_1 - C_4$), radicales alquilo($C_1 - C_4$)amino, radicales di[alquilo($C_1 - C_4$)]amino, radicales alquilo($C_1 - C_4$)-COOH, radicales alquilo($C_1 - C_4$)-O-alquilo($C_1 - C_4$)-COOH, etc ... Los ejemplos de radicales alcoxi($C_1 - C_4$) son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi,

10 sec-butoxi y *terc*-butoxi. Los radicales hidroalquilo($C_1 - C_6$) son radicales alquilo sustituidos con hidroxilo. Pueden contener 1 o varios sustituyentes hidroxilo, si no se establece de otra manera. Los ejemplos de radicales hidroalquilo($C_1 - C_6$) son hidroximetilo, 1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo. :

En el caso en el que los radicales alquilo($C_1 - C_x$) están sustituidos con

15 halo, tal radical puede contener 1 o varios átomos de halógeno, si no se establece otra cosa. Dicho halo es preferiblemente un fluoro, un cloro, un bromo o un yodo, en particular fluoro o cloro. Por ejemplo en un radical alquilo fluoro - sustituido, un grupo metilo puede estar presente como un grupo difluorometilo o uno trifluorometilo.

20 "Cicloalquilo($C_3 - C_7$)" significa un grupo carbocíclico monocíclico saturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono e incluye por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Heterociclo saturado" significa un grupo saturado monocíclico que tiene entre 4 y 7 miembros en el anillo, que contiene 1 átomo de nitrógeno y otro

25 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Los

89
90

ejemplos de heterociclos saturados adecuados son azetidinio, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y azepano.

"Het¹" se define en la presente invención como un grupo heteroaromático monocíclico o bicíclico que tiene entre 5 y 10 miembros en el anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomo (s). Los heteroátomos se seleccionan entre nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). En particular el grupo heteroaromático contiene bien (a) 1 a 4 átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Preferiblemente el grupo heteroaromático contiene entre 1 y 4 átomo (s) de nitrógeno en el anillo o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. El grupo heteroaromático está unido preferiblemente en C, lo que significa que el grupo está unido al átomo adyacente por un átomo de carbono en el anillo. El grupo heteroaromático puede estar no sustituido, monosustituido o disustituido, como se indicá en la definición de R¹ anteriormente para la fórmula general (I) e (I') según la presente invención. La sustitución es preferiblemente sobre un átomo de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen, pero no se limitan a: tiofeno, furano, pirrolo, pirazono, imidazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, isotiazolo, triazolo, oxadiazolo, tiadiazolo, tetrazolo, pirano, piridino, pirazino, pirimidino, pirdazino, triazino, tiadiazino, isobenzofurano, benzofurano, cromo, indolizino, isoindolo, indolo, indazolo, purino, quinolino, isoquinolino, ftalazino, naftiridino, quinazolinino, quinoxalinino, benzoxazolo, benzotiazolo, benzimidazolo, benzofurano y benzotieno.

Según un aspecto preferido de la invención, het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros en el anillo,

40
91

que contienen 1 a 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno y grupos heteroaromáticos aromáticos bicíclicos que tienen 9 ó 10 miembros en el anillo, que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno. Más preferiblemente, het¹ se selecciona entre
5 grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros, que contienen entre 1 y 2 átomos de nitrógeno. Het¹ está unido preferiblemente en C.

En los compuestos de fórmula (I) o (I') R⁴ y R⁵ son preferiblemente hidrógeno o metilo y R⁶ es preferiblemente fenilo sustituido con metoxi.

10 Los uno o dos sustituyentes sobre R¹ se seleccionan preferiblemente entre

halógeno

alquilo(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

alcoxi(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

15 CN

morfolino

-NR²R³

-C(O)NR²R³

-SO₂NR²R³

20 -R⁶

-O-R⁶

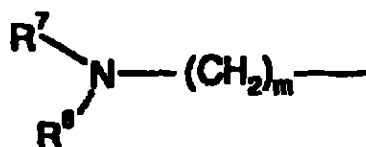
en los que R², R³ y R⁶ son como se han definido anteriormente

Más preferiblemente, R¹ está no sustituido o sustituido con alquilo(C₁ - C₄), alcoxi(C₁ - C₄), C(O)NR²R³ o -SO₂NR²R³, en los que R² y R³ están
25 Independientemente uno del otro seleccionados entre hidrógeno y alquilo(C₁ -

91
92

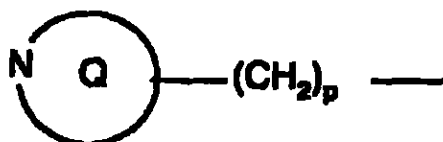
C₄), preferiblemente metilo

Según un aspecto preferido A es un grupo de fórmula



5 en la que m es 2 ó 3, preferiblemente 3 y R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros, que está no sustituido o sustituido con uno o dos alquilo(C₁ - C₄), preferiblemente metilo. Más preferiblemente R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 miembros, que está no sustituido o sustituido con uno o dos metilo.

10 Según otro aspecto preferido A es un grupo de fórmula:



en la que p es 0 y Q es un heterociclo saturado de 6 miembros, opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno con alquilo(C₁ - C₄), preferiblemente isopropilo.

15 Los compuestos específicos preferidos según la invención son los listados en los ejemplos de la sección más adelante, y más particularmente:

7-pirazinil-3-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina,

6-pirazin-2-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,

6-(6-metilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

20 naftiridina,

6-pirazin-3-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,

92
93

- N-metil-6-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida,
6-[2-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida,
- 5 2-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,
N,N-dimetil-6-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida,
2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-
- 10 1,6-naftiridina,
6-(6-metilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,
2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,
- 15 N-metil-5-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-2-carboxamida,
2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,
2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-
- 20 1,6-naftiridina,
6-(6-metilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,
N-metil-6-[2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida,
- 25 2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-6-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

93
94

naftiridina,

N,N-dimetil-5-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-2-carboxamida,

5 N-metil-5-[2-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-2-carboxamida,

N-metil-6-[2-(3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida,

2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-6-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina,

10 6-[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]-N-metilnicotinamida,

5-[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]-N-metilpiridina-2-carboxamida y

15 5-[2-[(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-2-carboxamida, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

20 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, 25 bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato,

malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido fosfato/fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas son las formadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzetina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se forman las hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemisulfato y de hemicalcio.

10 Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes procedimientos:

- (I) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') con el ácido o base deseado;
- (II) retirando un grupo protector de ácido- o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') o abriendo un anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseado; o
- (III) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuado.

96 95

Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

- 5 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término
- 10 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

- Incluido dentro del alcance de la invención están complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco - huésped en los que, al contrario de los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y huésped están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. También se incluyen
- 15 complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados, o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J. Pharm Sci, 64 (8), 1269 - 1288, por Halebian (agosto 1975).

- 20 De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') incluyen referencias a sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de las sales de los mismos.

- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') como se han definido en esta memoria descriptiva anteriormente,
- 25 incluyendo todos los polimorfismos y usos cristalinos de los mismos.

97/95

profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en esta memoria descriptiva más adelante y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o fórmula (I').

5 Como se ha indicado, los llamados 'pro - fármacos' de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') están también dentro del alcance de la invención. De este modo ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') que pueden tener poca o ninguna actividad ellos mismos se pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertir en compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión
10 hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en Pro - drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

15 Los profármacos según la invención se pueden, por ejemplo, producir reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro - restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

20 Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de fórmula (I)
25 o fórmula (I') se reemplaza por alquilo(C₁ - C₈);

98
97

- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') se reemplaza por alcanoll(C₁ - C₆)oximetilo; y
- (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') está/están reemplazados por alcanollo(C₁ - C₁₀).

Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas. Además, ciertos compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') pueden ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I) o fórmula (I').

También incluidos dentro del alcance de la invención son metabolitos de compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), es decir, compuestos formados *in vivo* tras administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo a la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH₃ - > -CH₂OH):
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxido del mismo (-OR -> -OH);

- (iii) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-NR^aR^b - > -NHR^a$ o $-NHR^b$);
- 5 (iv) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^a - > -NH_2$);
- (v) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un resto fenilo, un derivado fenólico del mismo ($-Ph - > -PhOH$); y
- 10 (vi) cuando el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-CONR^cR^d - > COOH$).

Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles
15 mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Esto puede tomar la forma de tautomerismo protónico en los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o también llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. A esto sigue que un
20 compuesto individual pueda exhibir más de un tipo de isomerismo.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), que incluyen compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo, y las mezclas de uno o más de los
25 mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o básicas en las que

100 99

el contralón está ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor
5 ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I')
10 contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla resultante diastereoisomérica se puede separar mediante cristalografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros convertidos en el (los) enantiómero (s) puro correspondiente (s) por medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

15 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% por volumen de isopropanol, típicamente entre 2% y 20%, y
20 entre 0 y 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen
25 (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente Invención Incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) o fórmula (I') en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tal como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o fórmula (I'), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono - 14 , es decir ^{14}C , son particularmente útiles para el propósito en vista de su fácil incorporación y medios disponibles de detección.

La sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , pueden producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen de una mayor estabilidad terapéutica, por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en sustratos.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o fórmula (I') se pueden generalmente preparar mediante técnicas convencionales conocidas

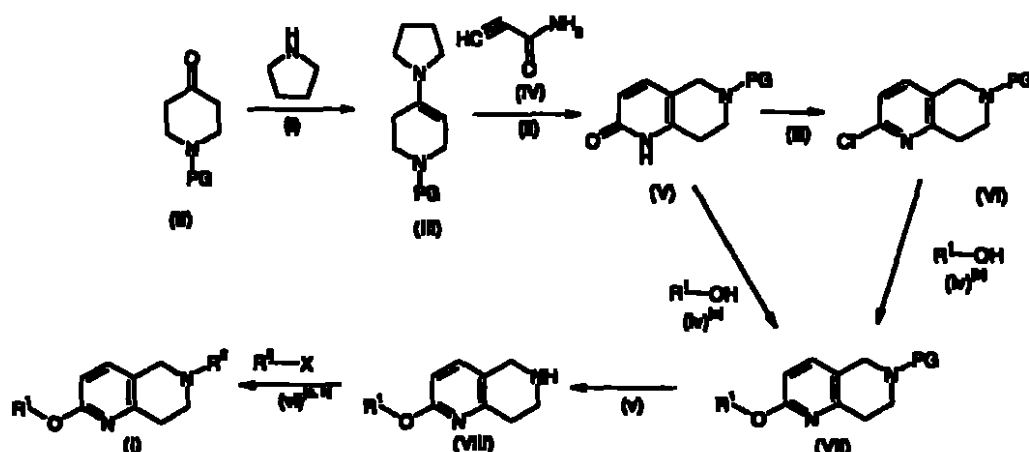
102 ~~104~~

por los expertos en al técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que se acompañan usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

- Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) o fórmula (I') según la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados más adelante o mediante los procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones, o mediante modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también comprende uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I'), además de cualquier intermedio novedoso usado en ellas.
- 10
15

Los compuestos de fórmula general (I) en la que A es R₁, son como se han definido anteriormente se pueden preparar según el esquema de reacción 1:



Esquema 1

Los compuestos de fórmula general (II) están bien comercialmente
5 disponibles o se conocen en la bibliografía. PG es un grupo protector tal como
bencilo o alilo y es preferiblemente bencilo. El uso de grupos protectores se
describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. Greene y P. Wuts, 3ª
edición, 1999, John Wiley y Sons.

Los compuestos de fórmula general (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) mediante la etapa (i) del procedimiento: reacción con pirrolidina en condiciones de Dean Stark con la retirada simultánea de agua, a temperatura elevada (por ejemplo, 111 - 145°C) en un disolvente adecuado tal como tolueno o xileno durante 1 a 24 horas.

Como alternativa el compuesto (III) se puede preparar en condiciones deshidratantes, por ejemplo, en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares o sulfato de magnesio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (II) y 1 - 1,5 equivalentes (molares) de pirrolidina en tolueno,

calentado a reflujo con condiciones de Dean Stark durante 5 horas.

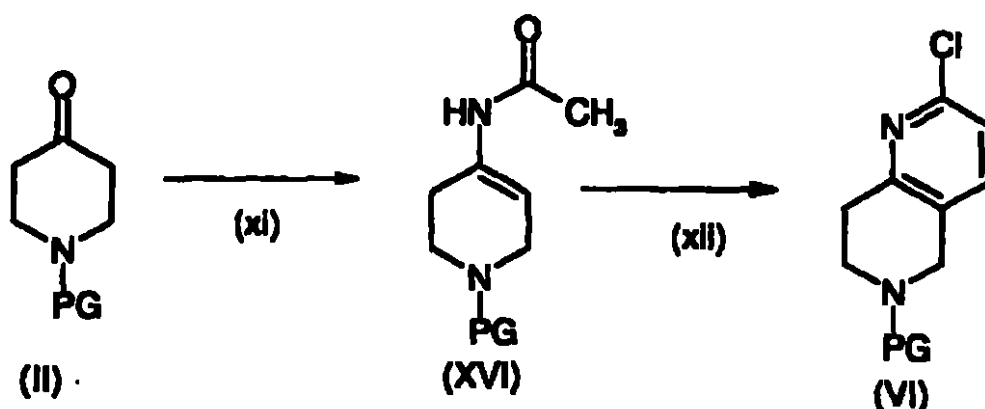
Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (III) mediante la etapa (II) del procedimiento: reacción con un exceso del compuesto (IV) [*J. Amer. Chem. Soc.* 110 (12), 3965 - 9; 1988], a temperatura elevada (por ejemplo, 111°C) en un disolvente adecuado tal como tolueno, etanol, xileno o tetrahidrofurano, durante 1 a 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (III) y 1,5 - 2 equivalentes del compuesto (IV) en tolueno, calentado a reflujo y condiciones de Dean Stark durante 8 horas.

10 Como alternativa los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (III) mediante un procedimiento de dos etapas que implica tratamiento secuencial con etoximetilmalonato de dietilo en dioxano a reflujo, NH₄OAc y HCl a reflujo (para PG = bencilo véase el documento EP 588500) seguido de descarboxilación a temperaturas elevadas
15 (por ejemplo, 220 - 240°C) en un disolvente adecuado tal como di(etilenglicol).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) mediante la etapa (III) del procedimiento: reacción con un agente de cloración adecuado tal como oxloruro de fósforo/pentacloruro de fósforo, opcionalmente en presencia de una base
20 adecuada tal como trietilamina y un disolvente adecuado tal como dioxano, a temperatura elevada (por ejemplo, hasta 145°C) durante 1 a 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (V) y 1 equivalente de pentacloruro de fósforo en exceso de pentacloruro de fósforo calentado a reflujo durante 3 horas.

25 Como alternativa, los compuestos de fórmula general (VI) se pueden

preparar como sigue:



5

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) mediante la etapa (xi) del procedimiento: reacción con acetamida en condiciones de Dean Stark con la retirada simultánea de agua, a temperatura elevada, en presencia de un ácido adecuado tal como ácido *para*-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado tal como xileno o tolueno durante 1 a 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (II), 1,0 - 3,0 equivalentes de acetamida y 1,0 - 1,2 equivalentes de ácido *para*-toluenosulfónico en tolueno, calentado a 50°C durante 18 horas.

15

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XVI) mediante la etapa (xii) del procedimiento: reacción de tipo Vilsmeier - Haack en presencia de un reactivo adecuado de Vilsmeier tal como N,N-dimetilformamida o cloruro de (clorometil)dimetiliminio, y oxicluro de fósforo, opcionalmente en presencia

de un disolvente adecuado tal como diclorometano, a temperatura elevada, durante 6 a 72 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalentes del compuesto (XVI), 1,0 - 1,2 equivalentes de N,N-dimetilformamida y un exceso de oxidloruro de fósforo, calentado a 75°C durante 6 horas.

