

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 600**

51 Int. Cl.:
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03810609 .2**
96 Fecha de presentación: **05.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1559716**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

54 Título: **DERIVADO DE PIRAZOLONAFTIRIDINA.**

30 Prioridad:
06.11.2002 JP 2002322000

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

73 Titular/es:
ASKA Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Shibaura 2-chome Minato-ku
Tokyo, JP

72 Inventor/es:
KANAZAWA, Hashime;
AOTSUKA, Tomoji;
KUMAZAWA, Kentarou;
ISHITANI, Kouki y
NOSE, Takashi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 600 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirazolonaftiridina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de naftiridina condensada que inhiben la fosfodiesterasa (denominada en lo sucesivo "PDE") IV, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Antecedentes de la invención

10 Las PDE son enzimas que hidrolizan el AMP cíclico (AMPC) intracelular y el GMP cíclico (GMPc) intracelular, y que están ampliamente distribuidas *in vivo* en diversos tejidos y órganos. Hasta la fecha, las PDE se clasifican en 7 familias de isoenzimas, es decir, PDE de tipo I a VII (PDE I a VII), según sus propiedades. Entre ellas, se sabe que la PDE IV es una enzima que está presente predominantemente en las células del músculo liso de las vías respiratorias y en una amplia variedad de células inflamatorias, es decir, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, y degrada de forma selectiva el AMPC.

15 Además, se sabe que un aumento de los niveles de AMPC en las células del músculo liso de las vías respiratorias conduce a la relajación de los músculos lisos de las vías respiratorias. También se sabe que un aumento de los niveles de AMPC en células inflamatorias suprime la activación de las células inflamatorias incluyendo, por ejemplo, la liberación de proteínas citotóxicas desde los eosinófilos.

20 Por tanto, si la PDE IV que se localiza predominantemente en las células del músculo liso de las vías respiratorias y en las células inflamatorias se inhibe a través de inhibidores selectivos para dicha forma de isoenzima, puede inducirse un aumento de los niveles de AMPC en dichas células.

25 Como resultado, se podría esperar que se provoquen acciones broncodilatadoras a través de la relajación del músculo lisos de las vías respiratorias, y acciones antiinflamatorias a través de la supresión de la activación de células inflamatorias. Tal como puede verse, por ejemplo, en Barnette, PROGRESS IN DRUG RESEARCH, EEUU, vol. 53, pp.193-229 (1999) (documento que no es una patente nº 1), podría esperarse que estos inhibidores selectivos de la PDE IV sean excelentes agentes antiasmáticos y agentes terapéuticos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

30 Hasta la fecha, se sabe que la teofilina, que es un derivado de la xantina, y el rolipram, que es un derivado del catecol, son inhibidores de la PDE IV. La teofilina inhibe la PDE en diversos tejidos debido a no es selectiva para isoenzimas individuales, ejerciendo con ello no sólo una actividad broncodilatadora, que es lo que busca, sino también otras acciones en el corazón y el SNC. Aunque se observa que el rolipram es selectivo para la PDE IV, puede trasladarse con facilidad al SNC debido a su propiedad de ser absorbido. Por tanto, el rolipram tiene el inconveniente de que induce efectos secundarios centrales adversos, tales como una acción emética.

35 A lo largo de la última década, muchas empresas farmacéuticas se han centrado en la inhibición de la PDE IV para el tratamiento del asma. Los estudios biológicos sobre la isoenzima PDE IV y la relación estructura-actividad de dichos inhibidores han sido revisados recientemente en la bibliografía. En estos procesos, se ha indicado que, en general, la utilidad terapéutica de los inhibidores selectivos de PDE IV, tales como el agente prototípico rolipram, se ha visto obstaculizada por las náuseas y la emesis, limitando su potencial terapéutico (J. Med. Chem., 41:2268 a 2277 (1998); documento que no es una patente nº 2).

40 En fechas recientes se ha sabido que los inhibidores de PDE IV producen la inhibición de enzimas metabolizantes de fármacos, tales como CYP2D6 y CYP3A4, aumentando con ello una diversidad de acciones secundarias adversas. Por tanto, sigue siendo necesario desarrollar un inhibidor de PDE IV que no afecte a las enzimas metabolizantes de fármacos.

45 Bajo estas circunstancias, para descubrir fármacos farmacéuticos que tengan una excelente eficacia antiasmática y/o una eficacia profiláctica o terapéutica sobre la COPD a través de la minimización de los efectos secundarios no deseados en tejidos y órganos distintos al músculo liso bronquial y a las células inflamatorias, se han seleccionado y estudiado diversos inhibidores de la PDE IV.

50 Por ejemplo, estableciendo como objetivo a dichos inhibidores con una mayor selectividad por PDE IV, se han propuesto diversos compuestos, que incluyen derivados de naftaleno (por ejemplo, documento de patente nº 1: JP-A-10-226647 (1998)), derivados de diéteres de catecol (por ejemplo, documento de patente nº 2: JP-A-2001-527508), derivados de piridina 2,3-disustituida (por ejemplo, documento de patente nº 3: JP-A-2001-354655). Además, con el fin de desarrollar no sólo agentes antiasmáticos sino también agentes farmacéuticos para prevenir y tratar una amplia gama de enfermedades, se han propuesto compuestos inhibidores de la PDE IV que tienen un

anillo de naftiridina (por ejemplo, documento de patente nº 4: JP-A-7-10875 (1995); documento de patente nº 5: WO-A-96/06843; documento de patente nº 6: JP-A-11-406385 (1999), documento de patente nº 7: JP-A-2002-138089; documento de patente nº 8: WO-A-99/02527; documento de patente nº 9: WO-A-99/38867; documento de patente nº 10: WO-A-01/42244).

5 Aunque, en conexión con los compuestos en los que un anillo heterocíclico está condensado con un anillo de naftiridina, se describen compuestos que tienen acciones antiinflamatorias, inmunorreguladoras, analgésicas y antipiréticas (por ejemplo, documento de patente nº 11: JP-A-5-132484 (1993); documento de patente nº 12: JP-A-6-100561 (1994)) y compuestos que tienen acciones antiinflamatorias, inmunorreguladoras, broncodilatadoras, y de crecimiento del cabello (por ejemplo, documento de patente nº 13: JP-A-5-194515 (1993); documento de patente nº 14: JP-B2-30016905), sin embargo no se indica una acción inhibidora de la PDE IV en estos compuestos de la técnica anterior.

[Documento de patente nº 1] JP-A-10-226647 (1998)

[Documento de patente nº 2] JP-A-2001-527508

[Documento de patente nº 3] JP-A-2001-354655

15 [Documento de patente nº 4] JP-A-7-10875 (1995)

[Documento de patente nº 5] WO-A-96/06843

[Documento de patente nº 6] JP-A-11-106385 (1999)

[Documento de patente nº 7] JP-A-2002-138089

[Documento de patente nº 8] WO-A-99/02527

20 [Documento de patente nº 9] WO-A-99/38867

[Documento de patente nº 10] WO-A-01/42244

[Documento de patente nº 11] JP-A-5-132484 (1993)

[Documento de patente nº 12] JP-A-6-100561 (1994)

[Documento de patente nº 13] JP-A-5-194515 (1993)

25 [Documento de patente nº 14] JP-B2-3016905

[Documento que no es una patente nº 1] PROGRESS IN DRUG RESEARCH (EEUU), 53, pp.193-229 (1999)

[Documento que no es una patente nº 2] JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (EEUU), 41, pp. 2268-2277 (1999)

Sumario de la invención

30 Los grupos de compuestos mencionados anteriormente siguen sin ser satisfactorios para resolver los problemas, es decir, de minimizar los efectos secundarios desfavorables en otros tejidos/órganos que no sean las células del músculo liso de las vías respiratorias y las células inflamatorias, para desarrollar y proporcionar fármacos con excelentes perfiles antiasmáticos y/o de prevención o tratamiento de la COPD.

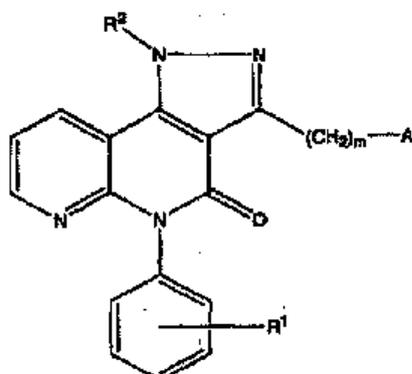
35 Existe un gran deseo por descubrir un fármaco ventajosamente seguro que no sólo tenga una acción inhibidora muy específica sobre la PDE IV, sino que también tenga una excelente acción antiasmática y/o de prevención o tratamiento de la COPD.

40 Los presentes inventores han realizado extensos estudios sobre diversos compuestos para resolver los anteriores problemas. Como resultado, los presentes inventores han podido producir derivados de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona exclusivos que se derivan del compuesto que tiene un esqueleto de naftiridina, descrito en el documento WO-A-01/42244, condensando un anillo de imidazol con un sitio específico de su anillo de naftiridina, y han descubierto que estos nuevos derivados de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona no sólo son farmacológicamente ventajosos frente a los inhibidores de la PDE IV convencionales, sino que también se clasifican como fármacos mucho más seguros que los inhibidores de la PDE IV convencionales, porque es evidente que existe una gran diferencia entre sus dosis farmacológicamente eficaces y sus dosis eficaces para inhibir enzimas metabolizantes de fármacos. Por tanto, los presentes inventores han logrado realizar esta invención.

45 La presente invención, tal como se describe a continuación, incluye derivados de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona 1-sustituidos u opcionalmente 1-sustituidos, que tienen un grupo fenilo, piridilo, 1-oxipiridilo o tienilo no sustituido u opcionalmente sustituido, a través de 1 a 3 cadenas metileno sobre la posición 3 del núcleo de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona.

La presente invención proporciona lo siguiente:

1) un compuesto de fórmula (1):



(1)

en la que:

5 A es fenilo, piridilo, 1-oxipiridilo, o tienilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo, amino, carboxilo, alcocarbonilo, carboxi(alquilenos C₁₋₄), alcocarbonil(alquilenos C₁₋₄), (alquil C₁₋₄)sulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, y ureido;

R¹ es un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, amino, carboxilo, y alcocarbonilo;

R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; y

10 m es un número entero de 1 a 3;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2) El compuesto según 1) anterior, en el que A es fenilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

3) El compuesto según 1) anterior, en el que A es piridilo o 1-oxipiridilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

4) Un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:

- 15 3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-carboximetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 20 3-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo [4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 25 3-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona, y
 3-bencil-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona.

5) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de 1) a 4) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 6) Un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de 1) a 4) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable.

7) Un fármaco para la profilaxis y/o el tratamiento de al menos un miembro seleccionado de enfermedades o trastornos anómalos directa o indirectamente relacionados con la fosfodiesterasa IV, comprendiendo dicho fármaco una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de 1) a 4) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable.

5 8) Un fármaco que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de 1) a 4) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, siendo dicho fármaco para prevenir y/o tratar al menos una enfermedad respiratoria seleccionada de:

asma bronquial, incluyendo asma bronquial crónico y asma atópico; bronquitis aguda; bronquitis crónica; bronquitis asmática; enfermedades neumónicas; enfisema pulmonar; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS).

10 9) Un antiasmático que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de 1) a 4) anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Las enfermedades o trastornos anómalos mencionados anteriormente que están directa o indirectamente relacionados con la fosfodiesterasa IV pueden incluir, por ejemplo, los siguientes:

15 (1) enfermedades inflamatorias, incluyendo dermatitis atópica, conjuntivitis, urticaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), formación de queloides, rinitis, iridociclitis, gingivitis, periodontitis, dentoalveolitis, gastritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, úlcera gastrointestinal, esofagitis, miositis, encefalitis, miastenia grave, esclerosis múltiple, neuritis, hepatitis, formación de tejido cicatral, nefritis (incluyendo nefritis proliferativa), peritonitis, pleuresía, escleritis, escleroderma, y escaldaduras o quemaduras;

20 (2) enfermedades de las articulaciones sistémicas o locales, incluyendo osteoartritis, artritis gotosa, artritis reumatoide, reumatismo maligno, y artritis psoriática;

(3) trastornos inflamatorios asociados con un trasplante de órganos, incluyendo lesiones por reperfusión, y reacción del receptor frente al injerto;

(4) enfermedades relacionadas con la urinación, incluyendo diabetes insípida, uretritis, incontinencia urinaria, cistitis, vejiga irritable, vejiga neurogénica, uremia, trastornos tubulares uriníferos, polaquiuria, e iscuria;

25 (5) enfermedades o trastornos anómalos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, TNF- α) y otras citoquinas (por ejemplo, IL-1, IL-4, IL-6), incluyendo psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por bacilos gram-negativos, síndrome del choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección (inducida por bacterias y virus), insuficiencia circulatoria (insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, infarto de miocardio, y apoplejía cerebral);

30 (6) enfermedades proliferativas, incluyendo tumores malignos, leucemia, enfermedades dérmicas proliferativas (queratosis y diversos tipos de dermatitis), y enfermedades del tejido conectivo;

35 (7) enfermedades relacionadas con una anomalía de la función nerviosa, incluyendo dificultades en el aprendizaje, la memoria y el reconocimiento relacionadas con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral múltiple, demencia senil, esclerosis lateral amiotrófica, neuritis desmielinizante aguda, y distrofia muscular;

(8) enfermedades relacionadas con anomalías de las funciones mentales, incluyendo psicosis maníaco-depresiva, esquizoide, ansiedada, y pánico;

40 (9) enfermedades que requieren la protección de nervios y células, incluyendo parada cardíaca, lesiones de la médula espinal, claudicación intermitente, y enfermedades isquémicas (incluyendo angina de pecho, infarto cardíaco, apoplejía cerebral, lesiones en la cabeza);

(10) enfermedades endocrinas, incluyendo no sólo diabetes, sino también retinopatía diabética, nefropatía diabética, neurosis diabética, amiloidosis, pancreatitis, tiroiditis, obesidad, y prostatomegalia;

(11) enfermedades autoinmunitarias, incluyendo lupus eritematoso sistémico (SLE), gastritis atrófica, enfermedades tiroideas, nefritis glomerular, orquitis, enfermedades adrenales, anemia hemolítica, y ooforitis;

(12) enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, miocarditis, epicarditis externa, endocarditis, y valvulitis;

5 (13) enfermedades de vasos y del sistema sanguíneo, incluyendo angiitis, aneurisma, endoangiosis, tromboangiitis, granulomatosis, angiitis cerebrovascular, arteriosclerosis, periangiitis, leucopenia, trombocitopenia, y sarcoide de Boeck;

(14) enfermedades relacionadas con reacciones inmunológicas o respuestas alérgicas, incluyendo dermatitis de contacto, enfermedad del suero, alergia a fármacos, síndrome de Goodpasture, linfoma, fiebre reumática, SIDA, y choque anafiláctico; y

10 (15) otras enfermedades, trastornos o estados anómalos, incluyendo glaucoma, parálisis espástica, impotencia, enfermedades o afecciones acompañadas de dolor (contusión, cefalea), síndrome del cuello-hombro-brazo, nefropatía, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, esterilidad femenina, y alopecia.

Efectos ventajosos de la presente invención

15 La presente invención puede proporcionar inhibidores de PDE IV. Los presentes compuestos de la invención tienen una excelente y potente acción inhibitoria frente a la PDE IV. Los compuestos de la invención inhiben la PDE IV predominantemente presente en las células del músculo liso de las vías respiratorias y en las células inflamatorias, permitiendo el aumento de los niveles de AMPc en dichas células para relajar el músculo liso de las vías respiratorias y, de modo simultáneo, suprimir la activación de las células inflamatorias. Además, puesto que es evidente que existe una gran diferencia entre los niveles de dosis para acciones farmacológicas y para la inhibición de las enzimas metabolizantes de fármacos en los compuestos de la invención, se considera que la presente invención permite la producción de agentes antiasmáticos y/o agentes profilácticos y/o terapéuticos para la COPD muy seguros y excelentes desde un punto de vista farmacológicamente activo.