- 5 Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar a partir del compuesto (V) mediante la etapa (iv)^{bi} del procedimiento: una reacción de Mitsunobu con un alcohol adecuado A - OH en presencia de una fosfina adecuada tal como tri-ⁿbutilfosfina o trifenilfosfina y un compuesto azo adecuado tal como azodicarboxilato de dietilo o 1',1'-azobis(N,N-
- 10 dimetilformamida), en un disolvente adecuado tal como tolueno, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, a temperatura elevada durante 1 - 48 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (V), 1,0 - 1,2 equivalentes de A - OH, 1,0 - 1,2 equivalentes de tri-ⁿbutilfosfina y 1,0 - 1,2 equivalentes de 1',1'-azobis(N, N-dimetilformamida) en tolueno calentado
- 15 a 85°C durante 18 horas.

- Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (VII) se pueden preparar a partir del compuesto (VI) mediante la etapa (iv)^{bi} del procedimiento: reacción con alcohol adecuado A - OH en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o ^tbutóxido de potasio en un disolvente adecuado tal
- 20 como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a temperatura elevada (por ejemplo, 67°C) durante 12 - 24 horas. Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (VI), 1 - 1,2 equivalentes de ^tbutóxido de potasio y 1,0 - 1,5 equivalentes de alcohol A - OH, en tetrahidrofurano, calentado a reflujo durante 18 horas.

- 25 Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los

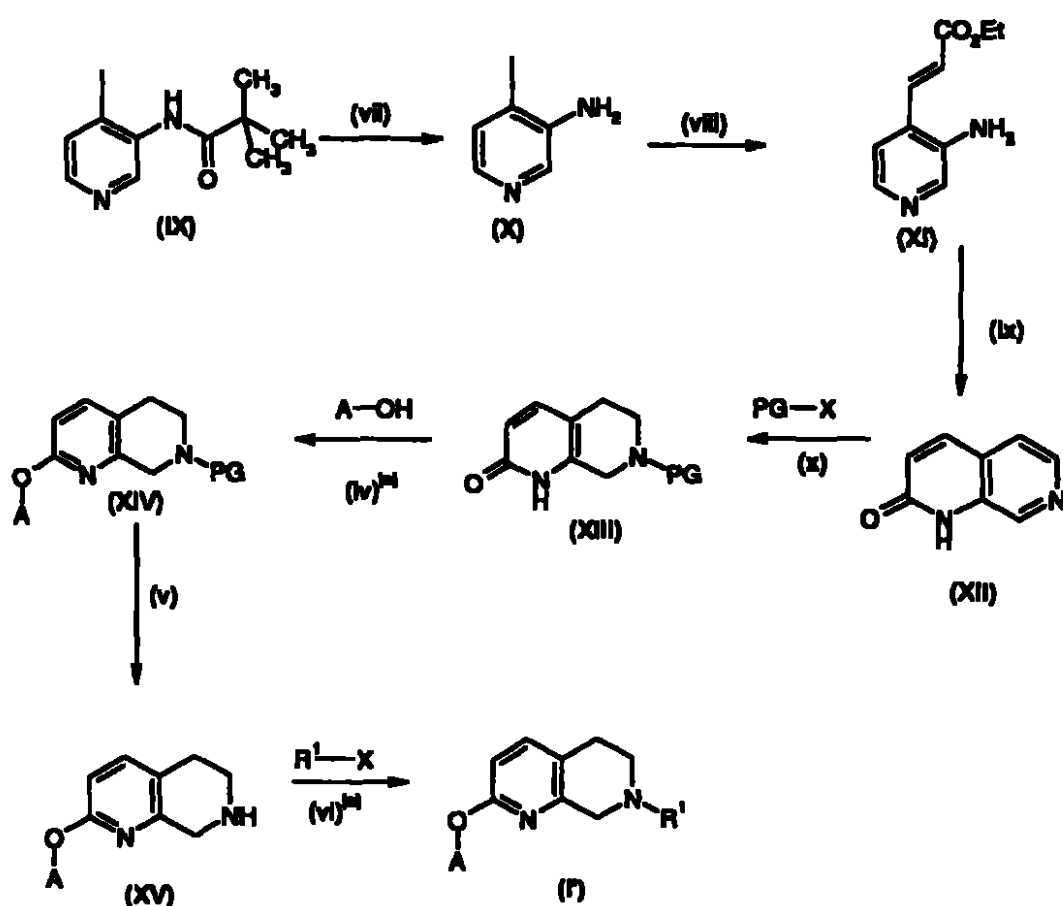
compuestos de fórmula general (VII) mediante la etapa (v) del procedimiento: desprotección del compuesto (VII) usando la metodología convencional como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. Greene y P. Wutz, (véase anteriormente). Cuando PG es bencilo, las condiciones típicas
5 comprenden 1,0 equivalente del compuesto (VII), 5,0 equivalentes de formiato de amonio y Pd al 10% (p/p)/C (catalizador) calentado a reflujo en etanol, durante 1 hora.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante la etapa (vi)^[a] del procedimiento:
10 reacción con haluro R¹X, (donde R¹ es como se ha definido anteriormente y X es halo y preferiblemente cloro o bromo), en presencia de una base adecuada tal como ^tbutóxido de sodio o trietilamina y un sistema catalizador adecuado tal como Pd₂(dba)₃ con BINAP, en un disolvente adecuado tal como ^tbutanol, calentado a temperatura elevada (por ejemplo, 110°C) en un calentador de
15 reacción de microondas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (VIII), 1 - 3 equivalentes R¹ - X, 1,2 - 3,6 equivalentes de ^tbutóxido de sodio, Pd₂(dba)₃ al 5 - 15% molar y BINAP al 10 - 30% molar en ^tbutanol, a 110°C durante 0,5 - 3,0 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a
20 partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante la etapa (vi)^[b] del procedimiento: reacción con haluro R¹X, (donde R¹ es como se ha definido anteriormente y X es halo y preferiblemente cloro o bromo), en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico, ^tbutóxido de sodio o carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como clorobenceno,
25 dimetilsulfóxido, o ^tbutanol y NMP, a 25 - 150°C durante 1 - 48 horas. Las

condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (VIII), 1 - 1,5 equivalentes R^2X y 1 - 1,5 equivalentes de carbonato potásico en diclorobenceno y NMP, calentado a reflujo durante 24 - 48 horas.

Los compuestos de fórmula general (I') en al que A y R^1 son como se han definido anteriormente se pueden preparar según el esquema de reacción 2:



Esquema 2

El compuesto (IX) se puede preparar por analogía con el procedimiento

de L. Estel y col., (*J. Org. Chem.* 53 (12), 2740 - 4; 1988).

El compuesto (X) se puede preparar a partir del compuesto (IX) mediante la etapa (vii) del procedimiento: hidrólisis con un ácido adecuado tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como agua o metanol, a temperatura elevada (por ejemplo, 100°C) durante 1 - 16 horas. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (IX) en exceso de ácido sulfúrico diluido, calentado a reflujo durante 1 hora.

El compuesto (XI) se puede preparar a partir del compuesto (X) mediante la etapa (viii) del procedimiento: un procedimiento análogo al de T. Sakamoto y col., (*Chem. and Pharm. Bull.* 33 (11) 4764 - 8; 1985). Las condiciones típicas comprenden 1,0 equivalente del compuesto (X), 1,2 equivalentes de acrilato de etilo, acetato de paladio al 10% molar, *tri*-(*O*-tolil)fosfina al 20% molar, 1 - 1,5 equivalentes de trietilamina en *N,N*-dimetilformamida a 80°C durante 3 horas.

El compuesto (XII) se puede preparar a partir del compuesto (XI) mediante la etapa (ix) del procedimiento como se describe en *Chem. and Pharm. Bull.* 33 (11) 4764 - 8; 1985. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (XI) y 4 equivalentes de etóxido de sodio en etanol calentado a reflujo durante 1 hora.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (XII) mediante la etapa (x) del procedimiento: protección del átomo N con un agente protector adecuado tal como bromuro de alilo o bromuro de bencilo, usando la metodología convencional como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. Greene y P. Wutz, seguido de reducción con un agente reductor adecuado tal como borohidruro

de sodio, hidruro de diisobutylammonio o hidruro de litio y aluminio. Las condiciones típicas comprenden 1 equivalente del compuesto (XII) y 1 - 1,5 equivalentes de bromuro de bencilo, en etanol, calentado a reflujo durante 1 - 5 horas, seguido de la adición de 4,0 - 6,0 equivalentes de borohidruro de sodio a 4°C durante 0 - 60 minutos.

Los compuestos de fórmula general (XIV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (XIII) mediante la etapa (iv)^[a] del procedimiento como se describe en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula general (XV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (XIV) mediante la etapa (v) del procedimiento como se describe en el esquema 1.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (XV) mediante la etapa (vi)^[a] del procedimiento como se describe en el esquema 1.

Todas las reacciones y las preparaciones anteriores de materiales de partida novedosas usando los procedimientos precedentes son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación así como procedimientos para aislar los productos lo conocen bien los expertos en la técnica con referencia a los precedente en la bibliografía y los ejemplos y preparaciones en ella.

Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos amorfos o cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización o secado por evaporación. Secado por

III
ff

microondas o radiofrecuencia se puede usar para este propósito.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más otros componentes de la invención o en combinación con uno o más otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en esta memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto (s) del (de los) compuesto (s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar en por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o administración bucal o sublingual se puede emplear mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, grageas (incluyendo cargadas de líquido), gomas

de mascar, multi y nano partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas y duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

10 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutics Patents, 11 (6), 981 - 986, por Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede completar entre 1% en peso y 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre 5% en peso y 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida por alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá entre 1% en peso y 25% en peso, preferiblemente entre 5% en peso y 20% en peso de la forma de dosificación.

25 Los aglutinantes generalmente se usan para impartir calidades

cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también
5 pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden contener opcionalmente agentes
10 tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polysorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2% en peso y 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre 0,2% en peso y 1% en peso del comprimido..

15 Los comprimidos también pueden en general lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes en general comprenden entre 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% en peso y 3% en peso del comprimido.

20 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente
25 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y

aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0,25% e peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante un cilindro para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o
5 porciones de mezclas pueden alternativamente ser húmedas, secas, o granuladas por fusión, coaguladas por fusión, o extrudidas antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage
10 Forms: Tables, vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de películas finas solubles en agua o que se pueden hinchar con agua flexibles que se pueden disolver rápidamente o
15 mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador, o emulsionante, un agente modificador de viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

20 El compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende entre 1% en peso y 80% en peso, más típicamente entre 20% en peso y 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles una proporción mayor de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa,
25 el compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') puede estar en al forma de perlas

multiparticuladas.

El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo entre 0,01 y 99% en peso, más típicamente en el
5 **intervalo entre 30 y 80% en peso.**

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de sabor, conservantes, agentes estimulantes de saliva, agentes de enfriamiento, co - disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y
10 **agentes de enmascaramiento de sabor.**

Las películas de acuerdo a la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de las películas acuosas finas revestidas en un soporte de respaldo desprendible o papel. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o
15 **mediante secado por congelación o a vacío.**

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 **Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Pharmaceutical Technology On - line, 25 (2), 1 - 24, por Verma y**
25 **col (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se**

describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en al corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, 5 intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, untrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que 10 pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

15 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (I') usados en 20 la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuada, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de 25 liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos,

117 116

controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen

5 extensores revestidos de fármacos y microesferas de ácido poli (d-láctico - coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones,

10 soluciones, cremas, ungüentos, polvos sueltos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores

15 de penetración - véase por ejemplo, J.Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958, por Finnin y Morgan (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la distribución mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

20 Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía

25 Intranasal o mediante Inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco

(bien solo, o en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvos secos o en forma de un pulverizador de aerosol a partir de un recipiente
5 presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o cilodextrina.

10 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del (de los) compuestos activos de la invención que comprende (n), por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para la liberación por dispersión, solubilización, o extensión del compuesto activo, un (unos) propelente (s) como
15 disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la distribución mediante inhalación (típicamente menos de 5 micras). Esto se puede lograr
20 mediante un procedimiento de fragmentación apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización por alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas por ejemplo, de gelatina o
25 hidroxipropilmetilcelulosa), envases blister y cartuchos para uso en un

Inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de comportamiento tal como *Alcina*, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente el último. Otros excipientes incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina puede contener entre 1 μg y 20 μg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 μl y 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I'), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, se pueden añadir a las formulaciones de la invención propuestas para la administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para la administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de los inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen habitualmente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene entre 1 μg y

120
4000 μ g del compuesto de fórmula (I) o (I'). La dosis diaria global se administrará típicamente en una dosis individual o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, ajustada al pH. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y graduada incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se pueden incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/y graduada se pueden

formular para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades
5 macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

10 Por ejemplo, los complejos fármaco - ciclodextrina, se encuentra que son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar los complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como
15 un vehículo, diluyente, o solubilizante. Los más comúnmente usados para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, los ejemplos de las cuales se pueden en las solicitudes de patentes internacionales números WO/ 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Considerando que puede ser deseable administrar una combinación de
20 compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que se puedan combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de kit adecuado para la coadministración de las
25 composiciones.

De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) o fórmula (I') de acuerdo con la invención, y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un
5 recipiente, botella dividida o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase tipo blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar
10 las composiciones separadas a distintos intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas contra otra. Para mejorar la aceptación, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un llamado recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los
15 compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 2000 mg, dependiendo, por supuesto, de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 1 mg a 2000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,01 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis
20 divididas, y puede, a la discreción del médico, caer fuera del intervalo típico proporcionado en esta memoria descriptiva.

Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso está fuera de este intervalo,
25 tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Según otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) o (I') o las sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de las mismas, también se pueden usar como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adecuados para co - administrarse a un paciente con el fin de obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales pueden también ser un compuesto de fórmula (I) o (I'), o una sal farmacéuticamente aceptable, formas derivadas o las composiciones de las mismas, o uno o más ligandos de los receptores H_2 de histamina conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

Como se usa en esta memoria descriptiva, los términos "co - administración", "co - administrado" y "en combinación con", con referencia a los compuestos de fórmula (I) o (I') y uno o más agentes terapéuticos, propone significar, y hace referencia a e incluye los siguiente:

- administración simultánea de tal combinación del (de los) compuesto (s) de fórmula (I) o (I') y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad de tal tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación individual que libera dichos componentes sustancialmente en el mismo tiempo a dicho paciente,
- sustancialmente la administración simultánea de tal combinación de (de los) compuesto (s) de fórmula (I) o (I') y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad de tal tratamiento, cuando tales componentes se

formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- 5 • administración secuencial de tal combinación de (de los) compuesto (s) de fórmula (I) o (I') y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad de tal tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que se toman en tiempos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo
- 10 significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en diferentes momentos a dicho paciente, y
- 15 • administración secuencial de tal combinación del (de los) compuesto (s) de fórmula (I) o (I') y agente (s) terapéutico (s) a un paciente en necesidad de tal tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una sola forma de dosificación individual que libera dichos componentes de una manera controlada después de lo cual se administran simultáneamente, consecutivamente y/o por superposición en el mismo o diferentes momentos a dicho paciente.
- 20 cuando cada parte se puede administrar por la misma vía o diferente.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con el (los) compuesto (s) de fórmula (I) o (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o las composiciones de los mismos, incluyen, pero no se limitan a:

- antagonistas del receptor H_1 de histamina, por ejemplo loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina,
- antagonistas del receptor H_4 de histamina
- antagonistas del receptor H_2 de histamina
- 5 • antagonistas de leucotrieno, que incluyen los antagonistas LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , y LTE_4 , en particular Montelukast,
- inhibidores de fosfodiesterasa tales como inhibidores de la PDE4 o inhibidores de la PDE5,
- inhibidores de la re - captación de neurotransmisores, por ejemplo,
- 10 fluoxetina, setralina, paroxetina, ziprasidona,
- inhibidores de la lipoxigenasa - 5 (5 - LO) o antagonistas de la proteína activadora de la lipoxigenasa - 5 (FLAP),
- agentes simpatomiméticos de vasoconstrictores de agonistas de los adrenoreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- 15 • antagonistas de los receptores muscarínicos M_3 o agentes anticolinérgicos,
- agonistas de los adrenoreceptores β_2 ,
- teofilina,
- cromoglicato sódico,
- 20 • inhibidores de la COX - 1 (NSAID) e inhibidores selectivos de la COX - 2,
- glucocorticosteroides orales o inhalados,
- anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- agentes de factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- α),

- inhibidores de las moléculas de adhesión incluyendo antagonistas VLA - 4,
- antagonistas de los receptores Kinin-B₁ y B₂,
- agentes inmunosupresores,
- 5 • inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP),
- antagonistas de los receptores de taquiclininas NK₁, NK₂ y NK₃,
- inhibidores de las elastasas,
- agonistas de los receptores de adenosina A_{2a},
- inhibidores de la uroquinasa,
- 10 • compuestos que actúan sobre receptores de la dopamina, por ejemplo, agonistas D₂,
- moduladores de la ruta NF κ B, por ejemplo inhibidores del IKK,
- agentes que se pueden clasificar como mucolíticos o antitusígenos,
- antibióticos,
- 15 • moduladores de las rutas de señalización de citocinas tales como inhibidor de la p38 MAP quinasa, syk quinasa o JAK quinasa,
- Inhibidores del HDAC, e
- inhibidores de la p13 quinasa.

Según la presente invención, se prefiere la combinación de los

20 compuestos de fórmula (I) o (I') con antagonistas del receptor H₁ de histamina (por ejemplo, loratidina, desloratadina, fenoxadlano y cetirizina), antagonistas del receptor H₄ de histamina, antagonistas del receptor H₂ de histamina, antagonistas de leucotrieno, que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ (en particular Montelukast, inhibidores de la fosfodiesterasa PDE4 e

25 inhibidores de la recaptación de neurotransmisores (por ejemplo, fluoxetina,

129
127

setralina, paroxetina, zipresidona).

Los compuestos de fórmula (I) o (I') tiene la capacidad de interactuar con el receptor H_3 y por lo tanto tienen un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que juega el receptor H_3 en la fisiología de todos los mamíferos. Según esta invención los ligandos del H_3 significa que incluyen los antagonistas, agonistas y agonistas inversos del receptor H_3 . Para las indicaciones preferidas a tratar según la invención, los antagonistas de H_3 se cree que son los más adecuados.

10 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o (I'), o las sales farmacéuticamente, formas derivadas o composiciones de las mismas, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones en los que está implicado el receptor H_3 . Más específicamente, la presente invención también se refiere a los
15 compuestos de fórmula (I) o (I'), o las sales farmacéuticamente, formas derivadas o composiciones de las mismas, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones seleccionadas entre el grupo constituido por:

- enfermedades del sistema nervioso central: trastornos del sueño, migraña, discinesia, ansiedad inducida por estrés, trastornos sicóticos, epilepsia, enfermedades de deficiencia de cognición tales como enfermedad de Alzheimer o alteración cognitiva suave, depresión, trastornos de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), trastornos sicóticos, obesidad, mareo, vértigo, epilepsia, náuseas por movimiento

- enfermedades inflamatorias
 - enfermedades respiratorias (síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica), alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica
 - disfunción sexual femenina incluyendo trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de excitación sexual, trastorno orgásmico y trastorno de dolor sexual
 - disfunción sexual masculina, incluyendo trastorno de deseo masculino, disfunción eréctil masculina, trastornos orgásmicos masculinos tales como eyaculación precoz
 - disfunciones cardíacas tales como isquemia miocárdica y arritmia
 - enfermedades del tracto gastrointestinal tal como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
 - cáncer
 - hipotensión
 - dolor y
 - afecciones de la vejiga superactiva.
- Los compuestos de la fórmula (I) o (I') de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal y congestión alérgica.

Todavía un aspecto adicional de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco que es un ligando de H₃. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) o (I'), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por H₃, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

- 10 Como una consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, forma derivada o composición de los mismos. Más precisamente, la presente invención
- 15 proporciona un procedimiento particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por H₃ en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I'), sus sales y/o formas
- 20 derivadas farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I) o (I') según la presente invención.

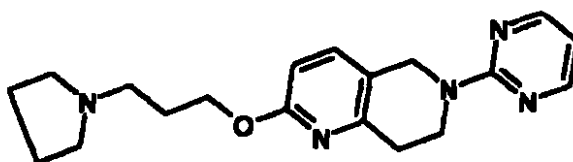
SECCIÓN DE EJEMPLOS

- Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H (RMN) eran en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los
- 25

desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Los espectros de masas (m/z) se registraron usando bien ionización por electropulverización (IEP) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Se han usado las siguientes abreviaturas: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ es tris(dibencilidenacetona)dipaladio, BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, TMEDA es N,N,N',N'-tetrametilenetileno, NMP es 1-metil-2-pirrolidinona. 'Amoníaco' se refiere a una solución concentrada de amoníaco en agua que posee un peso específico de 0,88. Cuando se ha usado cromatografía en capa fina (TLC) se refiere a TLC en gel de sílice que usa placas de gel de sílice F_{254} , R_f es la distancia viajada por un compuesto dividida por la distancia viajada por el frente del disolvente en una placa de TLC. El equipo de microondas es Personal Chemistry Emrys Liberator, o Personal Chemistry Smith Creator.

Ejemplo 1

6-Pirimidin-2-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



Se mezclaron el producto de la preparación 16 (80 mg, 0,31 mmoles) y 2-bromopiridina (49 mg, 0,31 mmoles) juntos en *t*-butanol (8 ml) y se agitaron a 25°C durante 12 horas. Después la temperatura se incrementó hasta 45°C y la

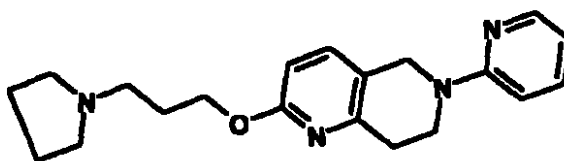
mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, añadiéndose 2-bromopiridina adicional (5 mg) después de 3 horas. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica, eluyendo con acetato de etilo:pentano:amoníaco 0,88, 20:80:1 a 5 60:40:1, seguido de diclorometano:metanol. amoníaco 0,88, 100:0:1 a 90:10:1, para producir un sólido blanco. La recristalización del sólido con clohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco con 24% de rendimiento, 235 mg.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,70 - 1,90 (m, 4H), 2,00 - 2,10 (m, 2H),
10 2,47 - 2,75 (m, 6H), 2,93 - 3,00 (m 2H), 4,18 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,80 (s, 2H),
6,50 - 6,60 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 8,39 (d, 2H)

EM IQPA+ m/z 340 [MH]⁺

Ejemplo 2

15 6-Piridin-2-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



Una mezcla del producto de la preparación 16 (68 mg, 0,26 mmoles), 2-
20 bromopiridina (62 mg, 0,39 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (30 mg, 0,31 mmoles), Pd₂(dba)₃ (4 mg, 4 μ moles) y BINAP (9 mg, 14 μ moles) se suspendieron en *tert*-butanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 110°C en el horno de microondas durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se disolvió

en metanol, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 80:20:1, para producir el compuesto del título con un 64% de rendimiento, 57 mg.

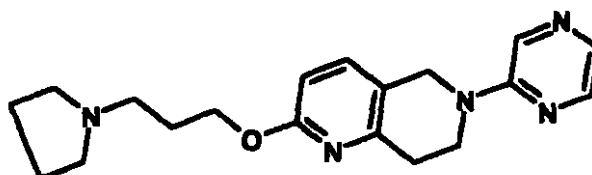
5 $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,70 - 1,90 (m, 4H), 1,92 - 2,10 (m, 2H), 2,47 - 2,72 (m, 6H), 2,90 - 3,00 (m 2H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,59 - 6,70 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,45 - 7,60 (m, 2H), 8,10 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 339 $[\text{MH}]^+$

10

Ejemplo 3

6-Pirazin-2-il-2-(3-pimolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina



15 El producto de la preparación 16 (83 mg, 0,32 mmoles) y 2-cloropirazina (36 mg, 0,31 mmoles), *tert*-butoxido de sodio, (36 mg, 0,37 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 8 μmoles) y BINAP (22 mg, 35 μmoles) se suspendieron en *tert*-butanol (2 ml) y la mezcla se calentó a 110°C en el horno de microondas durante 3 horas. La mezcla se volvió abastecer con cantidades adicionales de 2-

20 cloropirazina (36 mg, 0,31 mmoles), *tert*-butoxido de sodio, (36 mg, 0,37 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 8 μmoles) y BINAP (22 mg, 30 μmoles) a intervalos horarios. Después la mezcla de reacción se destiló azeotrópicamente con metanol y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol: amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1. A esto siguió la purificación adicional por cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage ® amino, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 100:0 a 0:100, para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 76% de rendimiento, 80 mg.

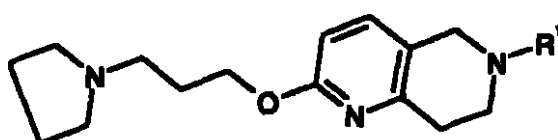
¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,70 - 1,90 (m, 4H), 1,91 - 2,04 (m, 2H), 2,47 - 2,63 (m, 6H), 2,93 - 3,02 (m 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,21 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 340 [MH]⁺

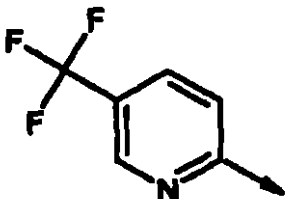
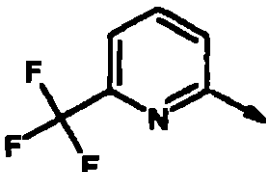
10 Microanálisis encontrado (%); C (67, 21), H (7,46), N (20,60); C₁₉H₂₅N₅O requiere (%);C (67, 31), H (7,42); N (20,63).

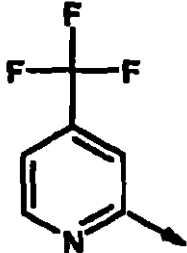
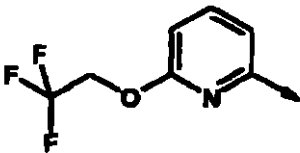
Ejemplo 4 a 32

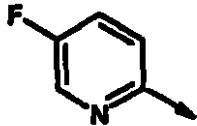
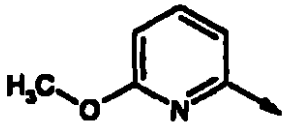
15 Los siguientes ejemplos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir del producto de las preparaciones 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 28 y los haluros heterocíclicos apropiados: R¹Cl o R¹Br. Un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3 se utilizó cuando la mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 110°C durante 1 a 3 horas. El progreso de las reacciones se controlaron mediante TLC y la mezcla de reacción se trató con cantidades adicionales de haluro heterocíclico, *tert*-butóxido de sodio, Pd₂(dba)₃ y BINAP a intervalos regulares hasta que todos el material de partida se ha consumido.

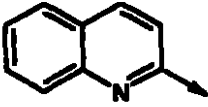
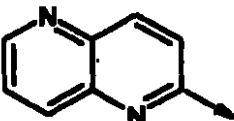


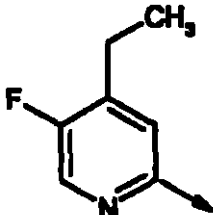
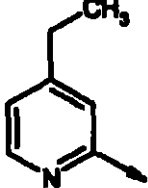
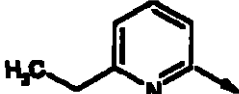
Nº	R¹	Datos	Rendimiento
4	6-(3-metilpiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m 2H), 3,40 - 3,44 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 4H), 6,59 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 8,19 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	28%
5	6-(6-metilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,42 - 2,68 (m a, 9H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,22 - 4,35 (m, 4H),	30%

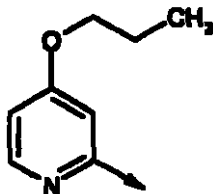
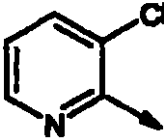
		6,59 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,22 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	
6	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,85 - 2,06 (m, 2H), 2,45 - 2,62 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,41 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 407 [MH] ⁺	71%
7	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,95 (m, 1H),	31%

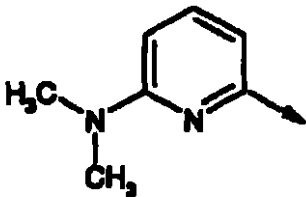
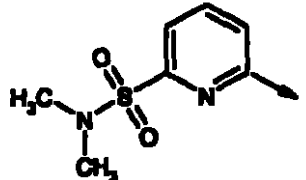
		7,39 (d, 1H), 7,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 407 [MH] ⁺	
8	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 2,41 - 2,61 (m a, 6H), 2,96 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 8,39 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 407 [MH] ⁺	13%
9	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,65 - 1,82 (m a, 4H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 2,45 - 2,62 (m a, 6H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 437 [MH] ⁺	55%

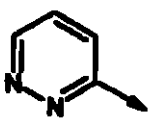
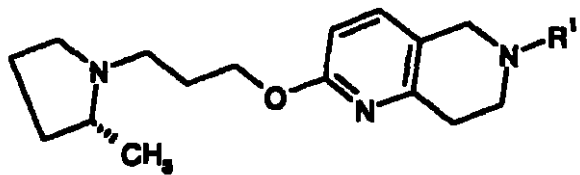
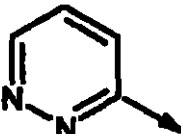
10	6-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,85 - 1,90 (m, 4H), 1,95 - 2,08 (m, 2H), 2,45 - 2,70 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 2H), 8,03 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 357 [MH] ⁺	52%
11	6-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,82 (m, 4H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 2,45 - 2,62 (m a, 6H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,30 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,08, (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 369 [MH] ⁺	85%
12	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-quinolin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		

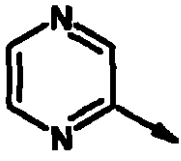
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 2,03 - 2,20 (m, 4H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 3,00 - 3,35 (m a, 8H), 4,05 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,60, (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 - 7,62 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,95 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 389 [MH] ⁺	23%
13	2-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]-1,5-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,98 - 2,18 (m a, 4H), 2,22 - 2,40 (m, 2H), 2,98 - 3,24 (m a, 8H), 4,05 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,60, (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 390 [MH] ⁺	6%
14	6-(4-etil-5-fluoropiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		

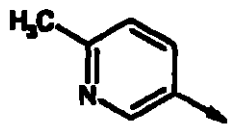
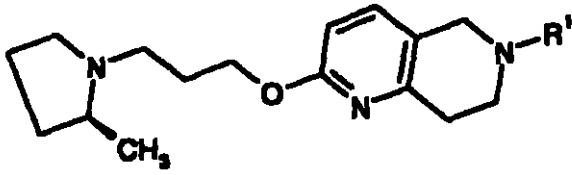
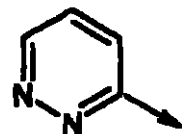
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 2,50 - 2,65 (m a, 8H), 3,00 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,57 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,99 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 385 [MH] ⁺	36%
15	6-(4-etilpirlidin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,20 (t, 3H), 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 2,43 - 2,63 (m a, 8H), 2,96 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,24 - 6,40 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 8,02 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 367 [MH] ⁺	26%
16	6-(6-etilpirlidin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,22 (t, 3H), 1,70 - 1,82 (m,	67%

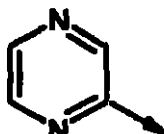
		4H), 1,98 - 2,03 (m, 2H), 2,45 - 2,70 (m a, 8H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,50 - 6,60 (m, 3H), 7,37 - 7,42 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 367 [MH] ⁺	
17	6-(4-propoxipiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,00 (t, 3H), 1,70 - 1,90 (m a, 6H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 2,41 - 2,61 (m a, 6H), 2,96 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,20 (m 1H), 6,59 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,00 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 397 [MH] ⁺	55%
18	6-(3-cloropiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,95 - 2,05 (m, 4H), 2,45 - 2,63 (m a, 6H),	22%