20 Los anteriores objetivos y otros objetivos, características, ventajas, y aspectos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción. Sin embargo, debe entenderse que en la descripción de la memoria descriptiva, que incluye los siguientes mejores modos de realizar la invención, los ejemplos ilustran las realizaciones preferidas de la presente invención y se ofrecen sólo para explicar la misma.

Mejores modos de realizar la invención

30 La presente invención proporciona derivados de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona inhibidores de la PDE IV (1), o sus sales, que tiene un grupo fenilo, piridilo, 1-oxipiridilo o tienilo no sustituido u opcionalmente sustituido, a través de 1 a 3 cadenas metileno sobre la posición 3 del núcleo de pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona que puede estar no sustituido o sustituido sobre su posición 1, y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un miembro seleccionado de los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente. La presente invención también proporciona fármacos potentes con acciones ventajosas.

Las definiciones para los compuestos de la fórmula (1) definida anteriormente se ofrecerán a continuación en detalle.

El término "halógeno", tal como se emplea en la presente, se refiere a flúor, cloro y bromo.

35 La expresión "alquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo.

La expresión "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

40 El término "alquilcarboniloxi" se refiere a un alquilcarboniloxi que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, tal como acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi y t-butilcarboniloxi.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un acoxycarbonilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo y t-butoxycarbonilo.

La expresión “carboxi(alquileo C₁₋₄)” se refiere a un carboxi-alquileo inferior constituido por carboxi en combinación con un alquileo de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como carboximetileno, carboxietileno, carboxitrimetileno y carboxitetrametileno.

5 La expresión “alcoxicarbonil(alquileo C₁₋₄)” se refiere a un alcoxicarbonilo-alquileo inferior constituido por alcoxicarbonilo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono en combinación con un alquileo de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxicarbonilmetileno, etoxicarbonilmetileno, propoxicarbonilmetileno, isopropoxicarbonilmetileno, n-butoxicarbonilmetileno, isobutoxicarbonilmetileno, sec-butoxicarbonilmetileno, t-butoxicarbonilmetileno, metoxicarboniletileno, etoxicarboniletileno, propoxicarboniletileno, isopropoxicarboniletileno, n-butoxicarboniletileno, isobutoxicarboniletileno, sec-butoxicarboniletileno, t-butoxicarboniletileno, metoxicarboniltrimetileno, etoxicarboniltrimetileno, propoxicarboniltrimetileno, isopropoxicarboniltrimetileno, n-butoxicarboniltrimetileno, isobutoxicarboniltrimetileno, sec-butoxicarboniltrimetileno, t-butoxicarboniltrimetileno, metoxicarboniltetrametileno, etoxicarboniltetrametileno, propoxicarboniltetrametileno, isopropoxicarboniltetrametileno, n-butoxicarboniltetrametileno, isobutoxicarboniltetrametileno, sec-butoxicarboniltetrametileno, y t-butoxicarboniltetrametileno.

15 La expresión “(alquil C₁₋₄)sulfonilo” se refiere a un alquilsulfonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y t-butilsulfonilo.

20 La expresión “(alquil C₁₋₄)sulfonilamino” se refiere a un alquilsulfonilamino que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y t-butilsulfonilamino.

Los ejemplos representativos de compuestos de la invención incluyen los siguientes:

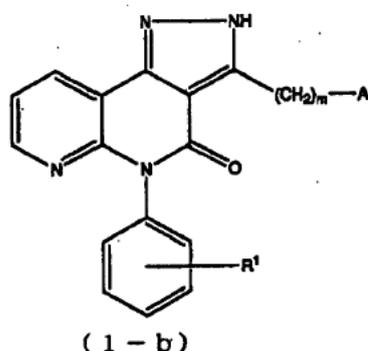
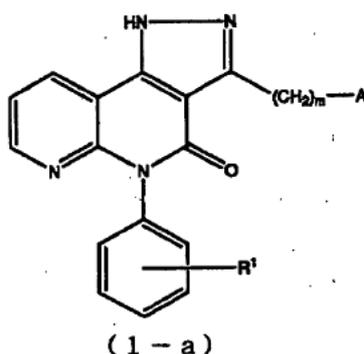
5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 1-metil-5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 25 5-fenil-3-(piridin-3-il)metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-aminofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo [4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 30 3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(4-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[9,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(4-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 35 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(3-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(2-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(2-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(3-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 40 3-[2-(4-metilfenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(3-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-tienilmetil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 45 3-(4-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(3-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(3,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 50 3-(3,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-cianobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 55 3-(4-metilsulfonilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(3-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(2-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,

3-[2-(2-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(3-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-carboxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(3-hidroxi-bencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 5 3-(4-hidroxi-bencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-hidroxi-bencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(3-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 10 3-(4-carboximetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-acetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-[2-(4-metansulfonilaminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-metansulfonilaminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-[2-(2-ureidofenil)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 15 3-bencil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-carboxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 20 5-fenil-3-(3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-aminofenil)-3-bencil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona, y
 3-bencil-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona.

Tal como se emplea en la presente, "el compuesto o compuestos de la presente invención" pueden incluir sus sales,
 sus hidratos y solvatos. Los compuestos preferidos según la presente invención tienen propiedades inhibitoras
 25 específicas frente a la PDE IV.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma tautómera. Esta invención
 se extiende a todas las formas tautómeras. Los compuestos de la presente invención también pueden contener uno
 o más átomos de carbono asimétricos y, por tanto, producen isómeros ópticos, tales como (R)- y (S)-isómeros,
 racematos, y diastereoisómeros. La presente invención incluye todos estos posibles isómeros, y sus formas
 30 racémicas y resueltas, enantioméricamente puras, así como sus mezclas.

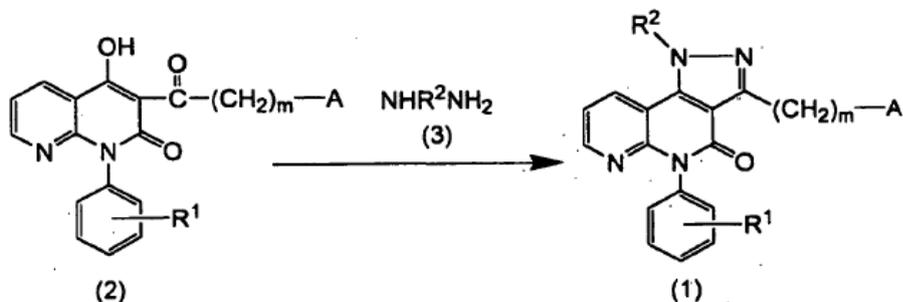
Los ejemplos de los tautómeros mencionados anteriormente incluyen un compuesto con la siguiente fórmula general
 (1-a), en la que A, m y R¹ tienen el mismo significado que el definido anteriormente, y un compuesto con la siguiente
 fórmula general (1-b), en la que A, m y R¹ tienen el mismo significado que el definido anteriormente:



Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de hidratos y solvatos, por ejemplo con etanol y una diversidad de sustancias cristalinas.

5 La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables del derivado de nafiridina que tiene la fórmula (1). Estas sales incluyen las formadas a partir de cualquier ácido y base orgánico o inorgánico no tóxico o de baja toxicidad médica o farmacéuticamente utilizable. Los ejemplos de las sales son la sal hidrocloreuro, hidrobromato, sulfato, acetato, propionato, citrato, succinato, tartrato, metansulfonato, y p-toluensulfonato; y las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio, sales de magnesio), y sales de etilendiamina.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una de diversas vías. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse mediante uno de los siguientes esquemas o sus modificaciones:



Esquema (I)

15 Brevemente, los compuestos de fórmula (1), en la que A, m, R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente, pueden prepararse condensando un compuesto de fórmula (2), en la que A, m y R¹ tienen los significados indicados anteriormente, con un compuesto de fórmula (3), en la que R² tiene el significado indicado anteriormente, o su hidrato o su sal. La reacción puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente. Cuando la reacción se realiza en disolventes, a menudo resulta conveniente utilizar disolventes convencionales que no produzcan una

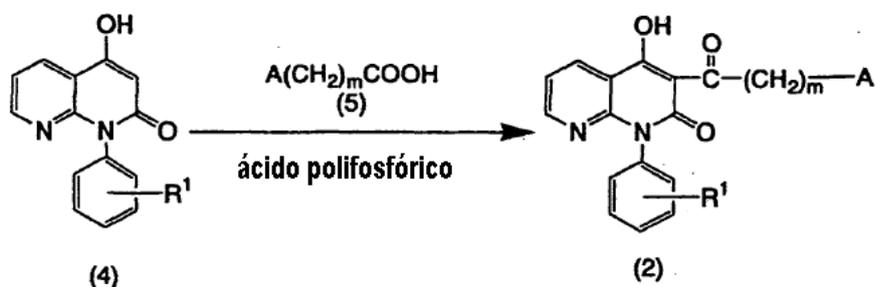
reacción adversa en la reacción. Los ejemplos de dichos disolventes son metanol, etanol, alcohol isopropílico, ácido acético, ácido propiónico, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), cloroformo, diclorometano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-difenilformamida, y sulfolano. Los ejemplos preferidos de dichos disolventes son etanol, N,N-dimetilformamida, y ácido acético. El intervalo de temperatura de reacción es de aproximadamente 0 °C a 200 °C, y preferiblemente de temperatura ambiente a aproximadamente 160 °C.

5

Los compuestos, en los que el grupo sustituyente sobre el grupo fenilo, piridilo, 1-oxipiridilo o tienilo de A se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, acetoxi, amino, carboxilo, carboxi-alquileo inferior, y alquilo inferior-sulfonilamino, pueden derivarse del compuesto de fórmula (1) mediante hidrólisis, oxidación, reducción o cualquiera de otros diversos procedimientos convencionales que pueden utilizar los expertos en la técnica. Los compuestos en los que R¹ es hidroxilo, amino o carboxilo pueden derivarse del compuesto de fórmula (1) mediante cualquiera de diversos procedimientos convencionales que pueden utilizar los expertos en la técnica.

10

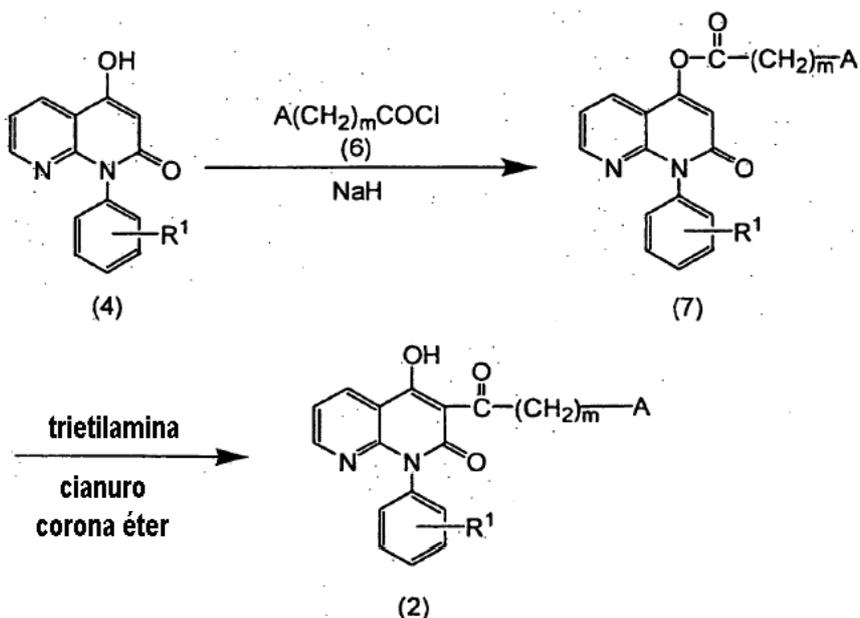
En el esquema (I) indicado anteriormente, los compuestos de fórmula (2) pueden prepararse mediante uno del siguiente esquema (II) y sus modificaciones:



Esquema (II)

15 Brevemente, un compuesto de fórmula (4), en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente, puede reaccionar con un compuesto de fórmula (5), en la que A y m tienen los significados indicados anteriormente, en presencia de ácido polifosfórico para producir el compuesto de fórmula (2).

Los compuestos de fórmula (2) pueden prepararse mediante uno del siguiente esquema (III) y sus modificaciones:



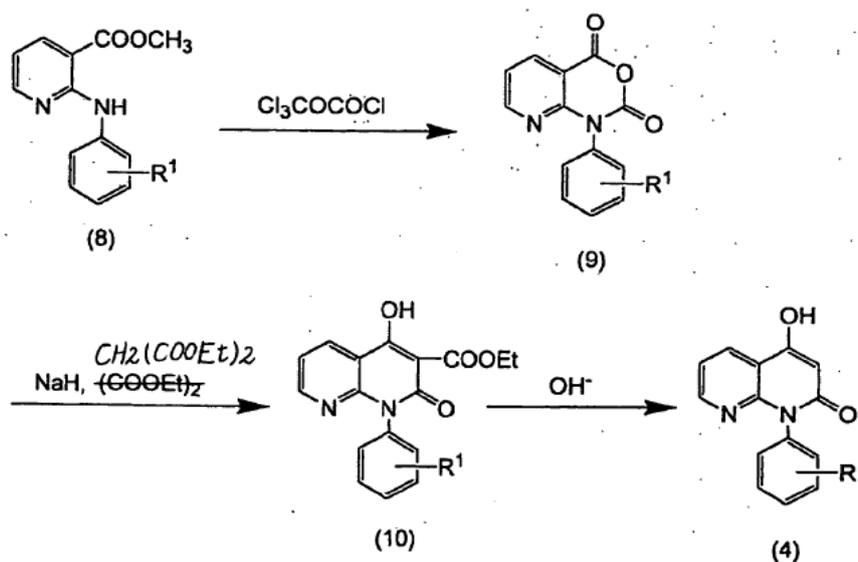
Esquema (III)

5 Brevemente, un compuesto de fórmula (4), en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente, puede reaccionar con un compuesto de fórmula (6), en la que A y m tienen los significados indicados anteriormente, en presencia de hidruro de sodio para producir un compuesto de fórmula (7). Después, el compuesto resultante de fórmula (7) puede tratarse con un cianuro, tal como cianuro de litio, cianuro de sodio y cianuro de potasio, una base, tal como trietilamina, en presencia de un corona éter, tal como 15-corona-5 éter, 12-corona-4 éter y 18-corona-6 éter, en un disolvente, tal como tolueno, para producir el compuesto de fórmula (2).

10 En el esquema (III) mencionado anteriormente, un compuesto de fórmula (4) puede reaccionar con un compuesto de fórmula (6), en la que m = 1, en presencia de hidruro de sodio en un exceso de equivalentes (preferiblemente de 2 a 3 equivalentes) para producir directamente el compuesto de fórmula (2) sin pasar a través del compuesto de fórmula (7).

En los esquemas (II) y (III) indicados anteriormente, los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse mediante un procedimiento cualquiera conocido (por ejemplo, documento JP-A-61-246183 (1986); J. Med. Chem., 31, 2108 (1988)), o sus modificaciones.

Los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse mediante uno del siguiente esquema (IV) y sus modificaciones:



15 Esquema (IV)

20 Brevemente, un compuesto de fórmula (8) puede convertirse, mediante una modificación cualquiera de los procedimientos conocidos (documento JP-A-194515 (1993)), en un compuesto de fórmula (10), en la que R¹ tiene el significado indicado anteriormente, a través de un compuesto de fórmula (9). Después, el compuesto de fórmula (10) puede reaccionar con un hidróxido de metal alcalino, o un hidróxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de potasio), para producir el compuesto de fórmula (4).

En el esquema (IV) indicado anteriormente, los compuestos de fórmula (8) pueden prepararse mediante un procedimiento cualquiera conocido (por ejemplo, documento WO-A-01/42244), o sus modificaciones.