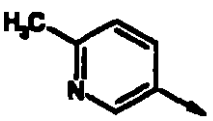
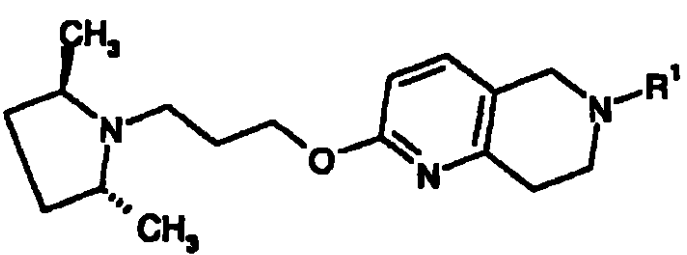
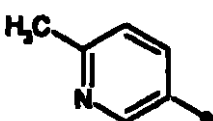
		3,03 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,20 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 373 [MH] ⁺	
19	N,N-dimetil-6-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridin-2-amina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,84 (m, 2H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 2,45 - 2,62 (m a, 6H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 5,92 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 382 [MH] ⁺	82%
20	N,N-dimetil-6-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-2-sulfonamida		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,83 - 2,00 (m, 4H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 2,65 - 3,01 (m a, 14H), 3,98 (m, 2H), 4,35 (m,	24%

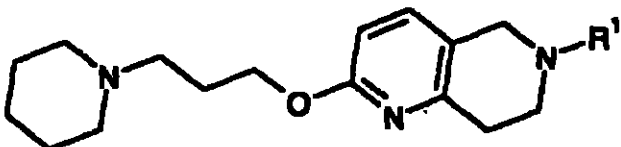
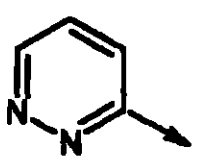
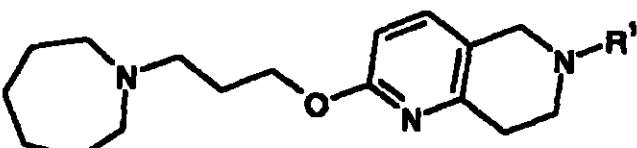
		2H), 4,61 (s, 2H), 5,80 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 382 [MH] ⁺	
21	6-pirazín-3-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,82 (m, 4H), 1,98 - 2,03 (m, 2H), 2,45 - 2,70 (m a, 6H), 2,97 - 3,02 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 340 [MH] ⁺	43%
			
22	2-{3-[(2R)-2-metilpirolidin-1-il]propoxi}-6-piridazín-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,14 (d, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,96 - 2,04 (m, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,42 (m,	62%

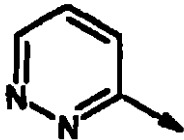
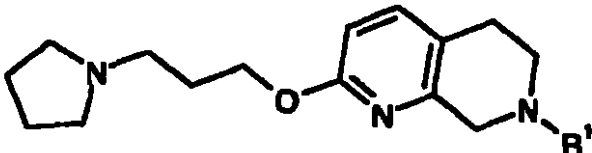
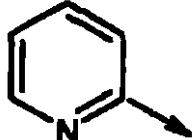
		1H), 2,98 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,49 (m, 1H) EM EP+ m/z 354 [MH]⁺ [α]_D = -40 (c = 0,185 en MeOH, 95% de ee)	
23	2-{3-[(2R)-2-metilpirolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,12 (d, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,99 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,27 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 354 [MH]⁺ [α]_D = -54 (c = 0,140 en MeOH, 95% de ee)	63%
24	6-(6-metilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirolidin-1-il]propoxi}-5,6,7,8-		

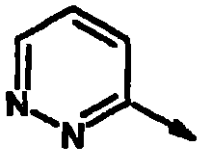
	tetrahidro- 1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,11 (d, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,95 (t, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 4,28 - 4,34 (m, 4H), 6,63 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,26 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 367 [MH] ⁺ [α] _D = -44 (c = 0,160 en MeOH, 95% de ee)	46%
			
25	2-{3-[(2S)-2-metilpirolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,10 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,95 (m, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,99 (m, 3H),	41%

		3,21 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 354 [MH]⁺ [α]_D = +46 (c = 0,115 en MeOH, 90% de ee)	
26	2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-6-piridazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,09 (d, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,60 - 1,80 (m, 2H), 1,83 - 2,30 (m, 6H), 2,99 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,22 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 354 [MH]⁺ [α]_D = +43 (c = 0,115 en MeOH, 90% de ee)	64%
27	6-(6metilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-5,6,7,8-tetrahidro- 1,6-naftiridina		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,15 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,78 - 1,81 (m, 2H), 1,88 - 2,10 (m, 3H), 2,20 - 2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 4H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 3,20 - 3,39 (s, 1H), 3,60 - 3,65 (m, 2H), 4,30 - 4,38 (m, 4H), 6,61 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 354 [MH] ⁺ [α] _D = +42 (c = 0,145 en MeOH, 90% de ee)	35%
			
28	2-{3-[(2R,5R)-2,5-dimetilpirroldin-1-il]propoxi}-6-(6-metilpiridin-3-il)- 5,6,7,8-tetrahidro- 1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 0,96 (d, 6H), 1,28 - 1,42 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 4H), 2,40 - 2,58 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,98	11%

		- 3,10 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 4,20 - 4,38 (m, 4H), 6,59 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,22 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 381 [MH] ⁺	
			
29	2-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,20 - 1,30 (m, 2H), 1,30 - 1,70 (m a, 4H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m a, 6H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,60 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 354 [MH] ⁺	35%
			
30	2-(3-azepan-1-ilpropoxi)-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,40 - 1,80 (m, 8H), 1,85 - 2,05 (m, 2H), 2,50 - 2,80(m, 6H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,60 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 368 [MH] ⁺	34%
			
31	7-piridin-2-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,83 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,10 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 339 [MH] ⁺	77%
32	7-piridazin-3-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,83 (m, a, 4H), 2,02 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 8,48 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 340 [MH] ⁺	74%
--	---	---	-----

Ejemplo 9: Usando el 2-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina de la preparación 29.

Ejemplo 13: se puede preparar el precursor 1-bromo-2,6-naftiridina como se describe en *Eur. J. Org. Chem* (24), 4181 - 4184; 2002.

Ejemplo 14: Usando el 2-cloro-4-etil-5-fluoropiridina de la preparación 31.

Ejemplo 16: se puede preparar el precursor 2-cloro-6-etilpiridina como se describe en *Heterocycles* 24 (12) 3337 - 3340; 1986

Ejemplo 17: Usando el 2-bromo-4-propoxipiridina de la preparación 32.

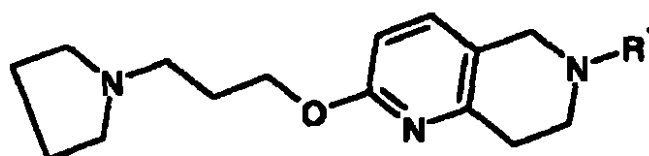
Ejemplo 19: se puede preparar el precursor 6-bromo-2-(dimetilamino) como se describe en *J. Org. Chem* 53 (4), 786 - 790; 1988.

Ejemplo 20: Usando el 6-bromo-N,N-dimetilpiridina-2-sulfonamida de la preparación 33.

Ejemplo 21: se puede preparar el precursor 3-cloropiridazina como se describe en *J. Med. Chem* 30 (2), 239 - 49; 1987.

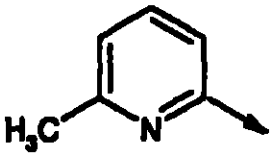
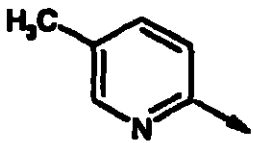
Ejemplo 33 a 41

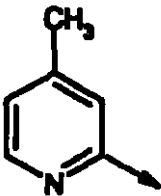
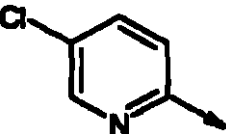
Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir del producto de las preparaciones 16 ó 17 y los haluros heterocíclicos apropiados: R¹Cl o R¹Br. Un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 3 se utilizó cuando la mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 110°C durante 30 - 60 minutos.

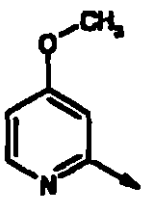
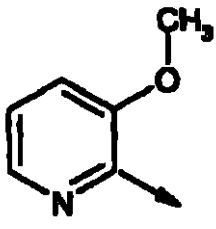
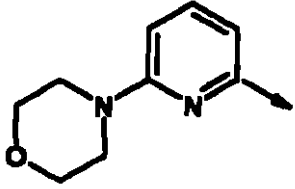


10

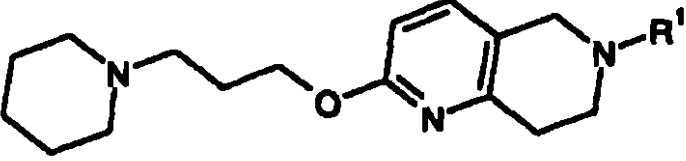
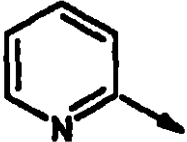
Nº	R ¹	Datos	Rendimiento
33	6-pirimidin-4-il-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,73 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,61 - 4,65 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,62 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 340 [MH] ⁺	6%
34	6-(6-metilpiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-		

	naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,50 - 6,60 (m, 3H), 7,37 - 7,41 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	46%
35	6-(5-metilpiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetraidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,01 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	66%
36	6-(4-metilpiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetraidro-1,6-naftiridina		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,50 - 6,60 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 8,05 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	cuantitativo
37	6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,90 - 2,02 (m, 4H), 2,13 - 2,29 (m, 2H), 2,35 - 3,05 (m a, 8H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,13 (s, 1H) EM IQPA+ m/z 373 [MH] ⁺	24%
38	6-(4-metoxipiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,50 - 2,68 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,84 - 3,95 (m, 5H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 8,01 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 369 [MH] ⁺	68%
39	6-(3-metoxipiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,80 - 1,90 (m, 4H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 2,75 - 2,90 (m a, 6H), 3,00 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,92 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 369 [MH] ⁺	35%
40	6-(6-morfolin-4-ilpiridin-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 2,50 - 2,68 (m a,	51%

~~154~~
154

		6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,84 - 4,00 (m, 6H), 4,28 - 4,35 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,00, (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,39 (m, 2H) EM IQPA+ m/z 424 [MH] ⁺	
			
41	2-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-6-piridin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,42 - 1,50 (m, 2H), 1,60 - 1,68 (m, 4H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,45 - 2,55 (m, 6H), 2,90 - 2,95 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,61 - 6,68 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,11 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 353 [MH] ⁺	36%

Ejemplo 33: se puede preparar el precursor 4-cloropirimidina como se describe en *Bior. Chem* 30 (3), 188 - 198; 2002.

Ejemplo 39: se puede preparar el precursor 2-cloro-3-metoxipiridina como se describe en *J. Med. Chem* 31 (3), 618 - 624; 1988.

Ejemplo 40: se puede preparar el precursor 2-bromo-5-morfolinopiridina

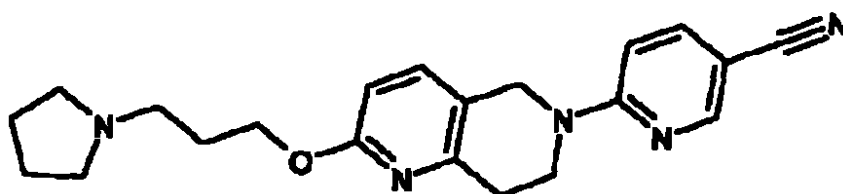
como se describe Tet. Lett. 43 (44), 7967 - 7969; 2002.

Ejemplo 42

6-[2-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-

5

II]nicotinonitrilo



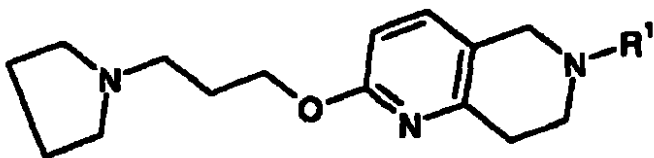
Se añadió carbonato de potasio (26,5 mg, 0,19 mmoles) a una solución del producto de la preparación 16 (50 mg, 0,19 mmoles) y 4-clorobenzonitrilo (53 mg, 0,38 mmoles) en clorobenceno (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar un aceite naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 80:20:1, para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja con 55% de rendimiento, 38 mg.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,90 - 2,06 (m, 2H), 2,45 - 2,70 (m a, 6H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,42 (m, 1H)

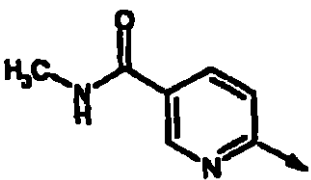
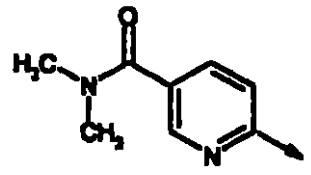
20 EM IQPA+ m/z 364 [MH]⁺

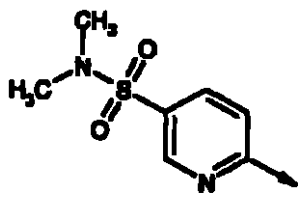
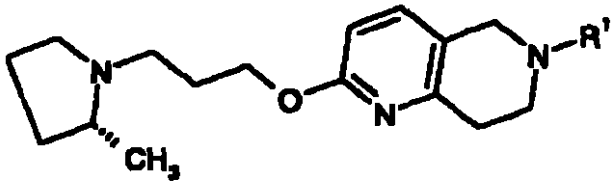
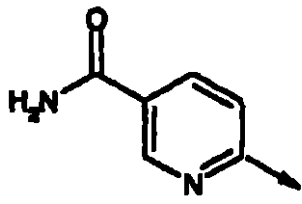
Ejemplo 43 a 48

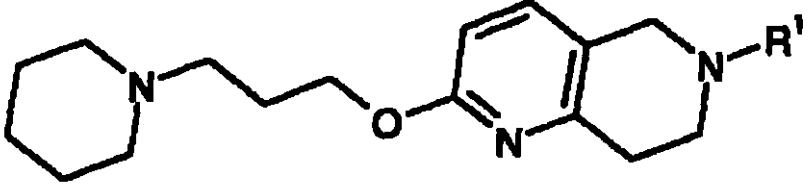
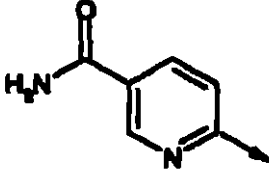
Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir del producto de las preparaciones 16, 17 y 20 y los haluros heterocíclicos apropiados: R¹Cl o R¹Br usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 42. El progreso de las reacciones se controló mediante TLC y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 - 48 horas hasta que todo el material de partida se consumió.



Nº	R¹	Datos	Rendimiento
43	6-[2-(3-pirrolidin-1-propoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida		
		¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,70 - 1,90 (m a, 4H), 1,95 - 2,01 (m, 2H), 2,42 - 2,61 (m a, 6H), 2,95 - 3,01 (m 2H), 3,93 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,60 - 5,90 (s a, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,62 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 382 [MH]⁺	41%
44	N-metil-6-[2-(3-pirrolidin-1-propoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridina-6(5H)-il]nicotinamida		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,75 - 1,81 (m, 4H), 2,01 - 2,05 (m, 2H), 2,42 - 2,61 (m a, 6H), 2,95 - 3,03 (m, 5H), 3,93 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,95 (s a, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,58 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 396 [MH] ⁺	56%
45	N,N-dimetil-[6-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,58 - 1,90 (m a, 4H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 2,27 - 2,65 (m a, 6H), 2,95 - 3,03 (m, 2H), 3,05 - 3,15 (s, 6H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 2H), 4,61 - 4,70 (s, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 8,31 - 8,38 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 410 [MH] ⁺	39%
46	N,N-dimetil-[6-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]piridina-3-sulfonamida		

		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,76 - 1,84 (m, 4H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 2,45 - 3,75 (m, 12H), 3,00 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,60 (m, 1H) EM IQPA+ m/z 446 [MH] ⁺	45%
			
47	6-[2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,11 (d, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 3H), 2,16 - 2,24 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,66 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 396 [MH] ⁺	40%

			
48	6-[2-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]nicotinamida		
		¹ HRMN (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,30 - 1,80 (m a, 4H), 1,91 - 2,03 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m, 6H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 5H), 4,27 - 4,33 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,90 - 8,20 (m, 1H), 8,61 (d, 1H) EM IQPA+ m/z 396 [MH] ⁺	58%

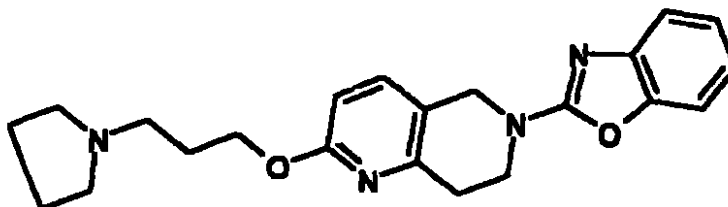
Ejemplo 44, 45 y 47 y 48: también se añadieron unas pocas gotas de NMP para ayudar a la solubilidad.

Ejemplo 45: usando la 6-bromo-N,N-dimetilnicotinamida de la preparación 36.

Ejemplo 46: se puede preparar el precursor 2-cloro-5-N,N-dimetilsulfonamidopiridina como se describe *Helv. Chim. Acta.* 22 912 - 920, 1939.

Ejemplo 49

6-(1,3-Benzoxazol-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

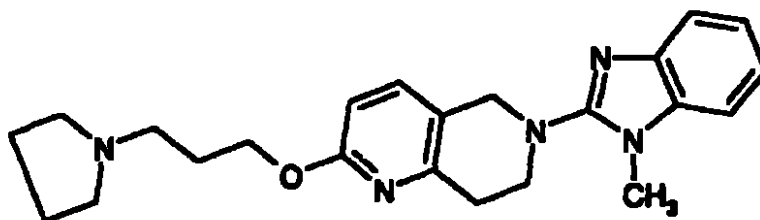
naftiridina

El producto de la preparación 16 (50 mg, 0,19 mmoles), 2-
 5 clorobenzoxazol (29 mg, 0,19 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (20 mg, 0,21
 mmoles), trifluoroacetato de paladio (cat.) y tri-*t*-butilfosfina (cat) se añadieron a
 tolueno (1 ml) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas en un tubo
 sellado Reactivial ®. Después la mezcla de reacción se disolvió en acetato de
 etilo y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice,
 10 eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 90:10:1, para producir el
 compuesto del título en forma de un sólido amarillo con 55% de rendimiento, 40
 mg.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,59 - 1,90 (m a, 2H), 1,99 - 2,05 (m, 2H),
 2,45 - 2,65 (m a, 6H), 3,02 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,75 (s, 2H),
 15 6,60 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 - 7,42 (m, 2H)
 EM IQPA+ m/z 379 [MH]⁺

Ejemplo 50

20 6-(1-Metil-1H-benzimidazol-2-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-
tetrahidro-1,6-naftiridina



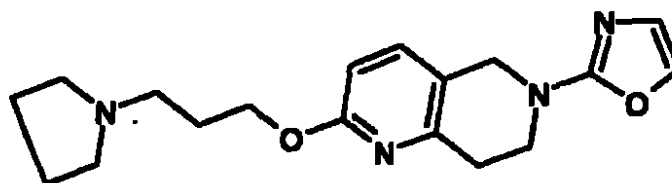
El producto de la preparación 16 (50 mg, 0,19 mmoles), 2-cloro-1-metil-1H-benzimidazol [(32 mg, 0,19 mmoles), *J. Heterocyclic. Chem*, 34 (6) 1781 - 1788; 1997] fosfato potásico (45 mg, 0,21 mmoles), trifluoroacetato de paladio (cat) y tri-*t*-butilfosfina (cat) se añadieron a xileno (1 ml) y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 horas en un tubo sellado Reactivial[®]. Se añadió tri-*t*-butilfosfina adicional (1,8 mg) y la mezcla se calentó durante 18 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se disolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 80:20:0. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage[®] amino, eluyendo con pentano:acetato de etilo: 100:0 a 0:100, para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 9% de rendimiento, 7 mg.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,79 - 1,90 (m, 4H), 1,99 - 2,05 (m, 2H), 2,50 - 2,65 (m a, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,60 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 392 [MH]⁺

Ejemplo 51

6-(1,3-Oxazol-2-yl)-2-(3-pirrolidin-1-ylpropoxyl)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-

naftiridina

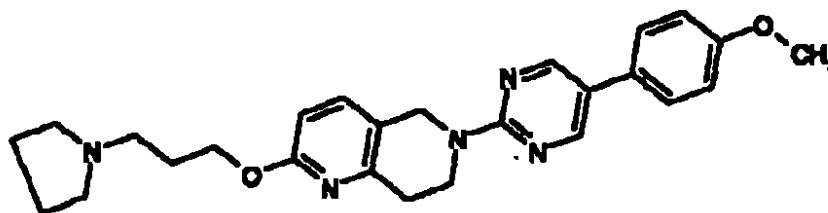
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la
 5 preparación 16 y 2-bromoxazol (*Chem. Mater.* 6 (7), 1023 - 1032; 1994),
 usando un procedimiento similar al del ejemplo 50, con un 2% de rendimiento.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,25 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 4H),
 2,10 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,32 (t, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,59 (d, 1H),
 6,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,30 (d, 1H)

10 EM IQPA+ m/z 329 [MH]⁺

Ejemplo 52

15 **6-[5-(4-Metoxifenil)pirimidin-2-il]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-**
tetrahidro-1,6-naftiridina



El producto de la preparación 16 (8 mg, 31 μ moles), trietilamina (4,5 μ l,
 20 34 μ moles) fluoruro de cesio (9 mg, 0,059 mmoles) y 2-cloro-5-(4-
 metoxifenil)pirimidina [(6,8 mg, 31 μ moles), *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* 13
 (4), 761 - 765; 2003] se mezclaron en dimetilsulfóxido (300 μ l) y se calentaron a

100°C durante 24 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió y se purificó mediante HPLC usando un sistema Phenomenex Luna C18, eluyendo con agua:acetonitrilo:acetato de amonio (95:5:0,005) para producir el compuesto del título.

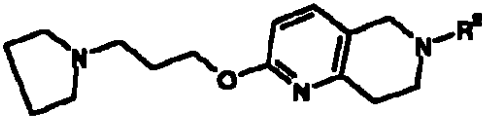
5 EM EP+ m/z 446 [MH]⁺

Ejemplo 53 a 58

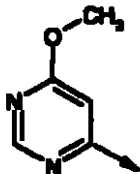
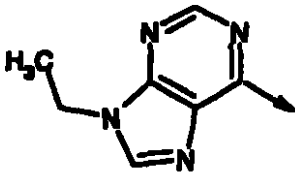
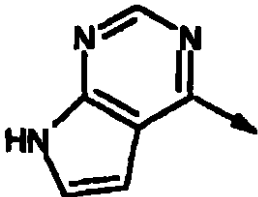
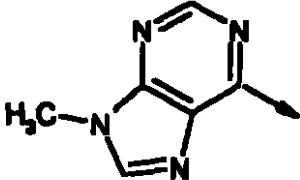
10

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir del producto de la preparación 16 y el haluro heterocíclico apropiado.

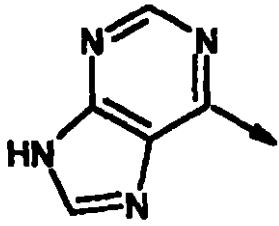
15



Nº	R²	EM PE ⁺ m/z
53	6-[5-(4-metoxifenoxi)pirimidin-2-il]-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-naftiridina	
		462 [MH] ⁺

54	6-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-naftiridina	
		370 [MH] ⁺
55	6-(9-etil-9H-purin-6-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-naftiridina	
		408 [MH] ⁺
56	2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-6-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-naftiridina	
		379 [MH] ⁺
57	6-(9-metil-9H-purin-6-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-naftiridina	
		394 [MH] ⁺
58	6-(9H-purin-6-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetradihidro-1,6-	

165
165

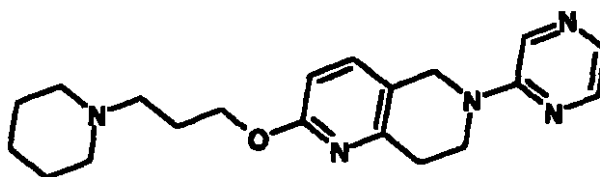
	naftiridina	
		380 [MH] ⁺

Ejemplo 54: se puede preparar el precursor 4-cloro-6-metoxipirimidina como se describe *Helv. Chim. Acta.* 42 1317 - 1321, 1959.

Ejemplo 55: se puede preparar el precursor 6-cloro-7-etilpurina como se describe *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5238 - 5242, 1957.

Ejemplo 59

2-(3-Piperidin-1-ilpropoxi)-6-pirazina-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6- naftiridina



10

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 17 y 2-cloropirazina, usando un procedimiento similar al del ejemplo 3, con un 39% de rendimiento.

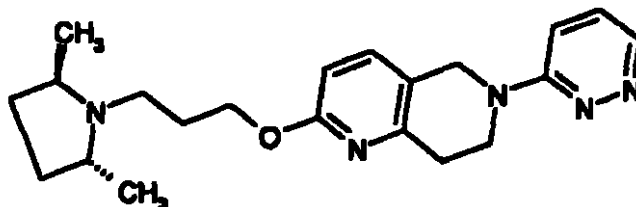
15 ¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,70 (m a, 4H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m a, 6H), 1,90 - 2,10 (m, 2H), 3,90 - 4,00 (t, 2H), 4,25 - 4,40 (m, 2H), 4,60 - 4,65 (s, 2H), 6,55 - 6,60 (d, 1H), 7,30 - 7,40 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 1H), 8,20- 8,25 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 354 [MH]⁺

5

Ejemplo 60

2-[3-[(2R,5R)-2,5-Dimetilpirrolidin-1-il]propoxi]-6-piridazin-3-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina



10 El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 19 y 2-cloropiridazina, usando un procedimiento similar al del ejemplo 3, con un 23% de rendimiento.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 6H), 1,40 (t, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 2,40 - 2,55 (m, 1H), 2,70 - 2,82 (m, 1H), 3,00 - 3,20 (m, 4H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 4,20 - 4,40 (m, 2H), 4,75 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,81 (m, 1H)

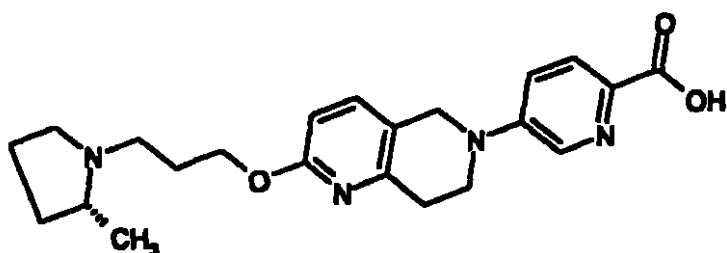
15

EM IQPA+ m/z 368 [MH]⁺

20

Ejemplo 61

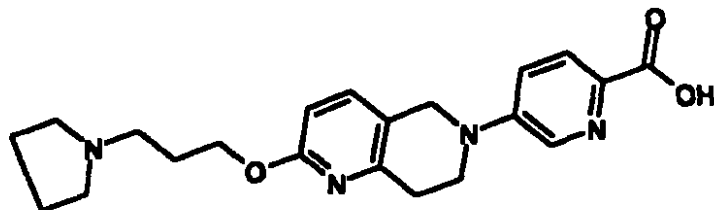
Ácido 5-[2-[3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]piridina-2-carboxílico



Los productos de la preparación 20 (200 mg, 0,73 mmoles) y la preparación 34 (188 mg, 0,73 mmoles), *tert*-butóxido de sodio (86 mg, 0,89 mmoles), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoles) y BINAP (50 mg, 0,08 mmoles) se suspendieron en *tert*-butanol (5 ml) y la mezcla se calentó a 110°C en el microondas durante 3 horas. La mezcla se volvió abastecer con cantidades adicionales de *tert*-butóxido de sodio (86 mg, 0,89 mmoles), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmoles) y BINAP (50 mg, 0,08 mmoles) a intervalos horarios. Después la mezcla de reacción se disolvió en metanol (100 ml) y ácido acético glacial (4 ml) y se concentró para reducir volumen a vacío. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho de intercambio iónico SCX -2, con metanol: amoníaco 2 M, 100:0 a 80:20. Las fracciones relevantes se concentraron a vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja claro con un 84% de rendimiento, 285 mg.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,33 (d, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,05 - 2,24 (m, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 3,26 - 3,63 (m, 4H), 4,29 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,37 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 397 [MH]⁺

Ejemplo 62**Ácido 5-[2-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-
1(1H)piridina-2-carboxílico**

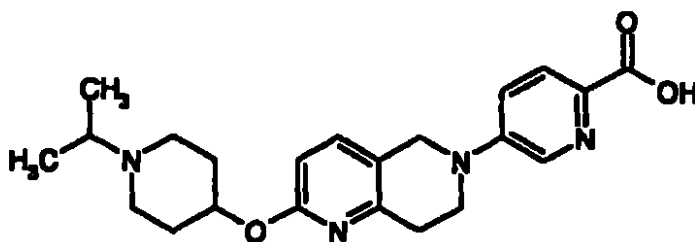
5

El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 16 y 34, usando un procedimiento similar al del ejemplo 61, en forma de un sólido naranja con un 52% de rendimiento.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,98 2,10 (m, 4H), 2,12 - 2,24 (m, 2H),
 10 2,75 - 2,83 (m, 2H), 3,23 - 3,42 (m, 6H), 3,54 - 3,63 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,28
 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,15 - 8,19
 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 383 [MH]⁺

15

Ejemplo 63**Ácido 5-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-
1(1H)piridina-2-carboxílico**

20

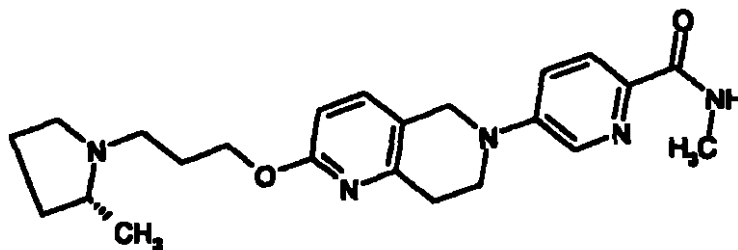
El compuesto del título se preparó a partir de los productos de la preparación 34 y 39, usando un procedimiento similar al del ejemplo 61, en forma de un sólido naranja con un 100% de rendimiento.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,30 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 2H),
 5 2,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 - 3,45 (m a, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,40 (s, 2H),
 5,20 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,30 (m, 1H)
 EM IQPA+ m/z 397 [MH]⁺

10

Ejemplo 64

N-Metil-5-[2-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]piridina-2-carboxamida



15

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol hidrato (97 mg, 0,72 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (194 mg, 1,00 mmoles), clorhidrato de metilamina (234 mg, 3,85 mmoles) y N-etildisopropilamina (535 μ l, 3,85 mmoles) a una solución del producto del
 20 ejemplo 61 (275 mg, 0,69 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (6 ml) y la mezcla se agitó durante 72 horas. Después la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml) y los

extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1 para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó adicionalmente
5 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage[®] amino, eluyendo con acetato de etilo:pentano, 0:100: a 100:0 para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro con un 30% de rendimiento, 84 mg.

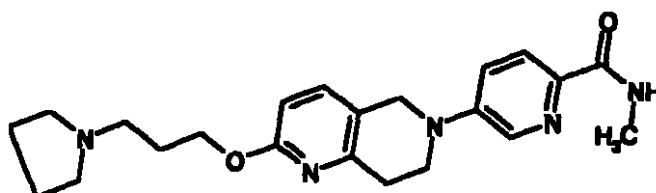
¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,13 (d, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,77 (m, 2H),
10 1,92 - 2,05 (m, 3H), 2,13 - 2,24 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,38 (d, 1H)

EM IQPA+ m/z 410 [MH]⁺

15

Ejemplo 65

N-Metil-5-[2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-
1111piridin-2-carboxamida



20

El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 62 y clorhidrato de metilamina, usando un procedimiento similar al del ejemplo 64, en forma de una goma amarilla con un 35% de rendimiento.