25 Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la PDE IV. Los compuestos de la presente invención, por tanto, pueden utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades y estados anómalos relacionados directa o indirectamente con acciones de la PDE IV. En particular, los compuestos de la presente invención son eficaces como agentes profilácticos o terapéuticos para enfermedades y trastornos asociados con una actividad enzimática o catalítica anómala de la PDE IV. Los compuestos de la presente invención se emplean como fármacos o agentes profilácticos o terapéuticos en especial para la profilaxis y el tratamiento de:

30 (1) enfermedades respiratorias incluyendo, por ejemplo, asma bronquial (incluyendo asma bronquial crónico y asma atópico), bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmática, enfermedades neumónicas, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS);

- 5 (2) enfermedades inflamatorias incluyendo, por ejemplo, dermatitis atópica, conjuntivitis, urticaria, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), formación de queloides, rinitis, iridociclitis, gingivitis, periodontitis, dentoalveolitis, gastritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, úlcera gastrointestinal, esofagitis, miositis, encefalitis, miastenia grave, esclerosis múltiple, neuritis, hepatitis, formación de tejido cicatricial, nefritis (incluyendo nefritis proliferativa), peritonitis, pleuresía, escleritis, escleroderma, y escaldaduras o quemaduras;
- (3) enfermedades de las articulaciones sistémicas o locales incluyendo, por ejemplo, osteoartritis, artritis gotosa, artritis reumatoide, reumatismo maligno, y artritis psoriática;
- (4) trastornos inflamatorios asociados con un trasplante de órganos incluyendo, por ejemplo, lesiones por reperfusión, y reacción del receptor frente al injerto;
- 10 (5) enfermedades o síntomas relacionadas con la urinación incluyendo, por ejemplo, diabetes insípida, uretritis, incontinencia urinaria, cistitis, vejiga irritable, vejiga neurogénica, uremia, trastornos tubulares uriníferos, polaquiuria, e iscuria;
- 15 (6) enfermedades o trastornos anómalos relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) ($\text{TNF-}\alpha$) y otras citoquinas (por ejemplo, IL-1, IL-4, IL-6), incluyendo psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, sepsis por bacilos gram-negativos, síndrome del choque tóxico, nefritis, hepatitis, infección (inducida por bacterias y virus), insuficiencia circulatoria (insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, infarto de miocardio, y apoplejía cerebral);
- (7) enfermedades proliferativas incluyendo, por ejemplo, tumores malignos, leucemia, enfermedades dérmicas proliferativas (queratosis y diversos tipos de dermatitis), y enfermedades del tejido conectivo;
- 20 (8) enfermedades relacionadas con una anomalía de la función nerviosa incluyendo, por ejemplo, dificultades en el aprendizaje, la memoria y el reconocimiento relacionadas con trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral múltiple, demencia senil, esclerosis lateral amiotrófica, neuritis desmielinizante aguda, y distrofia muscular;
- 25 (9) enfermedades relacionadas con anomalías de las funciones mentales incluyendo, por ejemplo, psicosis maníaco-depresiva, esquizoide, ansiedada, y pánico;
- (10) enfermedades que requieren la protección de nervios y células incluyendo, por ejemplo, parada cardíaca, lesiones de la médula espinal, claudicación intermitente, y enfermedades isquémicas (incluyendo angina de pecho, infarto cardíaco, apoplejía cerebral, lesiones en la cabeza);
- 30 (11) enfermedades endocrinas, incluyendo no sólo diabetes, sino también retinopatía diabética, nefropatía diabética, neurosis diabética, amiloidosis, pancreatitis, tiroiditis, obesidad, y prostatomegalia;
- (12) enfermedades autoinmunitarias incluyendo, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico (SLE), gastritis atrófica, enfermedades tiroideas, nefritis glomerular, orquitis, enfermedades adrenales, anemia hemolítica, y ooforitis;
- (13) enfermedades cardiovasculares incluyendo, por ejemplo, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, miocarditis, epicarditis externa, endocarditis, y valvulitis;
- 35 (14) enfermedades de vasos y del sistema sanguíneo incluyendo, por ejemplo, angiitis, aneurisma, endoangiitis, tromboangiitis, granulomatosis, angiitis cerebrovascular, arteriosclerosis, periangiitis, leucopenia, trombocitopenia, y sarcoide de Boeck;
- 40 (15) enfermedades relacionadas con reacciones inmunológicas o respuestas alérgicas incluyendo, por ejemplo, dermatitis de contacto, enfermedad del suero, alergia a fármacos, síndrome de Goodpasture, linfoma, fiebre reumática, SIDA, y choque anafiláctico; y
- (16) otras enfermedades, trastornos o estados anómalos incluyendo, por ejemplo, glaucoma, parálisis espástica, impotencia, enfermedades o afecciones acompañadas de dolor (contusión, cefalea), síndrome del cuello-hombro-brazo, nefropatía, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, obesidad, esterilidad femenina, y alopecia.
- 45 Se sabe que las enfermedades y los estados anómalos mencionados anteriormente estarían o están directa o indirectamente relacionados con la PDE IV.

En particular, los compuestos de la presente invención actúan como fármacos profilácticos y/o terapéuticos para:

(i) enfermedades respiratorias (tales como asma bronquial, incluyendo asma bronquial crónico y asma atópico; bronquitis aguda; bronquitis crónica; bronquitis asmática; enfermedades neumónicas; enfisema pulmonar; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS)); y

5 (ii) enfermedades inflamatorias (tales como dermatitis atópica; conjuntivitis; urticaria; síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); formación de queloides; rinitis; iridociclitis; gingivitis; periodontitis; dentoalveolitis; gastritis; colitis ulcerosa; enfermedad de Crohn; úlcera gastrointestinal; esofagitis; miositis; encefalitis (tales como miastenia grave, esclerosis múltiple, y neuritis); hepatitis; formación de tejido cicatral; nefritis, incluyendo nefritis proliferativa; peritonitis; pleuresía; escleritis; escleroderma; y escaldaduras o quemaduras).

10 Entre éstas, los compuestos de la presente invención son eficaces lo más preferiblemente como fármacos profilácticos y/o terapéuticos para el asma bronquial y la COPD.

También se verifica que los compuestos de la presente invención son significativamente menos inhibidores hacia enzimas metabolizantes de fármacos, tales como CYP2D6 y CYP3A4, que los inhibidores de PDE IV de la técnica anterior. En otras palabras, tal como se ilustra a continuación en la presente en los ejemplos de ensayo, los
15 inhibidores de PDE IV de la técnica anterior presentan una ligera diferencia entre sus dosis farmacológicamente eficaces (tales como la dosis antiasmática) y sus dosis eficaces para inhibir enzimas metabolizantes de fármacos, o inhiben las enzimas metabolizantes de fármacos a una dosis menor que cuando ejercen una acción farmacéutica, con lo que se desea limitar sus aplicaciones clínicas. En contraste, los compuestos de la presente invención tienen, de forma inesperada, unos niveles de dosis mucho mayores para la acción inhibidora de las enzimas metabolizantes
20 de fármacos que para la acción farmacológica, y son extremadamente ventajosos con respecto a la seguridad.

Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un miembro seleccionado de los compuestos (1) definidos anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen no sólo inhibidores específicos de la PDE IV, sino también agentes antiasmáticos y agentes profilácticos o terapéuticos para la COPD.

25 Tal como se mencionó anteriormente, puesto que la PDE IV se localiza *in vivo* predominantemente en las células del músculo liso de las vías respiratorias y en células inflamatorias, los compuestos de la presente invención inhiben la PDE IV en estas células, ejerciendo con ello una acción broncodilatadora a través de la relajación del músculo liso de las vías respiratorias, junto con una acción antiinflamatoria a través de la supresión de la activación de células inflamatorias. Por tanto, los compuestos de la presente invención son muy eficaces para mejorar una diversidad de
30 síntomas y respuestas indeseables que surgen con respecto al asma y a la COPD.

La siguiente descripción es para ilustrar en detalle una acción antiasmática, una de las acciones producidas por los compuestos de la invención.

35 Se sabe que una serie de respuestas, tales como una respuesta asmática inmediata, una respuesta asmática retrasada, y una respuesta hipersensible de las vías respiratorias, son inducidas cuando un paciente asmático inhala antígenos que provocan la enfermedad.

En primer lugar, la respuesta asmática inmediata que comienza inmediatamente después de la inhalación de los antígenos es una típica reacción constrictora del músculo liso de las vías respiratorias inducida por mediadores químicos (incluyendo histamina, leucotrienos) que se liberan desde las células cebadas como resultado de interacciones antígeno-anticuerpo. Después se observa la respuesta asmática retrasada, que se produce en las 4 a
40 24 horas después de la inhalación de los antígenos. Para sus estados patológicos, se observa una infiltración de células inflamatorias hacia los tejidos pulmonares, el edema de la mucosa de las vías respiratorias. Después también se provoca la respuesta hipersensible de las vías respiratorias, que se produce en 1 a 14 días después de la inhalación de los antígenos, y es un estado en el que la reactividad de las vías respiratorias aumenta. En esta etapa, incluso un estímulo bastante suave conduce a la constricción de las vías respiratorias y a la aparición de una
45 obstrucción grave de las vías respiratorias.

Tal como se mencionó anteriormente, diversas respuestas y síntomas aparecen en el asma. Los compuestos de la presente invención pueden ejercer una excelente actividad inhibidora y/o mejoradora sobre dichas respuestas y síntomas en cada etapa, que se basan en sus acciones broncodilatadora y antiinflamatoria basadas en la inhibición de la PDE IV.

Las enfermedades y los estados anómalos que van a ser tratados por la terapia que emplea los compuestos de la presente invención incluyen las enfermedades y los estados anómalos mencionados anteriormente, preferiblemente las enfermedades y los estados anómalos que vienen acompañados de disfunciones respiratorias e inflamación en el área de los bronquios y las vías respiratorias. Las realizaciones de dichas enfermedades incluyen asma bronquial, incluyendo asma bronquial crónico y asma atópico, bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmática, enfermedades neumónicas, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS), y otros estados inflamatorios de los bronquios y de las vías respiratorias.

Para los pacientes con las enfermedades, los trastornos y los estados anómalos mencionados anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse independientemente sin aditivos, pero preferiblemente se emplean mezclados con cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo mediante inyección), tópica (incluyendo mediante inhalación) en forma de formulaciones o composiciones farmacéuticas. Uno o más componentes seleccionados de aditivos farmacéuticos conocidos (en lo sucesivo denominados también "ingrediente o ingredientes farmacéuticos") pueden emplearse en las formulaciones o composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente para cualquier vía de administración. Las realizaciones de dichos aditivos farmacéuticos conocidos pueden seleccionarse de modo adecuado, según las vías de administración y las aplicaciones de las formas farmacéuticamente formuladas, de los componentes descritos, por ejemplo, en (1) "Iyakuhi Tenkabutsu Handbook (Handbook of PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS)", Maruzen Publishing Company, Japón (1989); (2) "Iyakuhi Tenkabutsu Jiten (Pharmaceutical Excipient Dictionary)", 1ª edición, K.K. Yakuji Nippo Sha, Japón (1994); (3) "Iyakuhi Tenkabutsu Jiten Tsuiho (Pharmaceutical Excipient Dictionary, Supplement)", 1ª edición, K.K. Yakuji Nippo Sha, Japón (1995); y (4) "Yakuzaigaku (Pharmaceutics)", 5ª edición, K.K. Nankodo, Japón (1997).

Para la administración oral, los aditivos mencionados anteriormente pueden ser cualquier ingrediente farmacéutico con la condición de que sea adecuado para los fármacos orales y para los objetivos previstos según la presente invención. Habitualmente, el aditivo farmacéutico se selecciona de ingredientes farmacéuticos convencionales, tales como vehículos, ligantes, disgregantes, lubricantes, y agentes de revestimiento. Las formulaciones orales de la presente invención incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos, y jarabes. El fármaco oral incluye preparaciones de sistemas de liberación controlada, en las que la liberación *in vivo* del compuesto de la presente invención que está contenido como ingrediente activo se controla utilizando cualquier ingrediente farmacéutico conocido (por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata, preparaciones de liberación sostenida).

El fármaco oral mencionado anteriormente puede incluir preparaciones entéricas. En algunos casos es preferible que los fármacos orales se preparen en forma de dichas preparaciones entéricas. Dichas preparaciones entéricas incluyen formulaciones en cápsulas, en las que está contenido cualquier agente de revestimiento entérico como ingrediente para su revestimiento, seleccionándose dicho agente de revestimiento entérico de ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico.

Para la inyección, los aditivos incluyen ingredientes farmacéuticos adecuados para inyecciones acuosas o no acuosas. Habitualmente, el aditivo se selecciona de ingredientes farmacéuticos convencionales, tales como solubilizantes, adyuvantes de la disolución, agentes suspensores, tampones (reguladores del pH), estabilizantes y conservantes. Además, puede seleccionarse de ingredientes convencionales adecuados para preparar polvos para inyección, que se emplean en disolución o en suspensión cuando se administran.

Cuando se administran por vía tópica, por ejemplo mediante inhalación, los aditivos mencionados anteriormente, tal como se emplean en la presente, incluyen cualquier ingrediente farmacéutico conocido en la técnica, tal como adyuvantes de la disolución, estabilizantes, tampones, agentes suspensores, agentes emulgentes, y conservantes. Las realizaciones de los inhalantes incluyen aerosoles. Las técnicas para producir aerosoles son de cualquier tipo que incluya un tipo de pulverización, en el que los ingredientes de fármaco activos se envasan junto con propelentes, tales como alternativas a los fluorocarbonos, en un recipiente sellado y se pulverizan, y un tipo de nebulizador o atomizador que emplea un gas presurizado, tal como dióxido de carbono y nitrógeno, introducido en un recipiente diferente al utilizado para los ingredientes de fármaco activos.

Los fármacos orales, inyecciones o fármacos para aplicaciones tópicas (incluyendo inhalantes) deseados que comprenden el compuesto de la presente invención mezclado con el ingrediente mencionado anteriormente, pueden prepararse según procedimientos de fabricación conocidos *per se*, por ejemplo los descritos en la 14ª Farmacopea de Japón (JPXIV) o procedimientos modificados de forma apropiada.

Las composiciones farmacéuticas (fármacos) de la presente invención se administran a mamíferos, en particular incluyendo al ser humano. Las dosis de esos compuestos o sus sales habitualmente son de aproximadamente 0,1 a 1.000 mg (diarios), preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 500 mg (diarios) para la administración oral;

habitualmente de aproximadamente 0,01 a 200 mg (diarios), preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg (diarios) para una inyección; y habitualmente de aproximadamente 0,01 a 200 mg (diarios), preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg (diarios) para aplicaciones tópicas. Se emplearán vías de administración y niveles de dosis (incluyendo la dosis óptima) específicos para cualquier paciente concreto, dependiendo de una diversidad de factores que incluyen las condiciones del paciente (salud general, gravedad de la enfermedad o del síntoma concretos que se está sometiendo a terapia, presencia o ausencia de complicaciones), la edad, el sexo, y el peso corporal.

Ejemplos

A continuación se describen ejemplos, incluyendo ejemplos de ensayo, ejemplos sintéticos y ejemplos de formulación, de la presente invención, que se proporcionan con fines ilustrativos. Todos los ejemplos se realizaron o se pueden realizar, a menos que indique lo contrario de modo específico en la presente, mediante técnicas convencionales que son muy conocidas y convencionales para los expertos en la técnica.

Ejemplos de ensayo

A continuación se describen ejemplos de ensayos farmacológicos para la eficacia y la seguridad de los compuestos (1) de la presente invención, en los que se proporcionan sus protocolos y resultados.

Ejemplo de ensayo 1

Inhibición de la PDE IV

Protocolo

Los ensayos para la actividad PDE IV se realizaron según el procedimiento de Nicholson et al. (Br. J. Pharmacol., 97, 889 (1989)).

Las isoenzimas PDE IV, tal como se emplean en la presente, se separaron de células de cultivo U937 utilizando una cromatografía de intercambio aniónico. La isoenzima PDE de tipo I se mezcló con etilenglicol (EG) para ajustar la concentración final de EG al 30%, después se almacenó a -200 °C y se diluyó cuando se utilizó. La actividad enzimática para la PDE IV se midió utilizando AMPc como sustrato.

Se añadió [³H]-AMPc (962 GBq/mmol, Amersham, 25 µl (100.000 cpm)) junto con la isoenzima PDE IV (25 µl) en una disolución de tampón de incubación con la composición que aparece a continuación, para ajustar el volumen total a 250 µl. Cada compuesto de ensayo se disolvió en DMSO para ajustar la concentración final al 1% (2,5 µl/tubo).

Disolución tampón de incubación (pH 7,5): Tris-HCl (50 mM), cloruro de magnesio (6 mM), ditiotreitól (2,5 mM), 5-nucleotidasa (4 µg/ml), albúmina de suero bovina (0,23 mg/ml), y AMPc (1 µM).

Una mezcla de la disolución del compuesto de ensayo y la disolución tampón mencionadas anteriormente se incubó a 30 °C durante 20 minutos. La reacción se extinguió mezclando con 1 ml de una suspensión de resina de intercambio aniónico (AG1-X8, malla 200-400, forma cloruro, Bio-Rad) para absorber los sustratos que no habían reaccionado. Después de detener la reacción, la mezcla se centrifugó a 800 x g durante 10 minutos, y el sobrenadante resultante se recogió en viales en partes alícuotas de 250 µl. A cada vial se le añadieron 5 ml de ACS-II (líquido de centelleo, Amersham). Se midió la radiactividad con un contador de centelleo líquido para la [³H]-adenosina y se consideró la actividad PDE IV.

Se calculó el porcentaje de inhibición para los compuestos de ensayo y se obtuvo la IC₅₀ (la concentración de cada compuesto de ensayo requerida para una inhibición del 50%) mediante el procedimiento Probit. Los resultados se muestran en la tabla 1. El rolipram [(-)-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidinona], conocido como inhibidor de la PDE IV en la técnica anterior, se empleó como compuesto de referencia en este ensayo.

Tabla 1

Compuestos de ensayo	Inhibición de la PDE IV (IC ₅₀ : µM)
Ejemplo nº 5	0,067
Ejemplo nº 6	0,025
Ejemplo nº 9	0,084
Ejemplo nº 13	0,031
Ejemplo nº 14	0,057
Ejemplo nº 21	0,088
Ejemplo nº 22	0,026
Ejemplo nº 23	0,082
Ejemplo nº 26	0,020
Ejemplo nº 27	0,021
Ejemplo nº 30	0,049
Ejemplo nº 32	0,028
Ejemplo nº 33	0,068
Ejemplo nº 41	0,089
Ejemplo nº 43	0,086
Ejemplo nº 46	0,032
Ejemplo nº 53	0,028
Ejemplo nº 56	0,023
Ejemplo nº 58	0,035
Rolipram	0,19

Conclusión

5 Como puede observarse en la tabla 1, se ha verificado que los compuestos de la presente invención inhiben potentemente la PDE IV.

Ejemplo de ensayo 2

Inhibición de la respuesta antiasmática inmediata inducida por antígenos (acción antiasmática)

Protocolo

(1) Sensibilización activa de cobayas

5 Cobayas Hartley de raza cruzada macho se sensibilizaron mediante la administración intraperitoneal de disolución salina fisiológica (0,5 ml) que contenía ovoalbúmina (1 mg, antígeno) y 5×10^9 de células muertas de *Bordetella pertussis* inactivadas (adyuvante). De once a trece días después de la primera sensibilización, se administraron 0,05 ml de una disolución de ovoalbúmina (1 mg/ml) (la ovoalbúmina se disuelve en disolución salina fisiológica) a la región lateroabdominal de cada cobaya por vía intracutánea. Se comprobó el establecimiento de la sensibilización basándose en la reacción cutánea. Sólo los cobayas en los que se produjeron unas significativas respuestas de enrojecimiento de 5 a 10 minutos después se emplearon en el siguiente ensayo de medición para la resistencia de las vías respiratorias.

(2) Medición de la resistencia de las vías respiratorias en cobayas activamente sensibilizados

10 Los cobayas (3 animales por grupo) activamente sensibilizados en la anterior etapa (1) se emplearon para medir la presión de sus vías respiratorias según el procedimiento de Konzett-Rossler (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71 (1940)).

15 Trece días después de la sensibilización final, los cobayas se dejaron en ayunas durante la noche, y al día siguiente se anestesiaron con una disolución de pentobarbital (30 mg/1,2 ml/kg, disuelto en disolución salina fisiológica, administración intraperitoneal). Después de fijar a los cobayas en posición supina, se realizó una incisión en la tráquea, seguido de la inserción de un puerto de una cánula de 4 puertos. De los 3 puertos restantes, 2 puertos se conectaron a un respirador artificial (modelo 683, Harvard). Los animales se ventilaron con 10 mg/kg de aire por ventilación a una velocidad de 60 pulsaciones/min a través del respirador artificial desde la cánula. El otro puerto se conectó a un amplificador respiratorio (AR-601G, Nihon Kohden, Japón) a través de un tubo de resistencia al flujo de aire (TV-241T, Nihon Kohden, Japón) y un transductor de presión diferencial (TP-602T, Nihon Kohden, Japón) conectado a una caja de control (RY-111S, Nihon Kohden, Japón). Desde un catéter insertado en la arteria carótida izquierda se controló la presión sanguínea con una unidad de medición de la presión sanguínea (AP641G, NEC Corp., Japón) a través de un transductor de presión sanguínea (TP-300T, Nihon Kohden, Japón), y se registró la frecuencia cardíaca en un grabador térmico (WT-685G, Nihon Kohden, Japón), basándose en las ondas de pulso de presión sanguínea después de introducirse en una unidad cardiográfica (AT601G, Nihon Kohden, Japón).

20 Después de estabilizarse la presión de las vías respiratorias se administró una disolución de ovoalbúmina (1 mg/ml, disuelta en disolución salina fisiológica) a una dosis de 1 mg/kg a través de un tubo con el que se canuló la vena yugular derecha de las cobayas. Se obtuvo cada área bajo la curva de presión de las vías respiratorias-tiempo (AUC) midiendo las amplitudes de la presión de las vías respiratorias antes de la exposición al antígeno, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 y 20 minutos después de la exposición, y cada porcentaje de aumento (%) en la resistencia de las vías respiratorias se calculó después según la siguiente ecuación:

35

$$\text{Porcentaje de aumento (\%)} = \left(\frac{\text{AUC para 20 min después de la exposición al antígeno}}{\text{AUC para 20 min después de la exposición al antígeno de la presión respiratoria basal}} - 1 \right) \times 100$$

Cada compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de CMC al 0,5%-Na y se administró por vía oral con una sonda oral a una dosis de 0,03 a 20 mg/2 ml/kg, 60 minutos antes de la exposición al antígeno. Los grupos control recibieron sólo una disolución de CMC al 0,5%-Na en una cantidad equivalente. El pentobarbital-

40 Cada porcentaje de reducción del aumento de la resistencia de las vías respiratorias (cada grupo administrado con el compuesto de ensayo frente al grupo control) se calculó según la siguiente ecuación. La ED₅₀ se obtuvo mediante el procedimiento Probit. Los resultados se muestran en la tabla 2. Se utilizó el rolipram, SB207499 (ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico; descrito en J. Med. Chem., 41, 821 (1998)), y el roflumilast (3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida) como compuestos de referencia en este ensayo.

50

$$\text{Porcentaje de reducción (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{Porcentaje de aumento de la resistencia de las vías respiratorias (grupo administrado con el compuesto de ensayo)}}{\text{Porcentaje de aumento de la resistencia de las vías respiratorias (grupo control)}} \right) \times 100$$

Tabla 2

Compuestos de ensayo	Inhibición de la respuesta asmática ED ₅₀ : mg/kg por vía oral
Ejemplo nº 9	0,16
Ejemplo nº 33	0,33
Roflumilast	0,66
Rolipram	0,51
SB207499	> 20

Conclusión

5 Tal como puede observarse en la tabla 2, se ha verificado que los compuestos de la presente invención ejercen una excelente actividad inhibidora sobre las respuestas asmáticas inmediatas inducidas por antígenos.

Ejemplo de ensayo 3Inhibición de la producción de TNF- α en la estimulación con galactosamina y con lipopolisacárido (LPS)*Protocolo*

10 Una suspensión de cada compuesto de ensayo en una disolución de CMC al 0,5%-Na se administró por vía oral a ratones C3H/HeN a una dosis de 0,10 a 10 mg/kg. Una hora después, los animales recibieron galactosamina por vía intravenosa a una dosis de 800 mg/kg y LPS a una dosis de 5 μ g/kg para aumentar la inducción de la producción de TNF- α . Una hora después de la administración de galactosamina y LPS se midieron las cantidades de TNF- α en muestras de suero mediante ELISA, y se obtuvo la ED₅₀. Los resultados se muestran en la tabla 3. Se empleó el roflumilast y SB207499 como compuestos de referencia en este ensayo.

15

Tabla 3

Compuestos de ensayo	Inhibición de la producción de TNF- α ED ₅₀ : mg/kg por vía oral
Ejemplo nº 9	0,22
Ejemplo nº 33	0,10
Roflumilast	0,26
SB207449	3,3

Conclusión

Tal como puede observarse en la tabla 3, se ha verificado que los compuestos (ejemplos nº 9 y 33) tienen una actividad inhibidora mejor sobre la producción de TNF- α .

20

Ejemplo de ensayo 4Inhibición de enzimas metabolizantes de fármacos*Protocolo*

Se determinó el efecto inhibitor sobre CYP2D6 y CYP3A4 utilizando kits de selección de inhibidores de alta capacidad de procesamiento: CYP2D6/AMMC y CYP3A4/BFC (ambos de BD Biosciences, NJ, EEUU). Brevemente, cada uno de los sistemas regeneradores de NADPH, de los cofactores y de los compuestos de ensayo se dispensó a placas de 96 pocillos, seguido de la adición de cada uno de los sustratos fluorescentes, AMMC (CYP2D6) o BFC (CYP3A4). A cada pocillo se le añadieron microsomas del sistema de expresión de CYP2D6 o microsomas del sistema de expresión de CYP3A4, y las placas se incubaron a 37 °C durante 30 minutos, y después se leyeron para las señales florescentes (CYP2D6: ex = 390 nm, em = 460 nm; CYP3A4: ex = 409 nm, em = 538 nm, siendo ex: longitud de onda de excitación, y em: longitud de onda de emisión). Por tanto, se determinó cada eficacia de inhibición sobre las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Los resultados aparecen en la tabla 4. Se utilizó el roflumilast como compuesto de referencia en este ensayo.

Tabla 4

Compuestos de ensayo	Inhibición de enzimas metabolizantes de fármacos (IC ₅₀ ; μm)	
	CYP2D6	CYP3A4
Ejemplo nº 9	> 10	8,5
Ejemplo nº 33	> 10	6,2
Roflumilast	9,1	0,98

Conclusión

Como puede observarse en la tabla 4, se ha verificado que los compuestos (ejemplos nº 9 y 33) son menos inhibitorios frente a enzimas metabolizantes de fármacos (CYP2D6 y CYP3A4).

Ejemplo de ensayo 5

Inhibición de la infiltración de eosinófilos pulmonar

Protocolo

Se sensibilizaron cobayas Hartley inhalando dos veces ovoalbúmina (OVA) al 1% en disolución salina fisiológica durante 10 minutos con un nebulizador (Atom Medical Corporation, Japón) con un intervalo de 1 semana. A los animales se les administró por vía oral una suspensión de los compuestos de ensayo a una dosis de 0,03 a 3 mg/2 ml/kg una semana antes de la sensibilización final. Una hora después, los animales se expusieron a antígenos mediante la inhalación de OVA al 2% en disolución salina fisiológica durante 5 minutos con un nebulizador. Treinta minutos antes de la exposición al antígeno, a los animales se les pretrató por vía intraperitoneal con pirilamina a una dosis de 10 mg/kg para evitar la muerte debido a un choque anafiláctico. Se recogieron muestras de fluido de lavado broncoalveolar (FLBA) 24 horas después de la exposición mediante la inhalación de los antígenos, y se contaron los eosinófilos.

Tabla 5

Compuestos de ensayo	Inhibición de la infiltración de eosinófilos pulmonar ED ₅₀ : mg/kg por vía oral
Ejemplo nº 9	< 0,03
Ejemplo nº 33	0,03
Roflumilast	0,36

Conclusión

Se ha verificado que los compuestos de la presente invención (ejemplos nº 9 y 33) son más inhibidores de la infiltración de eosinófilos pulmonar que el roflumilast.

Ejemplo de ensayo 65 Inhibición de la infiltración de neutrófilos pulmonar*Protocolo*

10 Cobayas Hartley recibieron por vía oral una suspensión de los compuestos de ensayo a una dosis de 0,03 a 3 mg/2 ml/kg. Una hora después, los animales recibieron lipopolisacárido (LPS) 0,1 mg/ml en disolución salina fisiológica a través de una vía inhalatoria con un nebulizador durante 30 minutos. Veinticuatro horas después de la inhalación de LPS se recogieron muestras de FLBA y se contaron los neutrófilos.

Tabla 6

Compuestos de ensayo	Inhibición de la infiltración de neutrófilos pulmonar ED ₅₀ : mg/kg por vía oral
Ejemplo nº 9	0,12
Ejemplo nº 33	0,09
Roflumilast	0,98

Conclusión

15 Se ha verificado que los compuestos de la presente invención (ejemplos nº 9 y 33) son más inhibidores de la infiltración de neutrófilos pulmonar que el roflumilast.

Ejemplo de ensayo 7Estudio de toxicología (administración de 1 semana a ratones)*Protocolo*

20 El compuesto de la presente invención (ejemplo nº 9) se administró por vía oral a ratones ICR (7 animales por grupo) como compuesto de ensayo. Durante una semana se observaron a los ratones para ver el desarrollo en el tiempo de sus condiciones generales de salud y se midió su peso corporal. El compuesto de ensayo se suspendió en una disolución de CMC al 0,5%-Na y se administró por vía oral al animal a una dosis de 100 ó 300 mg/10 ml/kg de una manera forzada.

Conclusión

25 Ninguno de los animales murió en los grupos de dosis en los que se administró el compuesto de ensayo. Tampoco se observó una reducción en las ganancias de peso corporal. Además, no se observaron anomalías en otros parámetros.

Ejemplo de ensayo 8Estudio de toxicología (administración de 2 semanas a ratas)30 *Protocolo*

Cada compuesto de la presente invención (ejemplos nº 9 y 33) se administró por vía oral a ratas (6 animales por grupo) como compuesto de ensayo. Durante dos semanas se observaron a las ratas para ver el desarrollo en el tiempo de sus condiciones generales de salud y se midió su peso corporal. El compuesto de ensayo se suspendió en

una disolución de CMC al 0,5%-Na y se administró por vía oral al animal a una dosis de 1, 5 ó 25 mg/5 ml/kg de una manera forzada.

Conclusión

- 5 Ninguno de los animales murió en los grupos de dosis en los que se administraron los compuestos de ensayo. Tampoco se observó una reducción en las ganancias de peso corporal. Además, no se observaron anomalías en otros parámetros.

Ejemplo de ensayo 9

Acción emética sobre perros

Protocolo

- 10 Perros sabuesos recibieron una suspensión de cada compuesto de ensayo en una disolución de CMC al 0,5%-Na por vía oral a una dosis de 1 mg/2 ml/kg. Los animales se observaron para la aparición de emesis después de la administración del compuesto de ensayo.

Conclusión

- 15 Cuando los presentes compuestos (compuestos de los ejemplos nº 9 y 33) se administraron por vía oral a los perros sabuesos, no se observaron acciones eméticas a la dosis de 1 mg/kg. En contraste, se descubrió que 2 animales de 3 presentaban reacciones eméticas para el compuesto de referencia del ensayo, el roflumilast, incluso a la dosis de 1 mg/kg.

En conclusión, se ha verificado que los presentes compuestos, los compuestos de los ejemplos nº 9 y 33, son menos eméticos que el roflumilast.

20 **Ejemplo sintéticos**

A continuación se describen los ejemplos sintéticos 1 a 28 para los compuestos de fórmula (2).