171

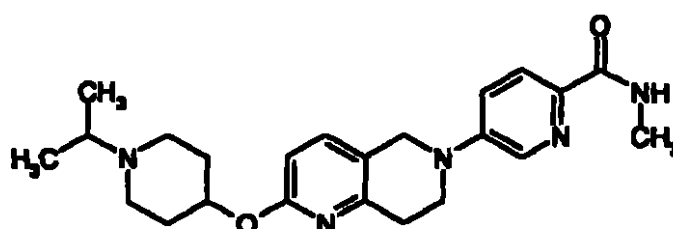
¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,75 - 1,90 (m, 4H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 2,52 - 2,70 (m, 6H), 2,98 - 3,08 (m, 5H), 3,69 - 3,78 (m, 2H), 4,27 - 4,37 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (d, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 1H), 8,05 - 8,10 (d, 1H), 8,18 - 8,23 (m, 1H) (m, 1H)

5 EM IQPA+ m/z 396 [MH]⁺

Ejemplo 66

5-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-8(5H)-1il]-N-
metilpiridina-2-carboxamida

10



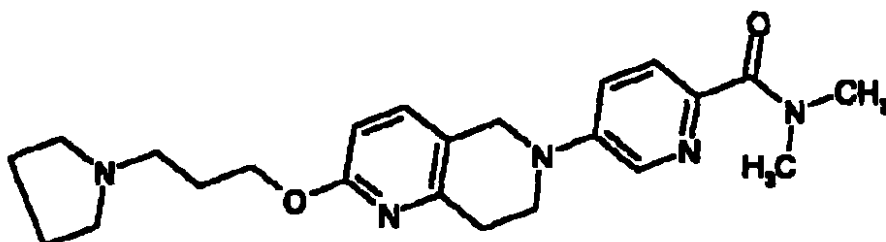
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 63 y
 15 clorhidrato de metilamina, usando un procedimiento similar al del ejemplo 64,
 en forma de sólido incoloro con un 13% de rendimiento.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,05 - 1,18 (m, 4H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,70 - 3,00 (m a, 8H), 3,78(m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,36 (m,
 20 1H) (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 410 [MH]⁺

Ejemplo 67

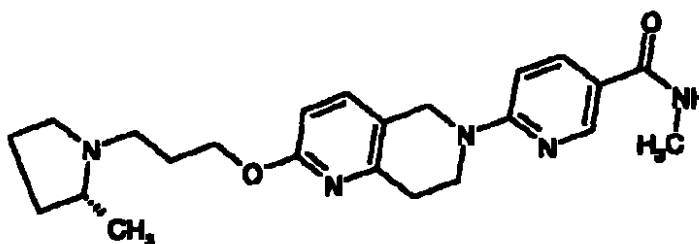
**N,N-Dimetil-5-[2-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-
il]piridina-2-carboxamida**



5 Se añadieron clorhidrato de dimetilamina (50 mg, 0,61 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (50 mg, 0,16 mmoles) a una solución del producto del ejemplo 62 (45 mg, 0,12 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con
10 acetato de etilo (2 X). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1 para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó adicionalmente mediante cromatografía en
15 columna sobre gel de sílice Biotage[®] amino, eluyendo con acetato de etilo:pentano, 0:100: a 100:0 para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro con un 27% de rendimiento, 13 mg.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,73 - 1,82 (m, 2H), 1,87 - 2,05 (m, 4H), 2,45 - 2,63 (m, 6H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,65 - 3,72
20 (m, 2H), 4,28 - 4,38 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,61 - 7,68 (d, 1H), 8,22 - 8,28 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 410 [MH]⁺

Ejemplo 68**N-Metil-6-[2-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]nicotinamida**

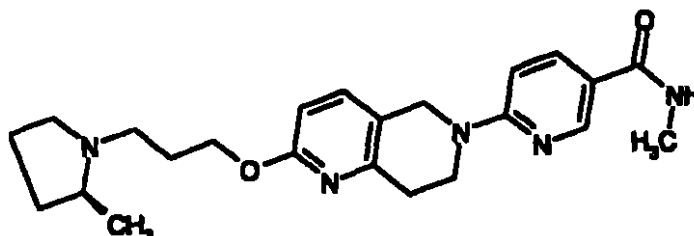
5

El producto de la preparación 35 (66 mg, 0,31 mmoles), carbonato potásico (38 mg, 0,28 μ moles) y NMP (10 μ l) se añadieron a una solución del producto de la preparación 20 (76 mg, 0,28 mmoles) en clorobenceno (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se destiló azeotrópicamente con metanol (30 ml) y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1. La recristalización del la fracción relevante con acetato de etilo produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 49% de rendimiento, 55 mg.

$^1\text{HRMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,13 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 3H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,60 (d, 1H)

EM EP+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

20

Ejemplo 69**N-Metil-6-[2-[3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]nicotinamida**

5

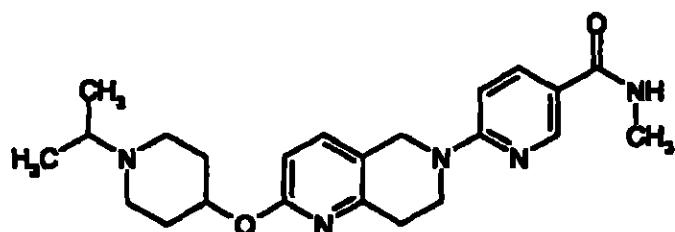
El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 21 y 35, usando un procedimiento similar al del ejemplo 68. La purificación del producto se llevó a cabo primeramente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice Blotage[®] amino, eluyendo con acetato de etilo:pentano, 0:100 a 100:0. La recristalización de la fracción relevante con acetato de etilo produjo después el compuesto del título en forma de un sólido con un 36% de rendimiento.

¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,13 (d, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,92 - 2,06 (m, 3H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,60 (d, 1H)

EM EP+ m/z 410 [MH]⁺

20

Ejemplo 70**6-[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]-N-metilnicotinamida**



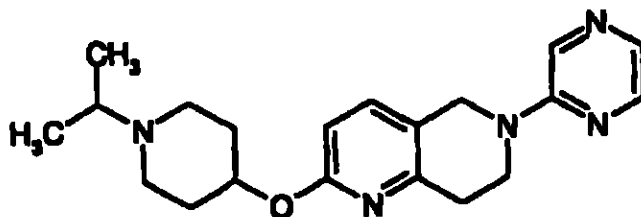
El compuesto del título se preparó a partir de los productos de las preparaciones 35 y 39 usando un procedimiento similar al del ejemplo 69, en forma de un sólido blanco con un 47% de rendimiento.

$^1\text{HRMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,09 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,61 (m, 1H)

10 EM EP+ m/z 410 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 71

[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-6-pirazin-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina]



15

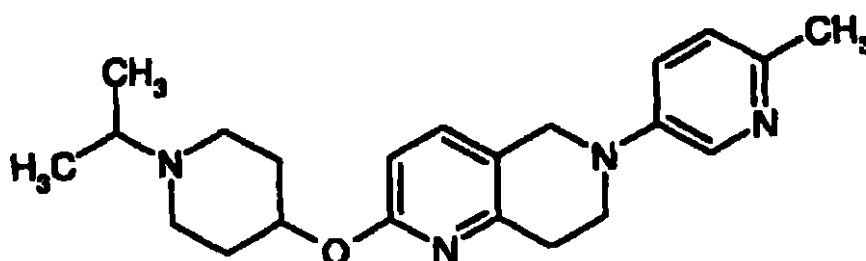
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 39 y 2-cloropirazina, usando un procedimiento similar al del ejemplo 33, en forma de un aceite amarillo con un 32% de rendimiento.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,90 - 1,18 (m, 6H), 1,70 - 1,85 (m, 2H), 1,96 - 2,18 (m, 2H), 2,32 - 2,56 (m, 2H), 2,67 - 2,98 (m, 5H), 3,80 - 3,91 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,73 - 7,87 (m, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 1H), 8,20 (m, 1H)

5 EM IQPA+ m/z 354 [MH]⁺

Ejemplo 72

[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-6-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina]



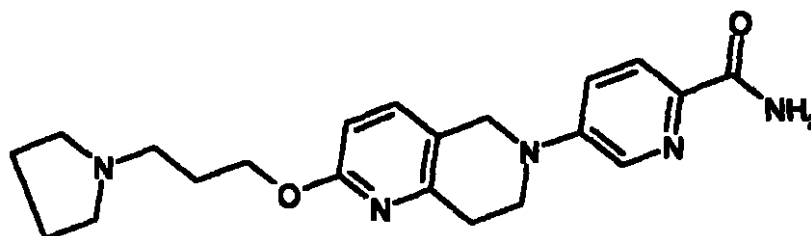
10

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 39 y 5-cloro-2-metilpiridina. La purificación adicional del compuesto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano:dietilamina, 65:30:5, produjo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un 16% de rendimiento.

¹HRMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,94 - 1,08 (m, 6H), 1,63 - 1,86 (m, 2H), 1,89 - 2,08 (m, 2H), 2,30 - 2,40 (m, 5H), 2,64 - 2,80 (s, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 2H), 3,35 - 3,63 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,79 - 5,12 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,11 (m, 1H)

20

EM IQPA+ m/z 367 [MH]⁺

177 ~~197~~**Ejemplo 73****5-[2-(3-Pirrolidin-1-ilpropoxi)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6-(5H)-il]piridina-2-carboxamida**

5

Se añadieron cloruro de oxalilo (10 ml) en N,N-dimetilformamida (25 μ l) a una solución del producto del ejemplo 62 (260 mg, 0,34 mmoles) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 ml). Después el residuo se redisolvió en diclorometano y se añadió una solución saturada de amoníaco en diclorometano (20 ml). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separó la fase acuosa y se volvió a extraer con diclorometano (20 ml) y acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1 proporcionó el producto bruto en forma de un sólido marrón. El residuo se trituroó con acetato de etilo y se purificó adicionalmente

10

15

20

mediante cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice Biotage® amino, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 100:0 a 0:100 para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 3% de rendimiento, 4 mg.

5 ¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,83 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,36 (m, 1H)

EM IQPA+ m/z 382 [MH]⁺

10 Las siguientes preparaciones ilustran la síntesis de ciertos Intermedios usados en la preparación de los ejemplos precedentes

Preparación 1: Propiolamida

15 Se añadió gota a gota propiolato de metilo (12,6 g, 150 mmoles) a una solución concentrada de hidróxido amónico (42 ml) enfriada hasta -78°C, y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta 25°C durante un período de una hora y la solución amarilla resultante se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 10,5 g.

20

Preparación 2: 6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona

25 Se disolvieron 1-bencil-4-piperidona (15 g, 79,3 mmoles) y pirrolidina (7,5 ml, 90 mmoles) en tolueno (90 ml) y la solución se calentó a reflujo, con la retirada de agua en condiciones de Dean Stark, durante 5 horas. Después la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió el producto de la

preparación 1 (10,5 g, 150 mmoles). La mezcla se volvió a calentar a reflujo, usando condiciones de Dean Stark, durante 8 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trituró con tolueno (150 ml) para producir un sólido de color naranja. El sólido se retiró por
5 filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso rojo. El residuo se disolvió en diclorometano (400 ml), se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio (2 x 300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con
10 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88, 97:3:0,2 a 97:7:0,7, seguido de la trituración con éter dietílico produjo el producto del título con un 30% de rendimiento, 5,57 g.

Preparación 3: 6-Bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

15 Una mezcla del producto de la preparación 2 (15,1 g, 63 mmoles), oxloruro de fósforo (150 ml) y pentacloruro de fósforo (13,2 g, 63 mmoles) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después la mezcla se vertió en agua de hielo. La mezcla acuosa se neutralizó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato
20 sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 95:5:0,5, para producir el producto del título en forma de un sólido con un 36% de rendimiento, 6 g.

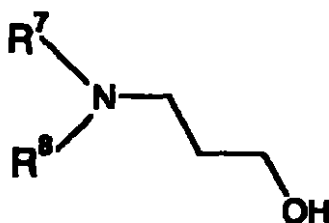
25

Preparación 4: 3-pirrolidin-1-ilpropan-1-ol

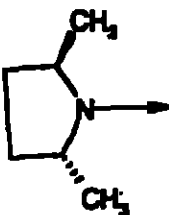
Se añadió 3-bromopropan-1-ol (27,3 g, 302 mmol) a una solución de piperidina (47,2 g, 655 mmol) en tolueno (1000 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se destiló y el producto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro a 100°C/7 mm de Hg, (0,933 kPa) (23,1 g, 59%).

Preparaciones 5 a 9

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir de 3-bromopropan-1-ol y la amina cíclica apropiada, usando un procedimiento similar al de la preparación 4.



Nº	NR ⁷ R ⁸	Rendimiento	Nº	NR ⁷ R ⁸	Rendimiento
5		52%	8		39%
6		10%	9		42%

7		23%			
---	---	-----	--	--	--

Preparaciones 8 y 9: los enantiómeros puros de 2-metilpirrolidina se pueden obtener por resolución con ácido tartárico +/- como se describe en 5 *Acta. Pharm. Suecica* 15, 255 - 263; 1978;

Preparaciones 5 - 9: los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 90:10:1.

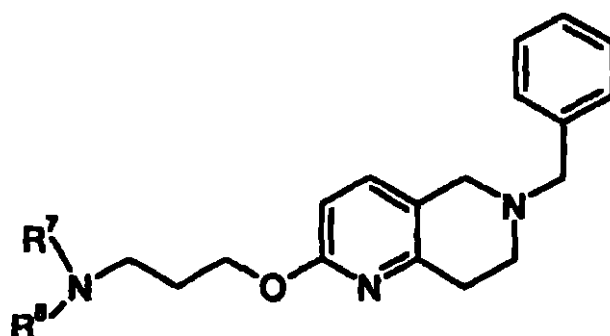
10 Preparación 10: 6-Benzil-2-(3-pirrolidin-1-il)propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

El producto de la preparación 4 (1,79 g, 13,9 mmoles) se disolvió en tetrahydrofurano (100 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahydrofurano (23,2 ml, 23,2 mmoles) y la solución se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió una solución del producto de la preparación 3 (3 g, 11,6 mmoles) en tetrahydrofurano (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y salmuera (150 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de

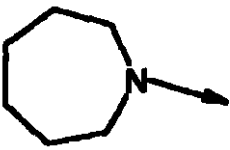
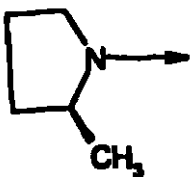
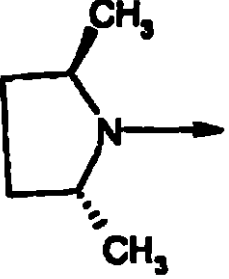
magnesio y se concentraron a vacío para proporcionar un sólido naranja. La purificación del sólido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88, 100:0:0 a 95:5:1, produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 70% de
5 rendimiento, 2,67 g.

Preparaciones 11 a 15

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon a partir del producto de la preparación 3 y el alcohol apropiado,
10 usando un procedimiento similar al de la preparación 10.



N°	NR ⁷ R ⁸	Rendimiento	N°	NR ⁷ R ⁸	Rendimiento
11		98%	14		50%

12		62%	15		21%
13		79%			

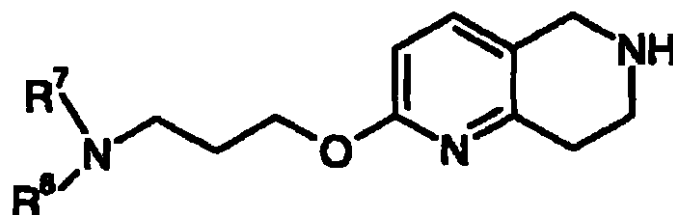
Preparación 16: 2-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

- 5 A una solución enfriada con hielo del producto de la preparación 10 (4,55 g, 13,0 mmoles) en metanol (250 ml) se añadió por partes formiato de amonio (4,08 g, 64,8 mmoles) y Pd al 10% p/p/C. La mezcla se calentó a reflujo durante 35 minutos. Después la mezcla se enfrió, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de Arbocel[®], lavando con diclorometano (200 ml). El filtrado
- 10 se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88, 99:1:1 a 80:20:1, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 42% de rendimiento, 1,43 g.

15

Preparaciones 17 a 21

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada más adelante se prepararon mediante desbencilación de la tetrahydro-1,6-naftiridina apropiada usando un procedimiento similar al de la preparación 16.