Ejemplo sintético 1

4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 25 (1) Una disolución de 3-(piridin-4-il)propionato de etilo (17,14 g, 96 mmol; sintetizado según el documento WO-A-01/42244) en hidróxido de sodio acuoso (2 N, 100 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, después se ajustó el pH de 4 a 5 con ácido sulfúrico concentrado, se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y después con hexano, y se secaron para producir el ácido 3-(piridin-4-il)propiónico (10,15 g, 70%) como cristales.

- 30 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,59 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,25-7,27 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 8,44-8,46 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 12,21 (1H, a).

- 35 (2) Una mezcla de 4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 8,4 mmol; sintetizado según el documento JP-A-61-246183 (1986)), ácido 3-(piridin-4-il)propiónico (19,03 g, 126 mmol, 15 eq.) y ácido polifosfórico (aproximadamente 100 ml) se calentó durante la noche a 150 °C con agitación. La mezcla se vertió en agua con agitación para formar una disolución mientras que se enfriaba de forma ocasional. La operación, que incluye 3 lavados de la capa acuosa con cloroformo, después la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de la extracción ocasional con cloroformo, se repitió hasta que la capa acuosa tuvo un pH de 3 a 3,5. Las capas orgánicas que se recogieron durante la neutralización se reunieron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporaron para producir un residuo que se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir la 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,59 g, 51%) como cristales.
- 40

p.f.: 206-208 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,20-7,27 (3H, m), 7,23-7,25 (2H, apr.-d, J = 4,3 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 8,47-8,49 (2H, apr.-d, J = 4,9 Hz), 8,52-8,58 (2H, m).

Ejemplo sintético 2

4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-3-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 5 (1) Una mezcla de ácido 3-(piridin-3-il)propenoico (10,0 g, 67 mmol), paladio al 10%-carbono activado (1 g), metanol (100 ml) y etanol (100 ml) se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se filtró, se evaporó y se secó para producir el ácido 3-(piridin-3-il)propiónico (10,2 g, cuantitativo).

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,52 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,27-7,31 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,63-7,67 (1H, apr.-dt, J = 7,9 Hz, 1,7 Hz), 8,38-8,40 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,44-8,45 (1H, apr.-d, J = 1,7 Hz).

- 10 (2) Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 1 utilizando 4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (402 mg, 1,7 mmol; sintetizado según el documento JP-A-61-246183 (1986)), ácido 3-(piridin-3-il)propiónico (3,81 g, 25,2 mmol, 15 eq.) y ácido polifosfórico (10 ml) para producir la 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-3-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (283 mg, 45%).

p.f.: 219-220 °C

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,67 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,37 (4H, m), 7,50-7,61 (3H, m), 7,75-7,78 (1H, apr.-d, J = 7,6 Hz), 8,46-8,58 (4H, m).

Ejemplo sintético 3

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(piridin-3-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 20 (1) A una suspensión de hidrocloreuro del ácido 2-(piridin-3-il)acético (13,2 g, 75,6 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió una disolución (150 ml) de hidróxido de potasio 0,5 mol/etanol, y la mezcla se agitó bien, después se filtró para eliminar el cloruro de potasio, se concentró, y se secó para producir el ácido 2-(piridin-3-il)acético (10,6 g, cuantitativo).

- 25 (2) Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 1 utilizando 4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (712 mg, 3,0 mmol; sintetizado según el documento JP-A-61-246183 (1986)), ácido 2-(piridin-3-il)acético (8,23 g, 60 mmol, 20 eq.) y ácido polifosfórico (10 ml) para producir la 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(piridin-3-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (203 mg, 19%).

p.f.: 186-188 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,67 (2H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,53-7,74 (5H, m), 8,52-8,55 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 8,57-8,59 (2H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz).

30 Ejemplo sintético 4

4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 35 (1) Al 2-(3-nitrofenilamino)nicotinato de metilo (5,00 g, 18,3 mmol; sintetizado según el documento WO-A-01/42244) se le añadió 1,2-dicloroetano (90 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C para formar una disolución. A la disolución resultante se le añadió cloroformiato de triclorometilo (también denominado difosgeno, 6,7 ml, 54,9 mmol) de modo gradual gota a gota a lo largo de aproximadamente 30 minutos. Tres horas después, la mezcla se mezcló con carbono activado (150 mg), se calentó a reflujo durante 30 minutos, se filtró, después se evaporó, y se secó a presión reducida para producir una mezcla (5,32 g, cuantitativo) que contenía 1-(3-nitrofenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona como cristales.

p.f.: 209-212 °C (desc.)

- 40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,33-7,38 (1H, apr.-dd, J = 4,9 Hz, 7,9 Hz), 7,70-7,74 (1H, apr.-td, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), 7,75-7,81 (1H, apr.-dt, J = 0,7 Hz, 7,9 Hz), 8,27-8,28 (1H, apr.-t, J = 2,0 Hz), 8,39-8,43 (1H, apr.-ddd, J = 1,7 Hz, 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,51-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz), 8,50-8,58 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

(2) A una disolución de malonato de dietilo (2,99 g, 18,7 mmol) en dimetilacetamida (28 ml) se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 933 mg, 23,3 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó para formar una disolución hasta que se completó la producción de hidrógeno. Después, la disolución resultante se añadió a una mezcla (5,32 g) que contenía 1-(3-nitrofenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó durante 3 horas a 150 °C, se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se trató con acetato de etilo, y se dejó en reposo. El precipitado resultante se retiró mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo. El residuo obtenido después de la filtración se disolvió en agua, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico para formar precipitados que se retiraron mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4,42 g, rendimiento para 2 etapas de (1): 66%) como cristales.

p.f.: 309-312 °C (desc.)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,49 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, apr.-ddd, J = 1,0 Hz, 2,0 Hz, 7,9 Hz), 7,69-7,75 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 8,16-8,18 (1H, apr.-t, J = 2,0 Hz), 8,33-8,37 (1H, apr.-ddd, J = 1,0 Hz, 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,51 (1H, s), 8,52-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,0 Hz), 14,55 (1H, s).

(3) A la 3-etoxicarbonil-4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4,42 g, 12,4 mmol) se le añadió una disolución acuosa (18 ml) de hidróxido de potasio (2,44 g, 43,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se trató con carbono activado (150 mg), se sometió a reflujo durante 10 minutos, y se filtró. La disolución resultante se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico, se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3,52 g, cuantitativo) como cristales.

p.f.: 293-295 °C (desc.)

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,97 (1H, s), 7,28-7,33 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 8,20-8,33 (3H, m), 8,40-8,43 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz), 12,01 (1H, sa).

(4) Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 1 utilizando una mezcla de 4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2,5 g, 8,83 mmol), ácido 3-(piridin-4-il)propiónico (19,87 g, 131 mmol, 15 eq.; preparado en el ejemplo sintético 1-(1)) y ácido polifosfórico (aproximadamente 100 ml) para obtener la 4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,98 g, 54%).

p.f.: 174-177 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,05 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,63 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,22 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 7,27-7,31 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,60-7,64 (1H, apr.-ddd, J = 1,0 Hz, 1,6 Hz, 7,9 Hz), 7,73-7,78 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 8,16-8,18 (1H, apr.-t, J = 2,0 Hz), 8,35-8,39 (1H, apr.-ddd, J = 1,0 Hz, 2,3 Hz, 8,2 Hz), 8,47-8,49 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 8,52-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz), 8,55-8,59 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz).

Ejemplo sintético 5

4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletíl)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(1) A una mezcla de 4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,19 g, 5,0 mmol; sintetizado según el documento JP-A-61-246183 (1986)) e hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 200 mg, 5,0 mmol) se le añadió DMF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó para formar una disolución hasta que se completó la producción de hidrógeno. A continuación, después de haber añadido cloruro de fenilacetilo (0,8 ml, 6 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C, se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y después se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 1-fenil-4-fenilacetoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,34 g, 75%).

p.f.: 179-180 °C/DMF-H₂O

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,01 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 7,9 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,38-7,60 (8H, m), 7,63 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

(2) A una mezcla de 1-fenil-4-fenilacetoxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,34 g, 3,7 mmol), trietilamina (379 mg, 3,7 mmol), cianuro de potasio (491 mg, 7,5 mmol) y 18-corona-6 (197 mg) se le añadió tolueno seco (35 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y sucesivamente con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El

residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir 4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletil)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (583 mg, 44%) como cristales.

p.f.: 169-170 °C

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,64 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,25-7,38 (7H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,52 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 6

4-hidroxi-3-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de fenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

10 p.f.: 233-234 °C (rendimiento para 2 etapas, 51%)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,03 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,64 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,12-7,26 (8H, m), 7,46-7,60 (3H, m), 8,53 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

Ejemplo sintético 7

4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 4-nitrofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

p.f.: 215-217 °C (rendimiento para 2 etapas, 52%)

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,14 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,39-7,42 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 8,10-8,13 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 8

4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 4-cianofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

25 p.f.: 248-249 °C (rendimiento para etapas, 58%)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,26 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,62 (3H, m), 7,53-7,56 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 9

30 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 3-nitrofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

p.f.: 164-166 °C (rendimiento para 2 etapas, 27%)

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,14 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,39-7,45 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 7,47-7,61 (4H, m), 8,01-8,06 (1H, m), 8,11-8,13 (1H, m), 8,52-8,55 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56-8,58 (1H, apr.-dd, 2,0 Hz, 5,0 Hz).

Ejemplo sintético 10

4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 2-nitrofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

p.f.: 238-240 °C (rendimiento para 2 etapas, 58%)

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,30 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,70 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,46-7,59 (4H, m), 7,91-7,93 (1H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 8,53-8,58 (2H, m).

Ejemplo sintético 114-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 2-cianofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

p.f.: 226-227 °C (rendimiento para 2 etapas, 52%)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,67 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,37 (5H, m), 7,44-7,61 (5H, m), 8,53-8,58 (2H, m).

Ejemplo sintético 12

- 15 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 3-cianofenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

p.f.: 219-220 °C (rendimiento para 2 etapas, 30%)

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,64 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,32-7,38 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,45-7,62 (6H, m), 8,52-8,55 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56-8,58 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 134-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-metilfenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de 4-metilfenilpropionilo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-metilfenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona.

- 25 p.f.: 232-234 °C (rendimiento para etapas, 22%)

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,29 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,62 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,03-7,06 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 7,11-7,14 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,46-7,60 (3H, m), 8,50-8,56 (2H, m).

Ejemplo sintético 144-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 30 A una disolución de 4-hidroxi-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (504 mg, 2,12 mmol; sintetizada según el documento JP-A-61-246283 (1986)) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (al 60%, 167 mg, 2,0 eq.) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó para formar una disolución hasta que se completó la producción de hidrógeno (durante aproximadamente 30 minutos). A continuación, después de añadir cloruro de 3-metoxifenilacetilo (410 mg, 2,22 mmol, 1,05 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico, y después se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua, se secaron y después se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (423 mg, 52%).

p.f.: 173-174 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,79 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,81-6,90 (3H, m), 7,18-7,29 (4H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,50-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55-8,58 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 15

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-metoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (55%).

p.f.: 190-191,5 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,80 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,80-6,90 (2H, m), 7,18-7,30 (5H, m), 7,49-7,63 (3H, m), 8,49-8,58 (1H, apr.-dd, J = 1,9 Hz, 8,1 Hz), 8,55-8,57 (1H, apr.-dd, J = 1,9 Hz, 4,9 Hz).

10 Ejemplo sintético 16

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 2-metoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50%).

p.f.: 203-205 °C

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,78 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,90-6,98 (2H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, apr.-dd, J = 4,9 Hz, 7,6 Hz), 7,27-7,33 (3H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,51-8,54 (1H, apr.-dd, J = 1,9 Hz, 7,8 Hz), 8,56-8,58 (1H, apr.-dd, J = 1,9 Hz, 4,9 Hz).

Ejemplo sintético 17

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-tienil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 2-tienilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-tienil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (26%).

p.f.: 197-199 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,86 (2H, s), 6,98-7,01 (2H, m), 7,19-7,30 (4H, m), 7,50-7,64 (3H, m), 8,51-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56-8,58 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

25 Ejemplo sintético 18

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-nitrofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (20%).

p.f.: 223-227 °C

- 30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,74 (2H, s), 7,21-7,26 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,26-7,29 (2H, m), 7,44-7,49 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,49-7,65 (3H, m), 8,17-8,22 (2H, apr.-d, J = 8,9 Hz), 8,52-8,55 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,57-8,60 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 19

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 3-nitrofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (37%).

p.f.: 157-161 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,75 (2H, s), 7,21-7,26 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,26-7,40 (2H, m), 7,48-7,67 (5H, m), 8,13-8,17 (2H, m), 8,52-8,55 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), 8,58-8,60 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 20

5 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 2-nitrofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (41%).

p.f.: 194-195 °C

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,02 (2H, s), 7,21-7,25 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,30-7,34 (3H, m), 7,47-7,66 (5H, m), 8,16-8,20 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 8,2 Hz), 8,51-8,54 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,58-8,60 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 21

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 2,5-dimetoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (56%).

15 p.f.: 159-161 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,74 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,71-6,84 (3H, m), 7,19-7,24 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,51-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,56-8,59 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 22

20 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (52%).

p.f.: 161-163 °C

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,85 (3H, apr.-s), 7,19-7,23 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 8,50-8,57 (2H, m).

Ejemplo sintético 23

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 3,5-dimetoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (35%).

30 p.f.: 169,5-171,2 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,77 (6H, s), 4,58 (2H, s), 6,38-6,40 (1H, apr.-t, J = 2,3 Hz), 6,45-6,46 (2H, apr.-d, J = 2,3 Hz), 7,19-7,24 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,25-7,30 (3H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 8,50-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55-8,58 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 24

35 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 2,4-dimetoxifenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (19%).

p.f.: 200-202 °C

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,76 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,46-6,50 (2H, m), 7,01-7,04 (1H, apr.-d, J = 7,2 Hz), 7,18-7,23 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,2 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 7,49-7,63 (3H, m), 8,50-8,54 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55-8,58 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 25

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-cianofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-cianofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-cianofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (18%).

p.f.: 227-230 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,69 (2H, s), 7,21-7,25 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 7,39-7,42 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 7,50-7,68 (3H, m), 7,61-7,64 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 8,51-8,55 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,57-8,59 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,6 Hz).

15 Ejemplo sintético 26

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-etoxicarbonilmetilfenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-etoxicarbonilmetilfenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-etoxicarbonilmetilfenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (22%).

20 p.f.: 156-158 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,60 (2H, s), 4,14 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,62 (2H, s), 7,18-7,23 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,26-7,29 (6H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,50-8,53 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55-8,57 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

Ejemplo sintético 27

25 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-fluorofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-fluorofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-fluorofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (43%).

p.f.: 185-187 °C

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,61 (2H, s), 6,70-7,62 (2H, apr.-t, J = 8,6 Hz), 7,19-7,28 (5H, m), 7,52-7,65 (3H, m), 8,51-8,57 (2H, m).

Ejemplo sintético 28

4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metiltiofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 14 utilizando cloruro de 4-metiltiofenilacetilo en lugar de cloruro de 3-metoxifenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metiltiofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (49%).

35 p.f.: 177-182 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,47 (3H, s), 4,60 (2H, s), 7,19-7,29 (7H, m), 7,49-7,64 (3H, m), 8,50-8,53 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55-8,58 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

Ejemplo sintético 291-(3-cianofenil)-4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletíl)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(1) Al 2-(3-cianofenilamino)nicotinato de metilo (507 mg, 2,0 mmol, sintetizado según el documento WO-A-01/42244) se la añadió DMF (2 ml) y acetato de butilo (2 ml) para formar una disolución a 80 °C. A la disolución se le añadió t-butóxido de potasio (449 mg, 4,0 mmol), y la mezcla se agitó a aproximadamente 130 °C durante la noche, se evaporó con calentamiento, y se dejó en reposo hasta que enfrió. El residuo resultante se disolvió en agua, se repartió con xileno, y se lavó. La capa acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico, y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir una mezcla que contenía 1-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (321 mg, 61%).

p.f.: 287-288 °C (desc.)

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,94 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 7,9 Hz), 7,64 (1H, dt, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,84-7,86 (1H, m), 7,91 (1H, dt, J = 7,4 Hz, 1,5 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 7,7 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 4,8 Hz).

(2) A una suspensión de una mezcla que contenía 1-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (958 mg, 3,64 mmol) en DMF (16 ml) se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 350 mg, 8,74 mmol, 2,4 eq.), y la mezcla se agitó hasta que se completó la producción de hidrógeno. A continuación, después de añadir cloruro de fenilacetilo (563 mg, 3,64 mmol, 1,0 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico, y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir la 1-(3-cianofenil)-4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletíl)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (341 mg, 25%).

p.f.: 216-218 °C

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 4,60 (2H, s), 7,23-7,35 (6H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 7,9 Hz, 1,3 Hz), 8,50-8,52 (1H, m), 8,54 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 5,6 Hz).

Ejemplo sintético 304-hidroxi-3-(1-oxo-4-fenibutíl)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo sintético 5 utilizando cloruro de fenilbutililo en lugar de cloruro de fenilacetilo para obtener 4-hidroxi-3-(1-oxo-4-fenibutíl)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (rendimiento para 2 etapas: 49%).

p.f.: 200,5-201,5 °C

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,99-2,10 (2H, m), 2,66-2,72 (2H, m), 3,34 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,12-7,29 (8H, m), 7,47-7,62 (3H, m), 8,52 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

Ejemplo sintético 311-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

(1) A una disolución de 2-(3-fluorofenilamino)nicotinato de metilo (4,90 g, 16,2 mmol, sintetizado según el documento WO-A-01/42244) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se le añadió a 80 °C cloroformiato de triclorometilo (también denominado difosgeno, 5,9 ml, 48,3 mmol) de modo gradual gota a gota a lo largo de 30 minutos. Tres horas después, se añadió carbono activado (130 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se filtró, y después se evaporó. El residuo resultante se lavó con éter isopropílico, y se secó para producir 1-(3-fluorofenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (3,42 g, 82%) como cristales.

p.f.: 164-166 °C

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,07-7,12 (1H, apr.-td, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,14-7,17 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,29-7,33 (1H, apr.-dd, J = 4,8 Hz, 7,7 Hz), 7,51-7,59 (1H, apr.-dt, J = 6,1 Hz, 8,4 Hz), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,7 Hz), 8,58-8,60 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz).

(2) A una disolución de malonato de dietilo (1,50 g, 9,30 mmol) en dimetilacetamida (14 ml) se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 467 mg, 11,65 mmol), y la mezcla se agitó para formar una disolución hasta que se completó la producción de hidrógeno. A la disolución resultante se le añadió 1-(3-fluorofenil)-2H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4(1H)-diona (2,36 g, 9,15 mmol) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con acetato de etilo, se filtró para producir un residuo que se disolvió en agua, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico para formar unos precipitados. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para producir 3-etoxicarbonil-1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2,66 g, 88%) como cristales.

p.f.: 187-189 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,97-7,02 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, apr.-dq, J = 7,7 Hz, 1,0 Hz), 7,14-7,24 (2H, m), 7,46-7,55 (1H, m), 8,47-8,50 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,54-8,56 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz), 14,47 (1H, s).

(3) A la 3-etoxicarbonil-1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (328 mg, 1,0 mmol) se le añadió una disolución acuosa (7 ml) de hidróxido de potasio (560 mg, 10,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, se sometió a reflujo durante 1 hora, se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (194,5 mg, 76%) como cristales.

p.f.: 272 °C (desc.)

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,94 (1H, s), 7,06-7,10 (1H, m), 7,16-7,21 (1H, apr.-dt, J = 9,9 Hz, 1,8 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,48-7,57 (1H, m), 8,25-8,29 (1H, apr.-dd, J = 1,8 Hz, 7,9 Hz), 8,41-8,43 (1H, apr.-dd, J = 1,8 Hz, 7,9 Hz), 11,91 (1H, s).

Ejemplos

A continuación se describen en la presente ejemplos que son simplemente ilustrativos de la presente invención y no deben considerarse limitantes del alcance de la invención. Debe advertirse que la presente invención incluye diversas realizaciones.

Ejemplo 1

5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,13 mmol, preparada en el ejemplo sintético 1) en etanol (1 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 20 μl , 0,50 mmol, 3,7 eq.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción líquida se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se filtró para producir precipitados que se secaron para obtener 5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (40 mg, 81%).

p.f.: 267-269 °C

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,06-3,12 (2H, m), 3,26-3,33 (2H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,31-7,36 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,56 (3H, m), 8,35-8,38 (1H, apr.-dd, J = 1,3 Hz, 4,3 Hz), 8,43-8,45 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, sa).

Ejemplo 2

1-metil-5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,27 mmol, preparada en el ejemplo sintético 1) en etanol (2 ml) se le añadió metilhidrazina (40 μl , 0,75 mmol, 2,8 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para formar una disolución que después se agitó durante 30 minutos. Después de percibir que la precipitación había comenzado se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla líquida se le añadió más metilhidrazina (40 μl , 0,75 mmol, 2,8 eq.) y la mezcla resultante se calentó durante la noche con agitación a 70 °C. La mezcla de reacción líquida se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se filtró para producir precipitados que se secaron para obtener 1-metil-5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (94 mg, 92%).

p.f.: 285-286 °C

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,11-3,17 (2H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 4,36 (3H, s), 7,21-7,31 (5H, m), 7,48-7,65 (3H, m), 8,36-8,40 (1H, apr.-dd, $J = 1,7$ Hz, 7,9 Hz), 8,44-8,48 (3H, m).

Ejemplo 3

5 5-fenil-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

El procedimiento del ejemplo 1 se repitió utilizando una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(piridin-3-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,14 mmol, preparada en el ejemplo sintético 2) en etanol (10 ml) e hidrazina monohidrato (al 80%, 20 μl , 0,50 mmol, 3,7 eq.), para obtener 5-fenil-3-[2-(piridin-3-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (rendimiento: 78%).

10 p.f.: 322 °C (desc.)

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,08 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,27-7,36 (4H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 7,61-7,64 (1H, apr.-d, $J = 7,6$ Hz), 8,36-8,41 (3H, m), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, $J = 1,7$ Hz, 7,6 Hz).

Ejemplo 4

5-fenil-3-(piridin-3-il)metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 El procedimiento del ejemplo 1 se repitió utilizando una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(piridin-3-il)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (16 mg, 0,045 mmol, preparada en el ejemplo sintético 3) en etanol (5 ml) e hidrazina monohidrato (al 80%, 10 μl , 0,25 mmol, 5,5 eq.), para obtener 5-fenil-3-(piridin-3-il)metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (rendimiento: 76%).

p.f.: 306 °C (desc.)

20 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 4,38 (2H, s), 7,24-7,54 (7H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 8,36-8,38 (1H, apr.-dd, $J = 1,7$ Hz, 5,0 Hz), 8,40-8,42 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, apr.-dd, $J = 1,7$ Hz, 7,6 Hz), 8,56-8,57 (1H, apr.-d, $J = 2,3$ Hz).

Ejemplo 5

5-fenil-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una disolución de 5-fenil-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (100 mg, 0,27 mmol, preparada en el ejemplo 1) en cloroformo (80 ml) se le añadió una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, al 70%, 67 mg, 0,27 mmol, 1,0 eq.) en cloroformo (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó. Una hora después se añadió otra disolución de mCPBA (al 70%, 31 mg, 0,13 mmol, 0,5 eq.) en cloroformo (1 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas más. A la mezcla de reacción líquida resultante se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se agitó, después se filtró para producir unos precipitados que se sometieron a una recristalización con DMF, y se secaron para producir la 5-fenil-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (58 mg, 55%).

30 p.f.: 285 °C (desc.)/DMF

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 3,02-3,07 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 7,22-7,27 (5H, m), 7,38-7,54 (3H, m), 8,06-8,08 (2H, apr.-d, $J = 6,9$ Hz), 8,25-8,27 (1H, apr.-dd, $J = 1,7$ Hz, 4,6 Hz), 8,46-8,50 (1H, apr.-dd, $J = 2,0$ Hz, 7,6 Hz).

35 Ejemplo 6

5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

40 A una suspensión de 4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-3-[1-oxo-3-(piridin-4-il)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (416 mg, 1,0 mmol, preparada en el ejemplo sintético 4) en etanol (15 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 180 μl , 4,5 mmol, 4,5 eq.) y la mezcla resultante se trató de la misma manera que en el ejemplo 1 para producir 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (394 mg, 96%).

p.f.: 161-165 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,06-3,12 (2H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 7,24-7,26 (2H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 7,35-7,39 (1H, apr.-dd, J = 4,9 Hz, 7,9 Hz), 7,83-7,85 (2H, m), 8,28-8,38 (3H, m), 8,43-8,45 (2H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 4,3 Hz), 8,50-8,53 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz).

5 Ejemplo 7

5-(3-nitrofenil)-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A la 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (300 mg, 0,73 mmol, preparada en el ejemplo 6) se le añadió cloroformo (250 ml), y la mezcla se calentó para formar una disolución. Después de percibir que la mezcla forma una disolución cuando se enfría hasta la temperatura ambiente se añadió gota a gota una disolución de mCPBA (aproximadamente al 70%, 269 mg, 1,09 mmol, 1,5 eq.) en cloroformo (3 ml). Una hora después, se añadió otra disolución de mCPBA (aproximadamente al 70%, 90 mg, 0,37 mmol, 0,5 eq.) en cloroformo (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. A la suspensión de reacción resultante se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, se agitó, y se filtró para eliminar los materiales insolubles. Los precipitados se lavaron con DMF con calentamiento, se filtraron y se secaron para producir la 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (283 mg, 91%).

p.f.: 328 °C (desc.)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,06 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,27 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,22-7,24 (2H, apr.-d, J = 6,9 Hz), 7,35-7,40 (1H, apr.-dd, J = 5,3 Hz, 7,6 Hz), 7,80-7,87 (2H, m), 8,07-8,10 (2H, apr.-d, J = 6,9 Hz), 8,28-8,38 (3H, m), 8,50-8,53 (2H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 14,04 (1H, a).

20 Ejemplo 8

5-(3-aminofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una disolución de 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (150 mg, 0,36 mmol, preparada en el ejemplo 6) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) se le añadió cloruro de estaño-2H₂O (450 mg, peso en 3 veces) y la mezcla se agitó durante la noche, después se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado para llevarla a pH 8-9, y se extrajo con cloroformo 4 veces. La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó para producir un residuo (aproximadamente 110 mg). El residuo se recrystalizó en DMF para producir 5-(3-aminofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (16,3 mg, 12%).

p.f.: 261-263 °C/DMF

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,06-3,12 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 5,18 (2H, sa), 6,34-6,38 (1H, m), 6,39-6,41 (1H, apr.-t, J = 2,0 Hz), 6,61-6,65 (1H, m), 7,10-7,16 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 7,24-7,26 (2H, apr.-d, J = 5,9 Hz), 7,30-7,34 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 8,39-8,48 (4H, m), 13,97 (1H, a).

Ejemplo 9

3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletíl)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2,33 g, 6,54 mmol, preparada en el ejemplo sintético 5) en DMF (50 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 970 μl , 24,21 mmol, 3,7 eq.) y la mezcla después se agitó de 100 °C a 110 °C durante 4 horas, se mezcló con agua para precipitar cristales, y se dejó en reposo hasta que se enfrió. Después la mezcla enfriada se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir la 3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (1,90 g, 82%).

40 p.f.: 305-308 °C/DMF-H₂O

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,36 (2H, s), 7,15-7,36 (8H, m), 7,40-7,55 (3H, m), 8,35 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz).

Ejemplo 105-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-3-(1-oxo-3-fenilpropil)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (110 mg, 0,30 mmol, preparada en el ejemplo sintético 6) en etanol (6 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 44 μ l, 1,1 mmol, 3,7 eq.) y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 1 para producir 5-fenil-3-(2-feniletíl)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (80 mg, 73%).

p.f.: 248-250 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,02-3,08 (2H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 7,14-7,35 (8H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 8,36 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz), 14 (1H, a).

10 Ejemplo 113-[2-(4-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (104 mg, 0,25 mmol, preparada en el ejemplo sintético 7) en DMF (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 40 μ l, 1,0 mmol, 4,0 eq.) y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 9 para producir 3-[2-(4-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (100 mg, 97%).

p.f.: 260-262 °C/DMF-H₂O

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,17-3,03 (4H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,56 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, apr.-d, J = 8,9 Hz), 8,12-8,16 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), 14 (1H, a).

20 Ejemplo 123-[2-(4-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (270 mg, 0,69 mmol, preparada en el ejemplo sintético 8) en DMF (5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 102 μ l, 2,55 mmol, 3,7 eq.) y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 9 para producir 3-[2-(4-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (243 mg, 90%).

p.f.: 267-269 °C/DMF-H₂O

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,12-3,18 (2H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,44 (2H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 7,41-7,56 (3H, m), 7,72-7,75 (2H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 4,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz), 14 (1H, a).

30 Ejemplo 133-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

35 A una disolución de 3-[2-(4-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (131 mg, 0,32 mmol, preparada en el ejemplo 11) en DMF (4 ml) y metanol (4 ml) se le añadió carbono activado-paladio (13 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3,5 horas, y se filtró. Después de retirar el metanol mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (113 mg, 93%).

p.f.: >310 °C/DMF-H₂O

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,82-2,89 (2H, m), 3,17 (2H, a), 4,84 (2H, sa), 6,45-6,48 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 6,86-6,89 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 7,25-7,29 (3H, m), 7,41-7,56 (3H, m), 8,35 (1H, a), 8,48 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 7,6 Hz), 14 (1H, a).

Ejemplo 143-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una disolución de 3-[2-(4-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (100 mg, 0,26 mmol, preparada en el ejemplo 12) en DMSO (2 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 50% (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción resultante se le añadió agua y los precipitados se retiraron mediante filtración, y se secaron para producir 3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (107 mg, rendimiento cuantitativo).

p.f.: 318-320 °C/DMF-H₂O

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,10-3,31 (4H, m), 7,26-7,55 (8H, m), 7,83-7,86 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 8,36 (1H, a), 8,49 (1H, d, J = 6,9 Hz), 12,82 (1H, a), 14 (1H, a).

Ejemplo 153-[2-(3-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (415 mg, 1,0 mmol, preparada en el ejemplo sintético 9) en DMF (10 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 160 μl, 3,99 mmol, 4,0 eq.), y después la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua para precipitar cristales, se dejó en reposo hasta que se enfrió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir 3-[2-(3-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (389 mg, 94%).

p.f.: 245-247 °C/DMF-H₂O

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,22-3,33 (4H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, apr.-dd, J = 4,6, 7,6 Hz), 7,44-7,59 (4H, m), 7,67-7,70 (1H, apr.-d, J = 7,6 Hz), 8,05-8,10 (2H, m), 8,35-8,38 (1H, m), 8,47-8,50 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz), 14,01 (1H, s).

Ejemplo 163-[2-(2-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-nitrofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (837 mg, 2,0 mmol, preparada en el ejemplo sintético 10) en DMF (20 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 350 μl, 8,74 mmol, 4,4 eq.), y después la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua para precipitar cristales, se dejó en reposo hasta que se enfrió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir 3-[2-(2-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (790 mg, 95%).

p.f.: 333-335 °C/DMF-H₂O

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,32 (4H, m), 7,25-7,28 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, apr.-dd, J = 4,6, 7,6 Hz), 7,44-7,62 (6H, m), 7,90-7,93 (1H, m), 8,36-8,37 (1H, m), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz), 14,01 (1H, s).

Ejemplo 173-[2-(2-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

35 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(2-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (991 mg, 2,51 mmol, preparada en el ejemplo sintético 11) en DMF (25 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 371 μl, 9,26 mmol, 3,7 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-[2-(2-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (953 mg, 97%).

p.f.: 315,5-316,5 °C/DMF-H₂O

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,2-3,5 (4H, m), 7,24-7,27 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,63 (7H, m), 7,73-7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,36-8,38 (1H, m), 8,46-8,50 (1H, m).