5

Nº	NR ⁷ R ⁸	Rendimiento	Nº	NR ⁷ R ⁸	Rendimient
17		45%	20		94%
18		68%	21		14%
19		78%			

Preparación 22: N-(4-Yodopiridin-3-ilo)-2,2-dimetilpropanamida

10

Se enfrió una solución de 2,3-dimetil-N-piridin-3-ilpropanamida [(1 g.

185

5,61 mmoles), J. Org. Chem, 48 (20), 3401; 1998] en tetrahidrofurano (10 ml) y éter dietílico (30 ml) hasta -78°C y de añadieron gota a gota TMEDA (2,1 ml, 14 mmoles) y ⁿbutillitio (1,6 M en hexano, 8,8 ml, 14 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se calentó hasta -10°C y se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución de yodo (3,56 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 2 horas. La mezcla se calentó hasta 0°C y se inactivó con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 50:50 produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un 38% de rendimiento, 655 mg.

15

Preparación 23: 4-yodopiridin-3-amina

El producto de la preparación 22 (4,69 g, 15,4 mmoles) y ácido sulfúrico diluido (24%, 120 ml) se calentaron a reflujo durante 1 hora. Después la mezcla se enfrió, se basificó con carbonato ácido de sodio sólido hasta pH 8 y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. La purificación del sólido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: 100:0 a 90:10, produjo el compuesto del título en forma de un sólido marrón con un 90% de rendimiento, 3,04 g.

25

Preparación 24: 4-yodopiridin-3-amina

El producto de la preparación 23 (1,1 g, 5 mmoles), acrilato de etilo (0,65 ml, 6 mmoles), acetato de etilo (112 mg, 0,5 mmoles), tri-(O-tolil)fosfina (3,04 mg, 1 mmol), trietilamina (0,84 ml, 6 mmoles) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se mezclaron juntos y se calentaron a 80°C durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las soluciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: 100:0 a 95:5, para producir el compuesto del título en forma de un aceite marrón oscuro con un 67% de rendimiento, 648 mg.

Preparación 25: 1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Una solución del producto de la preparación 24 (1,32 g, 6,89 mmoles) y etóxido de sodio (21%, 10,3 ml, 27,56 mmoles), se calentó hasta 90°C durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: 100:0 a 90:10, produjo el compuesto del título en forma de un sólido marrón con un 63% de rendimiento, 635 mg.

Preparación 26: 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Una suspensión del producto de la preparación 25 (423 mg, 2,89 mmoles) en etanol (10 ml) se calentó a 70°C durante 5 minutos, después se

añadió lentamente bromuro de bencilo (0,34 ml, 2,89 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y después se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente. Se añadió
5 cuidadosamente ácido clorhídrico 6 M (2 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla resultante se basificó hasta pH 10 con hidróxido sódico 2 M (10 ml) y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5, 2 x 20 ml). Las fases orgánicas se
10 combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 90% de rendimiento, 626 mg.

15 **Preparación 27: 7-bencil-2-(3-pirrolidin-1-il)propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina**

A una solución del producto de la preparación 26 (620 mg, 2,22 mmoles) en tolueno (30 ml) se añadió el producto de la preparación 4 (334 mg, 2,64 mmoles), tri-n-butilfosfina (0,66 ml, 2,64 mmoles) y 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (458 mg, 2,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a
20 85°C durante 18 horas. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 90:10:0,5. El producto bruto se disolvió en diclorometano y se concentró a vacío para producir el compuesto del título con un 33% de rendimiento, 255 mg.

25

Preparación 28: 2-(3-pirrolidin-1-il)propoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la preparación 27, usando un procedimiento similar al de la preparación 16, en forma de un
5 aceite incoloro con un 70% de rendimiento.

Preparación 29: 2-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,93 g, 23 mmoles) a una solución de 2,6-dibromopiridina (5 g, 21 mmoles) en N,N-
10 dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. Después se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (2,53 g, 25,2 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante 90 minutos. Después la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con un volumen adicional de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se
15 concentró a vacío para producir un residuo líquido. La purificación del líquido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo (60 - 80):diclorometano, 99:1, produjo el compuesto del título en forma de un líquido blanco con un 80% de rendimiento, 4,3 g.

20 **Preparación 30: 4-etil-3-fluoropiridina**

Se añadió gota a gota ⁿbutillitio (1,6 M en tetrahidrofurano, 62,4 ml, 100 mmoles) a una solución de diisopropilamina (10 g, 100 mmoles) en tetrahidrofurano (110 ml), se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota 3-fluoropiridina (10 g, 100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con
25 la temperatura mantenida por debajo de -60°C. Después se añadió yoduro de

184

etilo (31,2 g, 200 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó lentamente con agua, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar un residuo bruto. El residuo se destiló y se obtuvo el compuesto del título durante un intervalo de temperatura de 152 - 156°C, con un 35% de rendimiento, 4,46 g.

Preparación 31: 2-cloro-4-etil-5-fluoropiridina

El producto de la preparación 30 (7,4 g, 50 mmoles), peróxido de hidrógeno acuoso (15%, 15 ml) y ácido acético (25 ml) se mezclaron juntos y se calentaron a 60°C durante 24 horas. Después la mezcla de reacción concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con agua (2 x 50 ml). El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió carbonato sódico sólido hasta que se produjo la neutralización. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: amoníaco 0,88 93:7:1, para producir el intermedio óxido de piridina. Después el intermedio se mezcló con oxidocloruro de fósforo (40 ml) y se calentó a 120°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano y se vertió en una mezcla de hielo y amoníaco 0,88. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo

con hexano:éter dietílico, 95:5 para producir el compuesto del título en forma de un aceite transparente con un 28% de rendimiento, 2,31 g.

Preparación 32: 2-bromo-4-propoxipiridina

5 A una solución de sodio (480 mg, 21 mmoles) disuelto en 1-propanol (45 ml), se añadió 2-bromo-4-nitropiridina [(3,2 g. 19,2 mmoles), *J. Med. Chem.* 46 (7), 1273 - 1276; 2003] y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 horas. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en cloroformo y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de
10 magnesio, y se concentró a vacío para proporcionar un residuo oleoso. El residuo se destiló y el producto del título se obtuvo durante un intervalo de temperatura de 145 - 150°C, en forma de un sólido con 58% de rendimiento, 2,67 g.

15 **Preparación 33: 6-bromo-N,N-dimetilpiridina-2-sulfonamida**

Se disolvió 2,6-dibromopiridina (12 g, 50 mmoles) en éter dietílico (150 ml) y la solución se enfrió hasta -70°C. Se añadió lentamente n-butilitio (1,6 M en hexano, 35 ml, 55 mmoles) y la solución se agitó durante 15 minutos. Después se pasó dióxido de azufre a través de la mezcla hasta que se produjo
20 un precipitado amarillo. Después la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se trituró con éter de petróleo para producir el intermedio. Después la sal se suspendió en diclorometano, se enfrió hasta -70°C y se añadió lentamente cloruro de sulfuro (75 ml, 93 mmoles). La mezcla de reacción se
25 agitó durante 45 minutos y después se añadió dimetilamina hasta que se logró

un pH básico. La mezcla se lavó con agua y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La trituración del residuo con diclorometano y éter de petróleo produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un 38% de rendimiento, 5,1 g.

5

Preparación 34: éster terc-butílico del ácido 2-bromo-piridina-2-carboxílico

Se añadió cloruro de *para*-toluenosulfonilo (262 mg, 1,38 mmoles) a una solución de 5-bromo-2-carboxipiridina (118 mg, 0,58 mmoles) y piridina (0,3 ml, 0,39 mmoles) en *terc*-butanol (1 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió una solución saturada de carbonato ácido de sodio (4 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió éter dietílico y la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos adicionales. Después se separó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílica, eluyendo con pentano:acetato de etilo, 100:0 a 80:20, produjo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 73% de rendimiento, 110 mg.

20

Preparación 35: 6-bromo-N-metilnicotinamida

Se añadió N,N'-carbonyldiimidazol (480 mg, 2,96 mmoles) a una solución del ácido 6-bromonicotínico (480 mg, 2,96 mmoles) en dimetilsulfóxido (2 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después se añadió metilamina (2 M en THF, 6 ml, 12 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con

25

agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro con un 59% de rendimiento, 300 mg.

Preparación 36: 6-bromo-N,N-dimetilnicotinamida

Se añadió N,N'-carbonyldiimidazol (1 g, 6,17 mmoles) a una solución del ácido 6-bromonicotínico (1 g, 4,95 mmoles) en dimetilsulfóxido (4,16 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después se añadió dimetilamina (40% en agua, 8,3 ml, 37 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título con un 46% de rendimiento, 520 mg.

Preparación 37: 1-isopropilpiperidin-4-ol

Una mezcla de 4-hidroxipiperidina (10 g, 0,10 mmoles), acetona (21,8 ml, 0,30 moles), ácido acético (5,7 ml, 0,10 mmoles) y tetrahidrofurano (150 ml) se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. Después se añadió por partes triacetoxiborohidruro de sodio (31,3 g, 0,15 moles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. Después la mezcla de reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 40°C durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50

ml). La solución acuosa se basificó hasta pH 9 con amoníaco 0,88 y al solución se agitó durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo.

- 5 El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: amoníaco 0,88, 96:4:1 a 90:10:1, para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con rendimiento cuantitativo, 14,6 g.

10 **Preparación 38: 6-bencil-2-[(isopropilpiperidin-4-il)oxi]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina**

- Se añadió *tert*-butoxido de potasio (2,37 g, 21 mmoles) a una solución del producto de la preparación 37 (3 g, 21 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml)
- 15 y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución del producto de la preparación 3 (1,8 g, 6,9 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (150 ml)
- 20 y agua (30 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. La purificación del sólido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol: amoníaco 0,88, 96:4:1 a 95:5:1,
- 25 produjo el compuesto del título con un rendimiento del 80%, 2,02 g.

194

Preparación 38: 2[(1-Isopropilpiperidin-4-il)oxil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

Se añadió hidróxido de paladio (II) (50 mg) a una solución del producto
5 de la preparación 38 (500 mg, 1,37 mmoles) y ácido clorhídrico 2 M (1,37 ml)
en etanol (8 ml) y la mezcla se agitó a 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno
durante 2 horas a 50°C. Después la mezcla se filtró a través de Arbocel ,
lavando con etanol, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se
disolvió en diclorometano y se lavó con solución de carbonato ácido. La fase
10 orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para producir el
compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un rendimiento de
21%, 1,43 g.

**Un ensayo de unión de radioligandos para unión de [3H]-dofetilida
15 al producto de hERG expresado en células HEK - 293S**

Se obtuvieron células HEK - 293S que expresan hERG de la Universidad
de Wisconsin y se prepararon las membranas según protocolos
convencionales. Las membranas se diluyeron en tampón de ensayo,
constituido por Tris - HCl 50 mM; KCl 10 mM; MgCl₂ 1 mM pH 7,4 con NaOH, y
20 se preacoplaron con 120 mg/ml de perlas de proximidad de centelleo YSi
polilisina en una relación de 16 µg de proteína a 1 mg de perlas durante 2
horas a 4°C. Se separaron las perlas acopladas de la proteína no acoplada
mediante centrifugación y se volvieron a suspender en tampón de ensayo frío
para proporcionar una solución de trabajo de 6,25 mg/ml. Se añadieron 20 µl
25 del compuesto de ensayo a una placa de microtitulación de 96 pocillos a una

concentración máxima final de ensayo de 10 μ M en diluciones en serie semilogarítmicas (1 en 3,162) para generar en la curva de CI_{50} de 10 puntos. Se colocaron 20 μ l de 3H - UK068798 (Dolfetide, Amersham; actividad específica 78 - 83 Ci/mmoles) en cada placa de 96 pocillos hasta una
5 concentración final de aproximadamente 5 nM. A esto, se añadieron 160 μ l de mezcla de perlas/membrana. Las placas de ensayo se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se incubaron durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente para que se depositaran las perlas. Después las placas se leyeron en un Packard TopCount NXT. El porcentaje de desplazamiento de
10 3H - UK068798 se calculó usando 0% como se define por el vehículo de DMSO al 1% en pocillo y 100% como se define por UK - 068798 10 μ M. Las curvas dosis respuesta se ajustaron usando un ajuste logístico de 4 parámetros y los valores de K_i se derivaron usando la ecuación de Cheng - Prusoff (Cheng, Y. C. y Prusoff, W. H. (1973). *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3099 - 3108.)

15

Ensayo funcional basado en células H3

Los compuestos se evaluaron usando un ensayo funcional basado en células midiendo cAMP a través de la actividad del gen reportero de β -lactamasa. Una línea celular estable se generó a partir de las células HEK -
20 293 que expresan un gen reportero de β -lactamasa CRE y se transfectó con cADN del receptor H_3 de histamina humana. Las células se sembraron a una densidad de 500.000 células/ml, y se desarrollaron durante toda una noche en MEM (Invitrogen) suplementado con FBS al 1% dializado (Sigma), glutamina 2 mM (Sigma), piruvato de sodio 1 mM (Sigma), aminoácidos no esenciales 0,1
25 mM (Invitrogen) y HEPES 25 mM (Sigma) en placas de 384 pocillos revestidas

con polid D IIsina (BD Biosciences). El agonista del receptor H₃ imetit (Tocris) dependientemente de la dosis inhibió la síntesis de cAMP estimulada por forskolin (Calbiochem) 10 μM medida después de 4,5 horas por escisión de β-lactamasa de tinte CCF4-AM (Invitrogen). Para la determinación de Cl₅₀, los

5 compuestos de ensayo se prepararon en PBS (Sigma) y DMSO (Sigma) a una respuesta de dosis de 5 x 10⁻¹⁰ a 5 x 10⁻⁵ M con una concentración final de DMSO en el ensayo de 0,5%. Las células se incubaron durante 15 minutos más/menos compuesto y se midió su capacidad para permitir la síntesis de cAMP estimulada por forskolin 10 μM en presencia de imetit 1 nM como se ha

10 descrito anteriormente. Los valores de K_i funcionales se calcularon a partir de la Cl₅₀ de los compuestos ensayados como antagonistas basándose en la Cl₅₀ de imetit determinada experimentalmente (representada en la ecuación como K_d) de 350 pM, y una concentración de imetit [L] de 1 nM, según la ecuación de Chen - Prusoff donde $K_i = (Cl_{50} / (1 + ([L] / K_d)))$.

15 Los compuestos de los ejemplos se han analizado en los ensayos de H₃ descritos anteriormente y se encontraron que tenían un valor de K_i de menos de 1000 nM en el ensayo funcional basado en células H₃. Los ejemplos más preferidos tenían un valor de K_i de menos de 30 nM en el ensayo funcional basado en células H₃ y un valor de K_i mayor que 4500 nM en el ensayo de

20 unión de dofetilida. Los datos para algunos de dichos compuestos preferidos se proporcionan a continuación a modo de ejemplo:

Nº de ej.	K _i (ensayo basado en células H3	K _i (ensayo de unión a dofetilida -	Nº de ej.	K _i (ensayo basado en células H3	K _i (ensayo de unión a dofetilida -
-----------	---	--	-----------	---	--

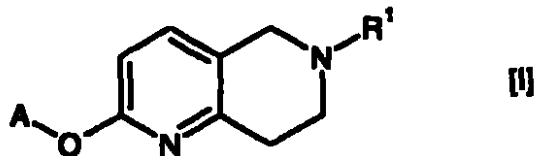
	- nM)	nM)		- nM)	nM)
22	9,16	51750	64	4,67	55492
23	10,28	11500	65	16,28	46057
24	8,21	35650	67	19,65	100000
25	5,56	55900	68	8,28	100000
26	5,24	9885	70	6,32	94353
29	19,79	64400	71	13,73	22885
44	18,14	85800	72	4,86	13700
48	14,54	100000			

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

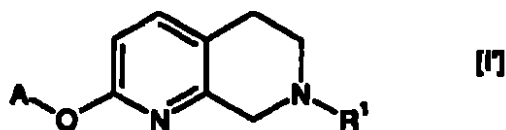
REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



o de fórmula (I')



10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

- R¹ es het¹, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre:

halógeno

15 alquilo(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

alcoxi(C₁ - C₄), opcionalmente sustituido con halógeno

CN

morfolino

-NR²R³

20 -(CH₂)ₙC(O)NR²R³

-(CH₂)ₙC(O)O-R⁴



en los que independientemente para cada sustituyente:

n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3

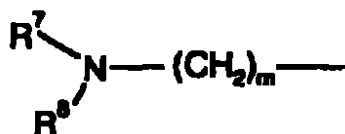
10 R^2 , R^3 , están independientemente de cada otro seleccionados entre hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$) o R^2 y R^3 tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros

R^4 y R^5 están independientemente de cada otro seleccionados entre hidrógeno y alquilo($C_1 - C_4$).

15 R^6 es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo($C_1 - C_4$), o alcoxi($C_1 - C_4$).

• A es:

(iii) un grupo de fórmula



20

en la que

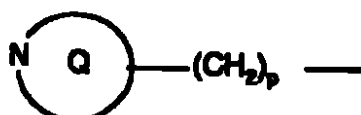
m es un número entero entre 2 y 6

R^7 y R^8 están cada uno de ellos seleccionados independientemente

entre hidrógeno, alquilo(C₁ - C₈), cicloalquilo(C₃ - C₇) e hidroxialquilo(C₁ - C₈) o

- 5 R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, en el que un átomo de C está opcionalmente reemplazado por N, O, S, SO o SO₂ y en el que dicho heterociclo saturado está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo(C₁ - C₄), alcoxil(C₁ - C₄), alcoxi(C₁ - C₄)alquilo(C₁ - C₄), hidroxialquilo (C₁ - C₄), hidroxil, C(O)Oalquilo(C₁ - C₄), -C(O)-alquilo(C₁ - C₄)-NH₂, -C(O)NH₂, 10 halo, amino, alquil(C₁ - C₄)amino y di[alquil(C₁ - C₄)]amino o

(iv) un grupo de fórmula



en la que

- 15 p es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2
 Q representa un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros
 opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo(C₁ - C₈), cicloalquilo(C₃ - C₇), hidroxialquilo(C₁ - C₈), -alquil(C₁ - C₄)-COOH y -alquil(C₁ - C₄)-O-alquil(C₁ - C₄)-COOH
 20 en la que het¹ se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 5 a 10 miembros en el anillo, que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomo (s) seleccionado (s) entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en la reivindicación 1, en la que het^1 se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros en el anillo, que contienen 1 a 2 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno y grupos heteroaromáticos aromáticos bicíclicos que tienen 9 ó 10 miembros en el anillo, que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno.
3. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en la reivindicación 2, en la que het^1 se selecciona entre grupos heteroaromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 miembros; que contienen 1 a 2 átomos de nitrógeno.
4. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que R^1 se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados entre
- halógeno
 - alquilo($\text{C}_1 - \text{C}_4$), opcionalmente sustituido con halógeno
 - alcoxi($\text{C}_1 - \text{C}_4$), opcionalmente sustituido con halógeno
 - CN
 - morfolino
 - $-\text{NR}^2\text{R}^3$
 - $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$
 - $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$
 - $-\text{R}^6$

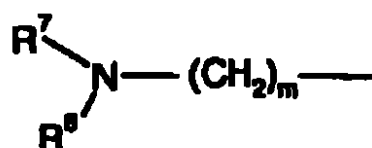
-O-R⁶

en los que R², R³ y R⁶ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

- 5 5. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en la reivindicación 4, en la que R¹ está no sustituido o sustituido con alquilo(C₁ - C₄), alcoxil(C₁ - C₄), C(O)NR²R³ o -SO₂NR²R³, en los que R² y R³ están independientemente uno del otro seleccionados entre hidrógeno y alquilo(C₁ - C₄).

10

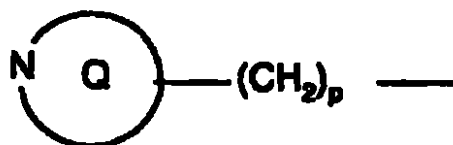
6. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que A es un grupo de fórmula



- 15 en la que m es 2 ó 3, preferiblemente 3 y R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 ó 6 eslabones, que está no sustituido o sustituido con uno o dos alquilo(C₁ - C₄), preferiblemente metilo.

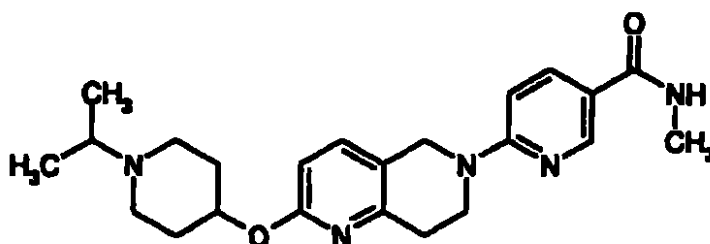
- 20 7. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en la reivindicación 6, en el que R⁷ y R⁸ tomados juntos con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo saturado de 5 miembros, que está no sustituido o sustituido con uno o dos metilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que A es un grupo de fórmula :

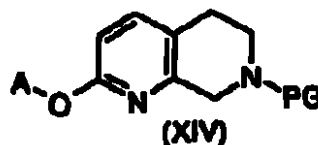
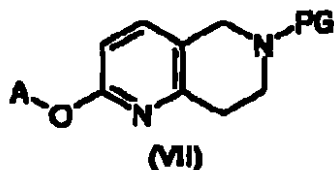


- 5 en la que p es 0 y Q es un heterociclo saturado de 6 eslabones, opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno con alquilo (C₁ - C₄).

9. Un compuesto según la reivindicación 1 que es 6-[2-[(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi]-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il]-N-metilnicotinamida de fórmula



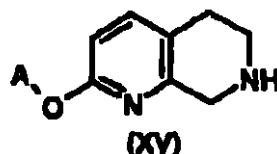
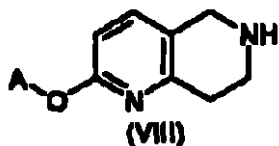
10. Un compuesto que tiene la fórmula (VII) o (XIV):



15

en las que A es como se ha definido en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector, preferiblemente bencilo o alilo.

11. Un compuesto que tiene la fórmula (VIII) o (XV):



5 en las que A es como se ha definido en la reivindicación 1.

12. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

13. Un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

15

14. El uso de un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad para la que está indicada un ligando de H₃.

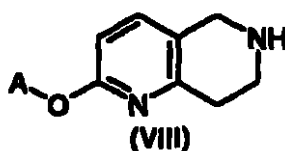
20

15. El uso de un compuesto de fórmula (I) o (I') según la reivindicación 14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño, migraña, discinesia, ansiedad inducida por estrés, trastornos psicóticos, epilepsia, enfermedades de deficiencia de cognición tales como enfermedad de Alzheimer o alteración cognitiva suave, depresión, trastornos de ánimo, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), trastornos psicóticos, obesidad, mareo, vértigo, epilepsia, náuseas por movimiento, disfunción sexual femenina y masculina, enfermedades inflamatorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica.
16. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que sufre de una enfermedad para la que está indicada el ligando de H₃, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o (I') como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y otro agente farmacológicamente activo.

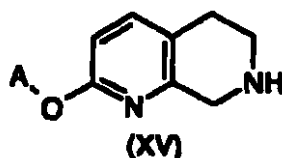
5 18. Una combinación según la reivindicación 17 en el que el otro agente farmacológicamente activo es un antagonista del receptor H₁ de histamina.

10 19. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (I) o (I') según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la etapa de hacer reaccionar un haluro de fórmula R¹ - X en la que R¹ es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y X es halo, en presencia de una base con respectivamente un compuesto de fórmula (VIII):



15

o de fórmula (XV):



20 en las que A es como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

Resumen

La invención se refiere a derivados de tetrahidronaftiridina y a procedimientos para la preparación de intermedios usados en la preparación de composiciones que contienen y los usos de tales derivados. Dichos derivados
5 de tetrahidronaftiridina son ligandos de H_3 y son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

208

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(regla PCT Nº 71.1)

A

WOOD, David, J
Pfizer Research & Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Gran Bretaña

Fecha de envío
(día/mes/año)

07.08.2008

Referencia del Solicitante o Agente

PC32017A

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Referencia Internacional

PCT/IB2005/001267

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

06.05.2005

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

12.05.2004

Solicitante

PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.

3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.

4. RECORDATORIO

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del
Examen Preliminar Internacional

Oficina de Patentes Europeas – P.B. 6816 Patentenn 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040, Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario Apoderado

Rossi, C

Tel: + 31 70 340-3322

Formulario PCT/PEA/409 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

209

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del Solicitante o Agente	PROCEDER		Ver formulario PCT/IPEA/416)
PC32017A			
Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (día/mes/año)	
PCT/IB2005/001267	09.05.2005	12.05.2004	
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP			
INV. C07D4 71/04 C07D 519/00 A81K 31/4745 A81K 31/4985 A81K 31/52 A81P 25/00			
Solicitante			
PFIZER LIMITED			

1. Este Informe se trata del reporte de Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y enviado al solicitante según el Artículo 38.

2. Este INFORME comprende, en total, 8 hojas, incluida esta carátula.

3. Además, este Informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total hojas; aquí se trata de:

☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se base este Informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos).

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el punto 4, campo Nº 1, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.

b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) un total de (Indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), una lista de secuencias y/o las tablas correspondientes, solo en formato electrónico, tal como está indicado en el campo suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒ Campo Nº I Fundamento del Informe

☐ Campo Nº II Prioridad

☒ Campo Nº III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial

☐ Campo Nº IV Falta de unidad de la invención

☒ Campo Nº V Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta declaración.

☐ Campo Nº VI Documentos específicos citados

☐ Campo Nº VII Defectos específicos de la solicitud Internacional

☐ Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud Internacional

Fecha de presentación de la solicitud 08.07.2005	Fecha de confección de este Informe 07.08.2006
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europeas – P.B. 5818 Patentenn 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040, Tx: 31 651 epo nt Fax: +31 70 340 – 3018	Funcionario Apoderado Boema, P Tel: +31 70 340-

210

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el Informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
 - ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Regla 55.2 y/o 55.3)
 2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el Informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el Artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este Informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1 – 62 presentadas originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 19 presentadas originalmente.

 - ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al listado de secuencias, ver campo adicional.
 3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):
 4. ☐ Este Informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (Regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (especificar):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):
- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

~~211~~
211

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones N° 16 (con respecto a AI)

Porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones N° 16 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones N° son tan poco claras que no se puede establecer un informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones N° está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede establecer un informe coherente.
- ☐ no se estableció ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones N°
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
 - la forma escrita
 - ☐ no fue suministrada
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computadora
 - ☐ no fue suministrada
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

22

Campo N° V	Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta Declaración		
-------------------	---	--	--

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	1-19
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	1-15, 17-19
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

213

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001267

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La reivindicación 16 se relaciona con materia considerada cubierta por esta Autoridad por las provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Para la evaluación de la presente reivindicación 16 sobre si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/12214 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 14 de febrero de 2002
D2: EP- A- 1 295 883 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 26 de marzo de 2003

El antecedente D1, considerado el antecedente más cercano, y reconocido en la presente descripción en la página 1, describe derivados a.o. piridinilo- alcoxi- bencilamina, como ligandos de receptores de H3 histamina (a partir de los cuales difieren los compuestos de la presente solicitud, principalmente en que el último, reivindica, por ejemplo, derivados (cíclico)amina- alcoxi- tetrahidronaftiridina como ligandos de receptores de H3 histamina). Por lo tanto, la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 33(2) del PCT, puesto que la materia de las reivindicaciones 1- 9, 12- 19 no ha sido descrita en los antecedentes disponibles.

El problema objetivo a resolverse por el presente invento es proporcionar compuestos adicionales que puedan usarse como ligandos de receptores de H3 histamina.

Se considera que la solución a este problema, planteada en las reivindicaciones 1- 9, 12- 19 de la presente solicitud, posee un nivel inventivo por las siguientes razones (Artículo 33(3) del PCT):

El problema arriba planteado ha sido resuelto por los derivados de (cíclico)amina- alcoxi- tetrahidronaftiridina del presente invento, debido a las diferencias con el antecedente D1.

24

D2 solo divulga derivados de 5- sustituido- 3- oxadiazolil- 1,6- naftiridin- 2(1H)- ona para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

No hubo ningún otro incentivo a partir de los otros antecedentes disponibles citados en usar la presente fracción de tetrahidronaftiridina, sustituida sobre un átomo de N de un anillo con un grupo heterocíclico (ver las fórmulas (I) de la presente) como ligandos de receptores de H3 histamina.

Los intermedios según las reivindicaciones 10 y 11 no se encontraron en las bases de datos en línea. Por lo tanto, la novedad es reconocida. D2 divulga solamente intermedios relacionados: los intermedios de la presente difieren con respecto a la fracción de tetrahidronaftiridina y contribuyen a la diferenciación estructural de los productos finales sobre el estado de la técnica (D1). Por consiguiente, también se puede reconocer un nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

215

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
GRANDE BRETAGNE

EUROPEAN PHARMA
PATENT DEPARTMENT

05 JUN 2006

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

07.06.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32017A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2005/001267

International filing date (day/month/year)
06.05.2005

Priority date (day/month/year)
12.05.2004

Applicant
PFIZER LIMITED

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

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/801).

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 39(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING	☒
DEBIT NOT.	☐
RENEWALS	☐
RECORDABLE	☐

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.O. 5518 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Rossi, C

Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32017A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/18
International application No. PCT/IB2005/001287		International filing date (day/month/year) 08.05.2005	Priority date (day/month/year) 12.05.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/4745 A61K31/4985 A61K31/52 A61P25/00				
Applicant PFIZER LIMITED				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 36 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 08.07.2005		Date of completion of this report 07.06.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentkan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized officer Bosma, P Telephone No. +31 70 340- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001267

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (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):

Description, Pages

1-62 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
- 3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
- 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

218

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/001267

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 16 (with respect to IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

219

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001267

Box No. V Reasoned statement under Article 36(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15, 17-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 16 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 87.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

For the assessment of the present claim 16 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 02/12214 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 14 February 2002 (2002-02-14)

D2: EP-A-1 295 863 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 26 March 2003 (2003-03-26)

Document D1, which is considered to be the closest state of the art document, and has been acknowledged in the present description on page 1, describes a.o. piperidinyloxybenzylamine derivatives, as Histamine H3 receptor ligands (from which the compounds of the present application mainly differ in that the latter claims eg (cyclic)amine-alkoxy-tetrahydronaphthyridine derivatives as Histamine H3 receptor ligands.

Therefore the present application meets the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-9, 12-19 has not been described in the available prior art documents.

The objective problem to be solved by the present invention is to provide further compounds which can be used as Histamine H3 receptor ligands.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001267

The solution to this problem proposed in claims 1-9, 12-19 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

The above stated problem has been solved by the (cyclic)amine-alkoxy-tetrahydronaphthyridine derivatives of the present invention, due to the differences with D1.

D2 only discloses 5-substituted-3-oxadiazolyl-1,6-naphthyridin-2(1H)-one derivatives for the treatment of neurodegenerative diseases.

There were no incentives from the other available cited prior art documents to use the present tetrahydronaphthyridine-moiety, substituted on a ring N-atom with a heterocyclic group (see present formulae (I)) as Histamine H3 receptor ligands.

The intermediates acc. to the claims 10 and 11 were not found in the online databases. Therefore novelty is recognised. D2 discloses only related intermediates: the present intermediates differ in the tetrahydronaphthyridine moiety and contribute to the structural differentiation of the end-products over the state of the art (D1). Therefore an inventive step can also be recognised.

222

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Edwin Navarro

Firma Responsable

Fecha 8-11-06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

223
Folio 223

2020
Bogotá D.C.,

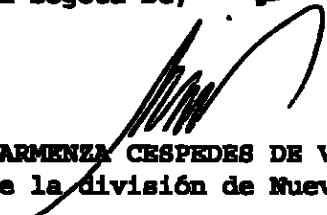
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 113678
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001267
	Fecha inicio fase nacional	12/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2380
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

26 DIC. 2008


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

salvarado