Ejemplo 183-[2-(3-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(3-cianofenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (495 mg, 1,25 mmol, preparada en el ejemplo sintético 12) en DMF (12 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 148 μ l, 3,69 mmol, 3,0 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-[2-(3-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (456 mg, 93%).

p.f.: 219,5-224,5 °C/DMF-H₂O

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,10-3,15 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,58 (5H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 8,35-8,38 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,9 Hz), 8,47-8,51 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), aproximadamente 14 (1H, a).

Ejemplo 193-[2-(4-metilfenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-3-(4-metilfenil)propil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (362 mg, 0,94 mmol, preparada en el ejemplo sintético 13) en DMF (10 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 150 μ l, 3,74 mmol, 4,0 eq.), y después la mezcla se agitó de 100 °C a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua para precipitar cristales, se dejó en reposo hasta que se enfrió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir 3-[2-(4-metilfenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (335 mg, 94%).

p.f.: 264-265 °C/DMF-H₂O

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 2,25 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,23 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,06-7,13 (4H, m), 7,26-7,35 (3H, m), 7,42-7,55 (3H, m), 8,35-8,37 (1H, m), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), 13,98 (1H, s).

Ejemplo 203-(3-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,13 mmol, preparada en el ejemplo sintético 14) en DMF (1 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 20 μ l, 0,50 mmol, 3,8 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(3-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (41 mg, 83%).

p.f.: 234-236 °C/DMF-H₂O

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,69 (3H, s), 4,32 (2H, s), 6,75-6,78 (1H, apr.-d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 7,16-7,21 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,30-7,35 (1H, apr.-dd, J = 5,0 Hz, 7,9 Hz), 7,44-7,54 (3H, m), 8,35-8,36 (1H, m), 8,48-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz).

Ejemplo 213-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

35 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (50 mg, 0,13 mmol, preparada en el ejemplo sintético 15) en DMF (1 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 1 ml, 24,96 mmol, 192 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (44 mg, 89%).

p.f.: 300-302 °C/DMF-H₂O

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,69 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,81-6,85 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,27 (4H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,34 (1H, apr.-dd, J = 5,0 Hz, 7,9 Hz), 7,41-7,54 (3H, m), 8,33-8,36 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 5,0 Hz), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz).

Ejemplo 223-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-metoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (121 mg, 0,31 mmol, preparada en el ejemplo sintético 16) en DMF (3 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 50 μ l, 1,25 mmol, 4,0 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (111 mg, 93%).

p.f.: 276-277 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,80 (3H, s), 4,31 (2H, s), 6,78-6,85 (1H, m), 6,96-7,03 (2H, m), 7,14-7,34 (4H, m), 7,42-7,53 (3H, m), 8,33-8,35 (1H, apr.-dd, J = 1,4 Hz, 4,6 Hz), 8,49-8,52 (1H, apr.-dd, J = 1,4 Hz, 7,6 Hz).

10 **Ejemplo 23**3-(2-tienilmetil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-tienil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (30 mg, 0,08 mmol, preparada en el ejemplo sintético 17) en DMF (1,5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 30 μ l, 0,75 mmol, 9,4 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(2-tienilmetil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (22 mg, 72%).

p.f.: 282-284 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,53 (3H, s), 6,90-6,99 (2H, m), 7,25-7,55 (7H, m), 8,39-8,52 (2H, m), 14,18 (1H, s).

Ejemplo 243-(4-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

20 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (304 mg, 0,76 mmol, preparada en el ejemplo sintético 18) en DMF (7,5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 108 μ l, 2,70 mmol, 3,6 eq.), y después la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua para precipitar cristales, se dejó en reposo hasta que se enfrió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir 3-(4-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (260 mg, 86%).

25 p.f.: 254-255 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,49 (2H, s), 7,24-7,27 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 7,33-7,37 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,40-7,54 (5H, m), 7,57-7,60 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 8,14-8,17 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 8,37-8,38 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,50-8,52 (1H, dd, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 2530 3-(3-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (568 mg, 1,42 mmol, preparada en el ejemplo sintético 19) en DMF (14 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 203 μ l, 5,07 mmol, 3,6 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 24 para producir 3-(3-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (397 mg, 71%).

35 p.f.: >320 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,51 (2H, s), 7,25-7,28 (2H, m), 7,33-7,37 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,63 (4H, m), 7,79-7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,06-8,10 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,37-8,39 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz), 8,49-8,53 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), aproximadamente 14,2 (1H, a).

Ejemplo 263-(2-nitrobenzil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2-nitrofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (643 mg, 1,60 mmol, preparada en el ejemplo sintético 20) en DMF (16 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 230 μ l, 5,74 mmol, 3,6 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 24 para producir 3-(2-nitrobenzil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (541 mg, 85%).

p.f.: 318-320 °C/DMF-H₂O

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,69 (2H, s), 7,25-7,28 (2H, m), 7,34-7,38 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,43-7,55 (5H, m), 7,63-7,68 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz), 7,99-8,02 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 8,2 Hz), 8,38-8,40 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,47-8,51 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, a).

Ejemplo 273-(2,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,48 mmol, preparada en el ejemplo sintético 21) en DMF (5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 100 μ l, 2,50 mmol, 5,2 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(2,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (162 mg, 82%).

p.f.: 248-250 °C/DMF-H₂O

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,61 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,29 (2H, s), 6,64-6,66 (1H, apr.-d, J = 3,0 Hz), 6,73-6,78 (1H, apr.-dd, J = 3,0 Hz, 8,9 Hz), 6,88-6,91 (1H, apr.-d, J = 8,9 Hz), 7,24-7,54 (6H, m), 8,35-8,37 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, apr.-dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz), 13,98 (1H, s).

Ejemplo 283-(3,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,48 mmol, preparada en el ejemplo sintético 22) en DMF (5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 100 μ l, 2,50 mmol, 5,2 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(3,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (159 mg, 80%).

p.f.: 230-232 °C/DMF-H₂O

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,68 (6H, s), 4,28 (2H, s), 6,83 (2H, apr.-s), 7,03 (1H, apr.-s), 7,25-7,55 (6H, m), 8,34-8,35 (1H, m), 8,48-8,50 (1H, m), 14,08 (1H, s).

Ejemplo 293-(3,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

35 A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,48 mmol, preparada en el ejemplo sintético 23) en DMF (5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 100 μ l, 2,50 mmol, 5,2 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(3,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (179 mg, 90%).

p.f.: 258-259 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,68 (6H, s), 4,27 (2H, s), 6,31-6,35 (2H, m), 6,51-6,52 (2H, apr.-d, J = 2,0 Hz), 7,25-7,53 (6H, m), 8,34-8,36 (1H, m), 8,48-8,51 (1H, m).

Ejemplo 303-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(2,4-dimetoxifenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,24 mmol, preparada en el ejemplo sintético 24) en DMF (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 50 μ l, 1,25 mmol, 5,2 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 24 para producir 3-(2,4-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (87 mg, 87%).

p.f.: 266-267 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 3,72 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,39-6,43 (1H, apr.-dd, J = 2,3 Hz, 8,3 Hz), 6,53-6,54 (1H, apr.-d, J = 2,3 Hz), 6,95-6,98 (1H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,27 (2H, m), 7,29-7,34 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,40-7,54 (3H, m), 8,34-8,35 (1H, m), 8,48-8,51 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz).

Ejemplo 313-(4-cianobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-cianofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (265 mg, 0,69 mmol, preparada en el ejemplo sintético 25) en DMF (7 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 82 μ l, 2,05 mmol, 3,0 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(4-cianobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (190 mg, 73%).

p.f.: 316-318 °C (desc.)/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,36-4,54 (2H, m), 7,85-7,20 (10H, m), 8,30-8,55 (2H, m), aproximadamente 14,2 (1H, a).

Ejemplo 323-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-etoxicarbonilmetilfenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (128 mg, 0,29 mmol, preparada en el ejemplo sintético 26) en DMF (3 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 34 μ l, 0,87 mmol, 3,0 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (115 mg, 91%).

p.f.: 263-264 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆, temperatura de medición: 80 °C) δ : 1,16 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,56 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,35 (2H, sa), 7,13-7,53 (10H, m), 8,31-8,33 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 4,6 Hz), 8,46-8,50 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), 13,89 (1H, a).

Ejemplo 333-(4-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-fluorofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (3,2 g, 8,5 mmol, preparada en el ejemplo sintético 27) en DMF (50 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 1,2 ml, 30 mmol, 3,5 eq.), y después la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua para precipitar cristales, se dejó en reposo hasta que se enfrió, se filtró, se lavó con agua, y se secó para producir 3-(4-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (3,1 g, 98%).

p.f.: 271-274 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,34 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m), 7,25-7,55 (8H, m), 8,35-8,37 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 5,0 Hz), 8,48-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 14,10 (1H, s).

Ejemplo 343-(4-metilsulfonilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 (1) A una disolución de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metiltiofenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (201 mg, 0,5 mmol, preparada en el ejemplo sintético 28) en cloroformo (10 ml) se le añadió mCPBA (123 mg, 1,0 eq.) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se añadió mCPBA (total adicional: 285 mg, 1,5 eq.), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas, se mezcló con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó y se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (112 mg, 52%).

10 p.f.: 260-262 °C

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 3,05 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,20-7,25 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,25-7,29 (2H, m), 7,48-7,64 (5H, m), 7,88-7,93 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 8,51-8,55 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 8,57-8,59 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,6 Hz).

15 (2) A una suspensión de 4-hidroxi-3-[1-oxo-2-(4-metilsulfonilfenil)etil]-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (101 mg, 0,23 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 28 µl, 0,87 mmol, 3,8 eq.), y la mezcla se trató de la misma manera que en el ejemplo 16 para producir 3-(4-metilsulfonilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (72 mg, 72%).

p.f.: 311,5-312,5 °C/DMF-H₂O

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,16 (3H, s), 4,47 (2H, s), 7,24-7,28 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,40-7,55 (3H, m), 7,57-7,60 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 7,82-7,85 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 8,36-8,38 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,6 Hz), 8,49-8,53 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14,2 (1H, a).

Ejemplo 353-[2-(3-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

25 A una disolución de 3-[2-(3-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (216 mg, 0,52 mmol, preparada en el ejemplo 15) en DMF (5 ml) y metanol (5 ml) se le añadió carbono activado-paladio (22 mg) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno, y se filtró. Después de retirar el metanol mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(3-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (189 mg, 94%).

p.f.: 229-231 °C/DMF-H₂O

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,86-2,89 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 4,96 (2H, s), 6,35-6,38 (2H, m), 6,46 (1H, apr.-s), 6,87-6,93 (1H, apr.-t, J = 7,8 Hz), 7,27-7,55 (6H, m), 8,34-8,38 (1H, m), 8,48-8,50 (1H, m), 14,00 (1H, s).

Ejemplo 363-[2-(2-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

35 A una disolución de 3-[2-(2-nitrofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (420 mg, 1,0 mmol, preparada en el ejemplo 16) en DMF (45 ml) y metanol (20 ml) se le añadió carbono activado-paladio (45 mg) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno, y se filtró. Después de retirar el metanol mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(2-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (364 mg, 94%).

p.f.: 289-291 °C/DMF-H₂O

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,80-2,89 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,44-6,49 (1H, m), 6,56-6,59 (1H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,42-7,56 (3H, m), 8,37-8,39 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), 14,02 (1H, s).

Ejemplo 373-[2-(2-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

5 A una disolución de 3-[2-(2-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (202 mg, 0,52 mmol, preparada en el ejemplo 17) en DMSO (20 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 50% (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(2-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (94 mg, 44%).

p.f.: 302-308 °C/DMF-H₂O

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,28-3,43 (4H, m), 7,26-7,55 (9H, m), 7,79-7,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,35 (1H, a), 8,48-8,50 (1H, d, J = 7,3 Hz), aproximadamente 12,9 (1H, a), aproximadamente 13,9 (1H, a).

Ejemplo 383-[2-(3-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

15 A una disolución de 3-[2-(3-cianofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (300 mg, 0,77 mmol, preparada en el ejemplo 18) en DMSO (30 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 50% (15 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(3-carboxifenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (87 mg, 28%).

p.f.: 159-161 °C/DMF

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,09-3,15 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 7,26-7,56 (8H, m), 7,75-7,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,82 (1H, s), 8,35-8,37 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,47-8,51 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, a).

Ejemplo 393-(4-carboxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

25 A una disolución de 3-(4-cianobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (180 mg, 0,48 mmol, preparada en el ejemplo 31) en DMSO (18 ml) se le añadió ácido sulfúrico al 50% (10 ml), y la mezcla se agitó a 140 °C. Después se añadió agua (5 ml), la mezcla se calentó a reflujo, se mezcló con más agua (5 ml), y se calentó a reflujo durante 3 horas en total. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(4-carboxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (106 mg, 56%).

p.f.: >320 °C/DMF-H₂O

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,42 (2H, s), 7,25-7,54 (8H, m), 7,83-7,86 (2H, apr.-d, J = 7,9 Hz), 8,35-8,37 (1H, m), 8,49-8,52 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 7,3 Hz), aproximadamente 12,8 (1H, a), aproximadamente 14,2 (1H, a).

Ejemplo 403-(3-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

35 A una disolución de 3-(3-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (53 mg, 0,14 mmol, preparada en el ejemplo 20) en ácido acético (2 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno al 47% (1,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(3-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (39 mg, 76%).

p.f.: 276-278 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,26 (2H, s), 6,54-6,58 (1H, m), 6,72-6,77 (2H, m), 7,02-7,08 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,28 (2H, m), 7,30-7,35 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,9 Hz), 7,41-7,55 (3H, m), 8,34-8,37 (1H, apr.-dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,48-8,52 (1H, apr.-dd, 1,6 Hz, 7,9 Hz), 9,29 (1H, s).

Ejemplo 41

5 3-(4-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

A una disolución de 3-(4-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (100 mg, 0,26 mmol, preparada en el ejemplo 21) en ácido acético (1 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno al 47% (44 μl), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de añadir más bromuro de hidrógeno al 47% (144 μl), la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(4-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (92,1 mg, 96%).

p.f.: 316-317 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,23 (2H, s), 6,63-6,67 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,11-7,14 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,34 (3H, m), 7,44-7,55 (3H, m), 8,34-8,36 (1H, m), 8,47-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz), 9,22 (1H, s), 14,2 (1H, s).

15 Ejemplo 42

3-(2-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

A una disolución de 3-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (50 mg, 0,13 mmol, preparada en el ejemplo 22) en ácido acético (1 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno al 47% (0,5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de añadir más bromuro de hidrógeno al 47% (1 ml) y ácido acético (1 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, después se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(2-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (31 mg, 64%).

p.f.: 278-280 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,30 (2H, s), 6,65-6,70 (1H, apr.-t, J = 7,9 Hz), 6,79-6,82 (1H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 6,94-7,05 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, apr.-d, J = 8,1 Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,40-7,54 (3H, m), 8,34-8,36 (1H, m), 8,50-8,52 (1H, m).

Ejemplo 43

3-(4-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

A una disolución de 3-(4-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (200 mg, 0,50 mmol, preparada en el ejemplo 24) en DMF (10 ml) y metanol (10 ml) se le añadió carbono activado-paladio (20 mg), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 días, y se filtró. Después de retirar el metanol mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(4-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (120 mg, 65%).

p.f.: 210-212 °C (desc.)/DMF- H_2O

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 4,16 (2H, s), 4,89 (2H, sa), 6,44-6,47 (2H, apr.-d, J = 8,2 Hz), 6,97-7,00 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,23-7,33 (3H, m), 7,40-7,55 (3H, m), 8,32-8,35 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,46-8,50 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, a).

Ejemplo 44

3-(3-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

A una disolución de 3-(3-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (273 mg, 0,69 mmol, preparada en el ejemplo 25) en DMF (14 ml) y metanol (14 ml) se le añadió carbono activado-paladio (27 mg), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, y se filtró. Después de retirar el metanol

mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(3-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (220 mg, 87%).

p.f.: 286,5-288,5 °C (desc.)/DMF-H₂O

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,20 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,35-6,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,46-6,49 (2H, m), 6,86-6,92 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,28 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,29-7,34 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,54 (3H, m), 8,34-8,35 (1H, d, J = 3,3 Hz), 8,48-8,51 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, sa).

Ejemplo 45

3-(2-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

10 A una disolución de 3-(2-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (376 mg, 0,95 mmol, preparada en el ejemplo 26) en DMF (20 ml) y metanol (20 ml) se le añadió carbono activado-paladio (38 mg), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche, y se filtró. Después de retirar el metanol mediante destilación, la disolución resultante se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(2-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (349 mg, 100%).

p.f.: >320 °C (desc.)/DMF-H₂O

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,17 (2H, s), 5,19 (2H, sa), 6,45-6,51 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz), 6,57-6,61 (1H, dd, J = 1,0 Hz, 7,9 Hz), 6,87-6,93 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,3 Hz), 7,04-7,08 (1H, dd, J = 1,3 Hz, 7,6 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,41-7,56 (3H, m), 8,35-8,38 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 4,6 Hz), 8,49-8,53 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, sa).

Ejemplo 46

3-(4-carboximetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

25 La 3-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (110 mg, 0,25 mmol, preparada en el ejemplo 32) se disolvió en DMSO (3 ml) a 50 °C, se mezcló con ácido sulfúrico al 50% (2 ml) a 100 °C, y después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-(4-carboximetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (96 mg, 93%).

p.f.: 297-300 °C

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,49 (2H, s), 4,33 (2H, sa), 7,14-7,34 (7H, m), 7,40-7,55 (3H, m), 8,36 (1H, a), 8,47-8,51 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 12,3 (1H, a), 14,11 (1H, a).

Ejemplo 47

3-(4-acetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

35 A una disolución de 3-(4-hidroxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (192 mg, 0,52 mmol, preparada en el ejemplo 41) en DMF (2 ml) se le añadió una disolución de 1-acetilimidazol (114 mg, 1,04 mmol, 2 eq.) en DMF (2 ml) mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso. Los precipitados se retiraron mediante filtración, y la mezcla se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir 3-(4-acetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (128 mg, 60%).

p.f.: 278-282 °C

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,23 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,01-7,04 (2H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 7,26-7,54 (8H, m), 8,36-8,52 (2H, m), 14,16 (1H, s).

40 Ejemplo 48

3-[2-(4-metansulfonilaminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

5 A una disolución de 3-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (38 mg, 0,10 mmol, preparada en el ejemplo 13) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (18,5 mg, 0,16 mmol, 1,6 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-[2-(4-metansulfonilaminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (43 mg, 86%).

p.f.: 284-285 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,96 (3H, s), 3,18-3,26 (4H, m), 7,15-7,53 (10H, m), 8,34-8,51 (2H, m), 8,82 (1H, s), 13,80 (1H, s).

Ejemplo 49

10 3-(4-metansulfonilaminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

15 A una disolución de 3-(4-aminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (107 mg, 0,29 mmol, preparada en el ejemplo 43) en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (47 mg, 0,41 mmol, 1,4 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron y se purificaron mediante una cromatografía en columna de resolución rápida para producir 3-(4-metansulfonilaminobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (84 mg, 65%).

p.f.: 306-307 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,93 (3H, s), 4,31 (2H, s), 7,09-7,12 (2H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 7,26-2,31 (5H, m), 7,44-7,54 (3H, m), 8,35-8,36 (1H, m), 8,48-8,51 (1H, apr.-dd, 2,0 Hz, 7,9 Hz), 9,60 (1H, s), 14,20 (1H, s).

Ejemplo 50

20 5-fenil-3-[2-(2-ureidofenil)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

25 A una suspensión de 3-[2-(2-aminofenil)etil]-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (38 mg, 0,09 mmol, preparada en el ejemplo 36) en una mezcla disolvente de ácido acético (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió cianato de potasio (12 mg, 0,15 mmol, 1,7 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 35 °C, y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y después se secaron para producir la 5-fenil-3-[2-(2-ureidofenil)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (40 mg, 94%).

p.f.: 300-305 °C

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,91-2,98 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 5,80 (2H, s), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, apr.-dd, J = 4,6 Hz, 7,3 Hz), 7,46-7,57 (3H, m), 7,93-7,96 (1H, apr.-d, J = 8,3 Hz), 8,23 (1H, s), 8,42-8,43 (1H, m), 8,54-8,57 (1H, apr.-dd, 1,7 Hz, 7,9 Hz).

30 Ejemplo 51

3-bencil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona

35 A una suspensión de 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,07 g, 4,0 mmol; preparada según el documento JP-A-61-246183 (1986) y/o J. Med. Chem., 31, 2108 (1988)) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 352 mg, 8,8 mmol, 2,2 eq.), y la mezcla se agitó hasta que se completó la producción de hidrógeno. A continuación, después de añadir cloruro de fenilacetilo (0,63 ml, 4,8 mmol, 1,2 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se mezcló con agua, se acidificó con ácido clorhídrico, y después se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua. El precipitado resultante se suspendió en DMF (8 ml) sin purificación, se trató con hidrazina monohidrato (al 80%, 513 μl , 12,8 mmol, 3,2 eq.), y la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-bencil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona (826 mg, 54%).

p.f.: >320 °C/DMF- H_2O

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 3,83 (3H, s), 4,35 (2H, s), 7,01-7,07 (2H, apr.-d, J = 9,1 Hz), 7,13-7,18 (2H, apr.-d, J = 8,9 Hz), 7,19-7,35 (6H, m), 8,35 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 4,8 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 7,7 Hz), 14,07 (1H, a).

Ejemplo 523-bencil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una disolución de 3-bencil-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (200 mg, 0,52 mmol, preparada en el ejemplo 51) en ácido acético (2 ml) se le añadió bromuro de hidrógeno al 47% (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-bencil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (165 mg, 86%).

p.f.: >320 °C

10 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,35 (2H, s), 6,84-6,87 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 6,99-7,02 (2H, apr.-d, J = 8,6 Hz), 7,15-7,35 (6H, m), 8,35-8,37 (1H, m), 8,47 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 7,7 Hz), 9,57 (1H, sa), 14,08 (1H, a).

Ejemplo 533-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

15 A una suspensión de 1-(3-cianofenil)-4-hidroxi-3-(1-oxo-2-feniletíl)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (314 mg, 0,82 mmol, preparada en el ejemplo sintético 29) en DMF (4 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 132 µl, 4,12 mmol, 4,0 eq.), y después la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 3-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (287 mg, 92%).

p.f.: 285-287 °C (desc.)/DMF-H₂O

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,36 (2H, s), 7,15-7,38 (6H, m), 7,71 (1H, dt, J = 8,2 Hz, 1,8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,91-7,95 (2H, m), 8,36 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,8 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,7 Hz).

Ejemplo 543-bencil-5-(3-carboxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

25 A una disolución de 3-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (120 mg, 0,32 mmol, preparada en el ejemplo 53) en DMSO (15 ml), se le añadió ácido sulfúrico al 50% (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-bencil-5-(3-carboxifenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (73 mg, 58%).

p.f.: 300-305 °C

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,32-4,39 (2H, m), 7,20-7,35 (6H, m), 7,55 (1H, dt, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,80 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,02 (1H, dt, J = 7,7 Hz, 1,5 Hz), 8,35 (1H, a), 8,51 (1H, d, J = 6,3 Hz), 13,05 (1H, a), 14,15 (1H, a).

Ejemplo 555-fenil-3-(3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

35 A una suspensión de 4-hidroxi-3-(1-oxo-4-fenibutíl)-1-fenil-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (384 mg, 1,0 mmol, preparada en el ejemplo sintético 30) en DMF (4 ml), se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 160 µl, 4,0 mmol, 4,0 eq.), y la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 5-fenil-3-(3-fenilpropil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (354 mg, 93%).

p.f.: 202-203,5 °C/DMF-H₂O

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,04 (2H, apr.-quin., J = 7,6 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,12-7,30 (7H, m), 7,31 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 7,6 Hz), 7,40-7,54 (3H, m), 8,34 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz), aproximadamente 14 (1H, a).

Ejemplo 563-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

5 A una suspensión de 4-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,13 g, 4 mmol, obtenida en el ejemplo sintético 4 (3)) en DMF (16 ml), se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 384 mg, 9,6 mmol, 2,4 eq.), y la mezcla se agitó hasta que se completó la producción de hidrógeno. A continuación, después de añadir cloruro de fenilacetilo (742 mg, 4,8 mmol, 1,2 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua. Después de acidificar con ácido clorhídrico se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se suspendieron en DMF (16 ml) sin más purificación. A la suspensión se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 448 μ l, 11,2 mmol, 2,8 eq.), y la mezcla resultante se agitó de 100 °C a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se secaron para producir 3-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (714 mg, 45%).

p.f.: 276-279 °C/DMF-H₂O

RMN de ¹H (DMSO-d₆, temperatura de medición: 80 °C) δ : 4,37 (2H, s), 7,16-7,34 (6H, m), 7,73-7,83 (2H, m), 8,19-8,36 (3H, m), 8,45-8,52 (1H, m), 13,95 (1H, m).

Ejemplo 575-(3-aminofenil)-3-bencil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

20 A una disolución de 3-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (98 mg, 0,25 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (7 ml) se le añadió cloruro de estaño·2H₂O (500 mg, peso en 5 veces), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se mezcló con agua, después se trató con carbonato de sodio para llevarla a pH 8-9, y se extrajo con cloroformo 8 veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para producir 5-(3-aminofenil)-3-bencil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (63 mg, 70%).

p.f.: 277-279 °C

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,34 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,32-6,37 (2H, m), 6,59-6,61 (1H, m), 7,08-7,34 (7H, m), 8,36-8,38 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz), 8,44-8,48 (1H, apr.-dd, 2,0 Hz, 7,9 Hz), 14,09 (1H, sa).

Ejemplo 583-bencil-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona

30 A una suspensión de 1-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (512 mg, 2,0 mmol, obtenida en el ejemplo sintético 31 (3)) en DMF (8 ml) se le añadió hidruro de sodio (aproximadamente al 60%, 192 mg, 4,8 mmol, 2,4 eq.), y la mezcla se agitó hasta que se completó la producción de hidrógeno. A continuación, después de añadir cloruro de fenilacetilo (371 mg, 2,4 mmol, 1,2 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se trató con agua. La capa de DMF resultante se lavó con hexano, se acidificó con ácido clorhídrico, y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y después se suspendieron en DMF (8 ml). A la suspensión se le añadió hidrazina monohidrato (al 80%, 224 μ l, 5,6 mmol, 2,8 eq.), y la mezcla se agitó de 100 °C a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua, después se disolvieron en DMF, y se trataron con metanol y agua. La mezcla se filtró para producir unos precipitados que se lavaron con agua y se secaron para producir 3-bencil-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona (330 mg, 45%).

p.f.: 298-299 °C/DMF-MeOH-H₂O

40 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ : 4,35 (2H, s), 7,13-7,36 (9H, m), 7,50-7,59 (1H, m), 8,35-8,38 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 4,9 Hz), 8,48-8,51 (1H, apr.-dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 14,14 (1H, sa).

Ejemplos de formulación**Ejemplo de formulación 1**

A continuación se indica la fórmula para un comprimido (cantidad total por comprimido: 150 mg).

Compuesto de la presente invención	30 mg
Celulosa cristalina	90 mg
Almidón de maíz	28 mg
Estearato de magnesio	2 mg

- 5 Los ingredientes se formularon en comprimidos mediante procedimientos conocidos según las reglas farmacéuticas generales prescritas en JPXIV.

Ejemplo de formulación 2

A continuación se indica la fórmula para una cápsula (cantidad total por cápsula: 180 mg).

Compuesto de la presente invención	50 mg
Lactosa	100 mg
Almidón de maíz	28 mg
Estearato de magnesio	2 mg

- 10 Los ingredientes se formularon en cápsulas mediante procedimientos conocidos según las reglas farmacéuticas generales prescritas en JPXIV.

Ejemplo de formulación 3

- 15 El compuesto de la presente invención (10 mg) se disolvió en 3 ml de disolución salina fisiológica. La disolución se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio acuoso 0,1 N, al cual se le añade disolución salina fisiológica para llevar el volumen total a 5 ml. La disolución resultante se dispensó a cada ampolla, y después se sometió a una esterilización térmica para obtener inyecciones.

Ejemplo de formulación 4

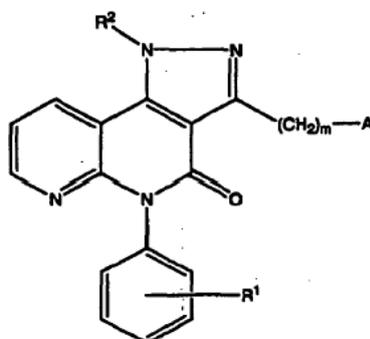
- 20 A una mezcla del compuesto de la presente invención (1 g), lecitina de yema de huevo (1,2 g), α -tocoferol (20 mg) y ácido ascórbico (33 mg) se le añadió agua purificada para llevar el volumen total a 100 ml. El producto resultante se utilizó como preparación farmacéutica para aerosoles.

Aplicabilidad industrial

- 25 La presente invención se refiere a inhibidores de la PDE IV. Los compuestos de la presente invención poseen potentes propiedades inhibitoras frente a la PDE IV. Los compuestos inhiben la PDE IV presente predominantemente en células del músculo liso bronquial y células inflamatorias, conduciendo con ello a un aumento de los niveles de AMPc en dichas células, con el resultado de que puede esperarse lograr la relajación del músculo liso bronquial y la supresión de la activación de células inflamatorias. Se observa que los compuestos muestran una gran diferencia entre su nivel de dosis farmacológicamente eficaz y su nivel de dosis inhibitora para enzimas metabolizantes de fármacos, comparado con los inhibidores de PDE IV de la técnica anterior. La presente invención permite la producción de fármacos antiasmáticos, profilácticos y/o terapéuticos más seguros para la COPD y otros,
- 30 que poseen excelentes propiedades farmacológicas.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (1):



(1)

en la que:

5 A es fenilo, piridilo, 1-oxipiridilo, o tienilo, que puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilcarbonilo, que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, amino, carboxilo, alcocarbonilo, que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, carboxi(alquileo C₁₋₄), alcocarbonil[que contiene de 2 a 5 átomos de carbono](alquileo C₁₋₄), (alquil C₁₋₄)sulfonilo, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, y ureido;

10 R¹ es un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, amino, carboxilo, y alcocarbonilo, que contiene de 2 a 5 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄; y

m es un número entero de 1 a 3;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que A es piridilo o 1-oxipiridilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

4.- Un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, que se selecciona de:

20 3-bencil-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-fenil-3-[2-(1-oxipiridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 5-(3-nitrofenil)-3-[2-(piridin-4-il)etil]-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-fluorobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]-naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-carboximetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-metoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(2-nitrobencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 25 3-(2,5-dimetoxibencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-(4-etoxicarbonilmetilbencil)-5-fenil-1H-pirazolo [4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-cianofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona,
 3-bencil-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona, y
 3-bencil-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c][1,8]naftiridin-4(5H)-ona.

30 5.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 6.- Un inhibidor de la fosfodiesterasa IV, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 5 7.- Un fármaco para la profilaxis y/o el tratamiento de al menos un miembro seleccionado de enfermedades o trastornos anómalos directa o indirectamente relacionados con la fosfodiesterasa IV, comprendiendo dicho fármaco una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 8.- Un fármaco que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable, siendo dicho fármaco para prevenir y/o tratar al menos una enfermedad respiratoria seleccionada de:
- 10 asma bronquial, incluyendo asma bronquial crónico y asma atópico; bronquitis aguda; bronquitis crónica; bronquitis asmática; enfermedades neumónicas; enfisema pulmonar; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS).
- 9.- Un antiasmático que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable.