

(11) Número de Publicação: **PT 1620429 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 405/12 (2007.10) **C07D 405/14** (2007.10)
C07D 307/91 (2007.10) **C07D 401/12** (2007.10)
C07D 409/12 (2007.10) **A61K 31/4427**
(2007.10)
A61P 29/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.02.11**

(30) Prioridade(s): **2003.04.11 IN MU03632003**
2003.11.13 US 519967 P

(43) Data de publicação do pedido: **2006.02.01**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.02**
082/2009

(73) Titular(es):

GLENMARK PHARMACEUTICALS S.A.
CHEMIN DE LA COMBETA, 5 2300 LA CHAUX-
DE-FONDS **CH**

(72) Inventor(es):

BALASUBRAMANIAN GOPALAN **IN**
LAXMIKANT ATMARAM GHARAT **IN**
AFTAB DAWOODBHAI LAKDAWALA **IN**
USHA KARAUNAKARAN **IN**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

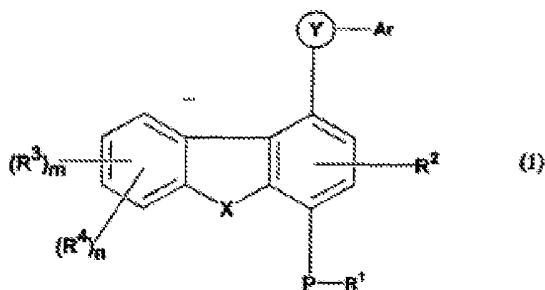
(54) Epígrafe: **NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE
PERTURBAÇÕES INFLAMATÓRIAS E ALÉRGICAS: PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM**

(57) Resumo:

RESUMO

"NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES INFLAMATÓRIAS E ALÉRGICAS: PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos, seus análogos, seus tautômeros, seus regioisômeros, seus estereoisômeros, seus enantiômeros, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos apropriados, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a novos inibidores da Fosfodiesterase do tipo 4 (PDE4) de fórmula (1), seus análogos, seus tautômeros, seus enantiômeros, seus diastereômeros, seus regioisômeros, seus estereoisômeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos apropriados, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e as composições farmacêuticas que os contêm. Os grupos X, Ar, Y, P e R₁-R₄ são definidos na reivindicação 1.



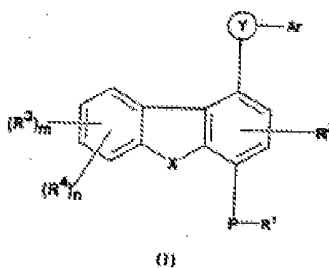
DESCRIÇÃO

"NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES INFLAMATÓRIAS E ALÉRGICAS: PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Área da Invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos heterocíclicos, seus análogos, seus tautômeros, seus regioisômeros, seus estereoisômeros, seus enantiômeros, seus diastereômeros, seus polimorfos, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus N-óxidos apropriados, seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a novos inibidores da Fosfodiesterase do tipo 4 (PDE4) de fórmula **(1)**, seus análogos, seus tautômeros, seus enantiômeros, seus diastereômeros, seus regioisômeros, seus estereoisômeros, seus polimorfos, seus sais farmacêuticamente aceitáveis, seus N-óxidos apropriados, seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis e as composições farmacêuticas que os contêm.

Assim, a invenção refere-se a compostos de fórmula **(1)** :



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcínilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos para formar um anel de 3 - 7 membros cíclico saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é $-NR^5R^6$; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcínilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo

substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, halogéneo, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído e anel heteroarilo substituído ou não substituído;

Preferivelmente Ar é fenilo opcionalmente substituído, benzilo opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, piridilo opcionalmente substituído seleccionado de entre 4-piridilo, 3-piridilo e 2-piridilo, ou piridil-N-óxido opcionalmente substituído seleccionado de entre 4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido e 2-piridil-N-óxido, em que substituintes (um ou mais) opcionais podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alcoxycarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarboniloxi substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído ou alquilamino mono- ou di-substituído ou não substituído

X é seleccionado do grupo que consiste em O, $S(O)_q$ e NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ e $-NR^7C(O)$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-OR^a$, arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido do grupo que consiste em O e S;

em que m representa 0 - 3;

em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

com a condição de R^4 não ser NH_2

em que R^a é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ e $-SR^a$;

e seus análogos, seus tautómeros, seus regioisómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos acima referidos novos compostos heterocíclicos de fórmula 1 como definidos acima.

Os compostos de fórmula geral **(1)**, mais particularmente, regulam negativamente ou inibem a produção de TNF- α , pois são inibidores da PDE4 e, em consequência, são úteis no tratamento de uma variedade de doenças alérgicas e inflamatórias, incluindo asma, bronquite crónica, dermatite atópica, urticária, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, granuloma eosinofílico, psoríase, artrite reumatóide, choque séptico, colite ulcerativa, doença de Crohn, lesão de reperfusão do miocárdio e lesão de reperfusão do cérebro, glomerulonefrite crónica, choque endotóxico e síndrome da dificuldade respiratória do adulto. Os compostos da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD).

Contexto da Invenção

A inflamação das vias aéreas caracteriza algumas doenças pulmonares graves, incluindo asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD). Eventos que conduzem a obstrução das vias aéreas incluem edema de paredes das vias aéreas, infiltração de células inflamatórias no pulmão, produção de vários mediadores inflamatórios e produção de muco aumentada. As vias aéreas de pacientes asmáticos são infiltradas por leucócitos inflamatórios, dos quais o eosinófilo é o componente mais predominante. A magnitude das reacções asmáticas está correlacionada com o número de eosinófilos presentes nos pulmões.

A acumulação de eosinófilos dá-se dramaticamente nos pulmões de pacientes asmáticos, apesar de haver muito poucos nos pulmões de um indivíduo normal. São capazes de submeter a lise e activar células e destruir tecidos. Quando activados, sintetizam e libertam citocinas inflamatórias, tais como IL-1, IL-3, TNF- α , e mediadores inflamatórios, tais como PAF, LTD4 e espécies de oxigénio relacionadas que podem originar edema e broncoconstrição. Também era conhecido que o factor de necrose tumoral (TNF- α) está envolvido na patogénese de algumas doenças autoimunes e inflamatórias. Em consequência, a manipulação das vias de sinalização ou biossíntese de citocinas associadas a estas proteínas pode proporcionar benefício terapêutico naqueles estados de doença. Foi bem demonstrado que a produção de TNF- α em células pró-inflamatórias é atenuada por um aumento da adenosina 3',5'-monofosfato cíclica (cAMP) intracelular. Este segundo mensageiro é regulado pela família de enzimas fosfodiesterases (PDE). As enzimas fosfodiesterase desempenham um papel integrante nos mecanismos de sinalização celular por hidrólise de cAMP e cGMP nas suas formas 5' inactivas. Assim, a inibição de enzimas PDE origina um aumento dos níveis de cAMP e/ou cGMP e altera as respostas intracelulares a sinais extracelulares ao afectar os processos mediados por nucleótidos cíclicos. Uma vez que se crê que os eosinófilos são um alvo pró-inflamatório crítico para asma, a identificação da expressão da família de genes PDE 4 em eosinófilos conduziu a PDE 4 como alvo terapêutico potencial para asma [Rogers, D. F., Giembycz, M.A., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 160-164 (1998); Barnes, P.J., *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 415-423 (1998), aqui incorporados por referência na sua totalidade].

As nucleótido cíclico-fosfodiesterases (PDEs) de mamífero são classificadas em dez famílias com base nas suas sequências de aminoácidos e/ou sequência de DNA, especificidade para o substrato e sensibilidade a agentes farmacológicos [Soderling, S.H., Bayuga, S.J., e Beavo, J.A., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 96, 7071-7076 (1999); Fujishige, K., Kotera, J., Michibata, H., Yuasa, K., Takebayashi, Si, Okamura, K. e Omori, K., *J. Biol. Chem.*, 274, 18438-18445 (1999), aqui incorporados por referência na sua totalidade]. Muitos tipos de células expressam mais do que uma PDE, e a distribuição de isoenzimas entre as células varia acentuadamente. Em consequência, o desenvolvimento de inibidores de PDE altamente selectivos para isoenzimas proporciona uma oportunidade única para a manipulação selectiva de vários processos patofisiológicos.

A fosfodiesterase do tipo 4 (PDE4) é uma enzima que regula actividades em células que conduzem a inflamação nos pulmões. A PDE4, uma enzima específica para o cAMP e independente de Ca^{2+} , é uma isoenzima-chave na hidrólise de cAMP em mastócitos, basófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos. A associação entre o aumento de cAMP em células inflamatórias com relaxamento do músculo liso das vias aéreas e a inibição da libertação do mediador conduziu a um interesse geral na concepção de inibidores da PDE4 [Trophy, T.J., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157, 351-370 (1998), aqui incorporado por referência na sua totalidade]. A produção excessiva ou desregulada de $\text{TNF-}\alpha$ foi implicada na mediação ou exacerbação de alguns estados fisiológicos indesejáveis, como doenças incluindo osteoartrite, e outros estados artríticos; choque séptico, choque endotóxico, síndrome da dificuldade respiratória e doenças de reabsorção óssea, pois o $\text{TNF-}\alpha$ também participa no

aparecimento e progressão de doenças autoimunes, inibidores da PDE4 podem ser úteis como agentes terapêuticos para artrite reumatóide, esclerose múltipla e doença de Crohn [*Nature Medicine*, 1, 211-214 (1995), e *ibid*, 244-248, aqui incorporados por referência na sua totalidade].

O forte interesse em fármacos capazes de inibir selectivamente a PDE 4 deve-se a vários factores. A distribuição em tecidos da PDE-4 sugere que patologias relacionadas com os sistemas nervoso central e imunológico podem ser tratadas com inibidores selectivos da PDE-4. Adicionalmente, o aumento da concentração de cAMP intracelular, a consequência bioquímica óbvia da inibição da PDE-4, foi bem caracterizado em células imunocompetentes, onde actua como sinal de desactivação.

Recentemente, a família PDE4 cresceu para incluir quatro subtipos - PDE4A até PDE4D, cada um codificado por um gene distinto (*British Journal of Pharmacology*; 1999; volume 128; páginas 1393-1398), aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Foi demonstrado que o aumento dos níveis de cAMP nestas células origina supressão da activação celular, que por sua vez inibe a produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α . Uma vez que se crê que eosinófilos são um alvo pró-inflamatório crítico para asma, a identificação da expressão da família de genes PDE-4 em eosinófilos conduziu à PDE-4 como alvo terapêutico potencial para asma.

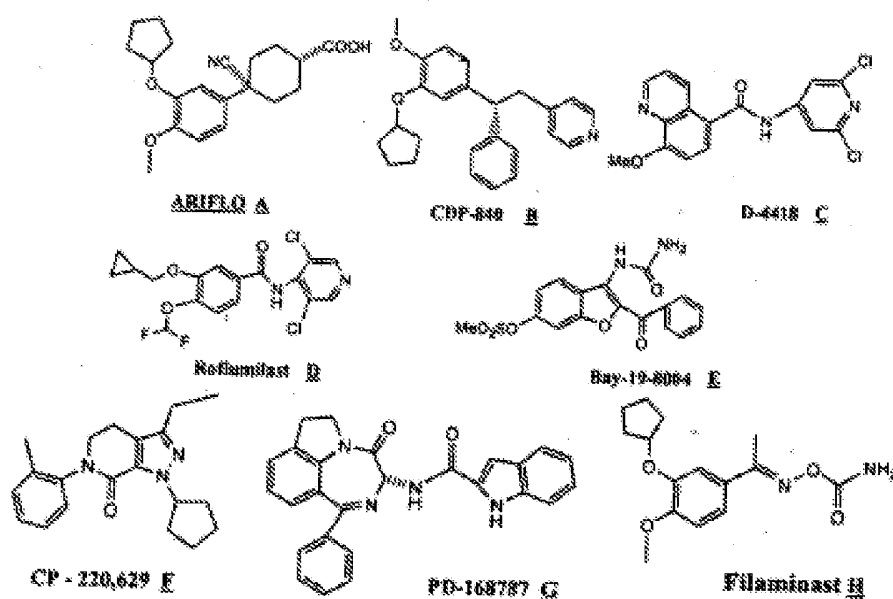
Infelizmente, a utilidade de vários inibidores da PDE-4 é limitada devido ao seu perfil indesejável de efeitos

secundários, que incluem náusea e emese (devido à acção na PDE-4 no sistema nervoso central) e secreção de ácido gástrico devido à acção na PDE-4 em células parietais do intestino. Barnette, M.S., Grous, M., Cieslinsky, L.B., Burman, M., Christensen, S.B., Trophy, T J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273, 1396-1402 (1995), aqui incorporado por referência na sua totalidade. Um dos mais antigos inibidores da PDE-4, Rolipram™, foi retirado do desenvolvimento clínico devido ao seu perfil inaceitável e grave de efeitos secundários. Zeller E. et al., *Pharmacopsychiatr.*, 17, 188-190 (1984), aqui incorporado por referência na sua totalidade. Recentemente tornou-se clara a causa dos efeitos secundários graves de várias moléculas inibidoras da PDE-4 em ensaios clínicos humanos.

Há dois sítios de ligação na PDE-4 de mamífero aos quais se podem ligar moléculas inibidoras. A PDE-4 também existe em duas formas distintas que representam conformações diferentes. São designadas Sítio de ligação de Rolipram de afinidade elevada PDE-4H e Sítio de ligação de Rolipram de afinidade baixa PDE-4L [Jacobitz, S., McLaughlin, M.M., Livi, G.P., Burman, M., Trophy, T.J., *Mol. Pharmacol.*, 50, 891-899 (1996), aqui incorporado por referência na sua totalidade]. Foi mostrado que certos efeitos secundários (vómitos e secreção de ácido gástrico) estão associados à inibição de PDE-4H, ao passo que algumas acções benéficas estão associadas à inibição de PDE-4L. Também foi descoberto que a PDE-4 recombinante humana existe em 4 isoformas A, B, C e D [Muller, T., Engels, P., Fozard, J.R., *Trends Pharmacol. Sci.*, 17, 294-298 (1996), aqui incorporado por referência na sua totalidade]. Em conformidade, verifica-se que compostos que exibem mais selectividade para a isoenzima PDE-4D relativamente a A, B

ou C têm menos efeitos secundários do que o Rolipram [Hughes. B et al., *Br. J. Pharmacol.* 1996, 118, 1183-1191, aqui incorporado por referência na sua totalidade]. Em consequência, inibidores selectivos de isoenzimas PDE-4 terão efeitos terapêuticos em doenças inflamatórias como asma e outras doenças respiratórias.

Apesar de vários grupos de investigação em todo o mundo estarem a trabalhar para descobrir inibidores altamente selectivos da isoenzima PDE-4, o êxito tem sido limitado até à data. Vários compostos exibiram inibição da PDE-4.



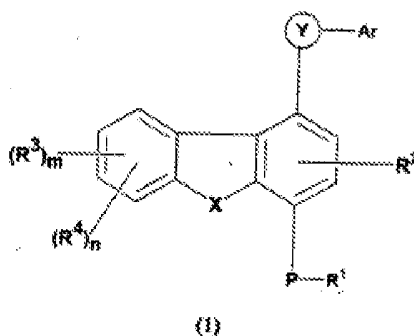
O composto "Ariflo" da SmithKline Beecham que tem a fórmula A, Roflumilast da Byg Gulden que tem a fórmula D e Bay-19-8004 da Bayer que tem a fórmula E atingiram uma fase avançada de ensaios clínicos humanos. Outros compostos que exibiram actividade inibidora da PDE-4 potente incluem CDP-840 da Celltech de fórmula B, D-4418 da Schering Plough de fórmula C, 5CP-220,629 da Pfizer que tem a fórmula F, PD-168787 da Parke Davis que tem a fórmula G e Filaminast da Wyeth que tem a fórmula H. No entanto e recentemente,

devido a problemas de eficácia e efeitos secundários, ensaios clínicos com Ariflo, CDP-840 e Bay-19-8004 como tratamento de asma foram suspensos. Outros compostos de fórmulas C e F estão presentemente a ser submetidos a ensaios clínicos de fase 1.

No decurso da nossa investigação, com a finalidade de desenvolver novos compostos antiasmáticos com potencial actividade inibidora da PDE4, registámos na Índia uma candidatura de patente WTO com o N° 922/MUM/2002, datada de 23 de Outubro de 2002, e candidatura PCT N° PCT/IB03/04442, datada de 8 de Outubro de 2003, aqui incorporadas por referência na sua totalidade, relativas a uma nova série de compostos tricíclicos úteis para o tratamento de perturbações inflamatórias e alérgicas.

RESUMO DA INVENÇÃO

Em conformidade, a presente invenção proporciona novos compostos heterocíclicos de fórmula geral:



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo

substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é $-NR^5R^6$; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, halogéneo, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode

opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído e anel heteroarilo substituído ou não substituído;

Preferivelmente Ar é fenilo opcionalmente substituído, benzilo opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, piridilo opcionalmente substituído seleccionado de entre 4-piridilo, 3-piridilo e 2-piridilo, ou piridil-N-óxido opcionalmente substituído seleccionado de entre 4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido e 2-piridil-N-óxido, em que substituintes (um ou mais) opcionais podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alcoxycarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarboniloxi substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído ou alquilamino mono- ou di-substituído ou não substituído

X é seleccionado do grupo que consiste em O, S(O)_q e NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-\text{C(O)}\text{NR}^7$, $-\text{NR}^7\text{S(O)}_q$, $-\text{S(O)}_q\text{NR}^7$ e $-\text{NR}^7\text{C(O)}$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-\text{OR}^a$,

arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido de entre O e S;

em que m representa 0 - 3;

em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

com a condição de R⁴ não ser NH₂

em que R^a é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, -C(O)-R^a, -C(O)O-R^a, -C(O)NR^aR^a, -S(O)_q-R^a, -S(O)_q-NR^aR^a, -NR^aR^a, -OR^a ou -SR^a;

e seus análogos, seus tautómeros, seus regioisómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação dos acima referidos novos compostos heterocíclicos de fórmula **(1)** como definidos acima. Os compostos de fórmula geral **(1)**, mais particularmente, regulam negativamente ou inibem a produção de TNF- α , pois

são inibidores da PDE4 e, em consequência, são úteis no tratamento de uma variedade de doenças alérgicas e inflamatórias, incluindo asma, bronquite crónica, dermatite atópica, urticária, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, granuloma eosinofílico, psoríase, artrite reumatóide, choque séptico, diabetes, colite ulcerativa, doença de Crohn, lesão de reperfusão do miocárdio e cérebro, glomerulonefrite crónica, choque endotóxico e síndrome da dificuldade respiratória do adulto. Os compostos da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD).

São suplementarmente preferidos quando os substituintes no "alquilo substituído", "alcoxi substituído", "alcenilo substituído", "alcinilo substituído", "cicloalquilo substituído", "cicloalquilalquilo substituído", "cicloalcenilo substituído", "arilalquilo substituído", "arilo substituído", "anel heterocíclico substituído", "anel heteroarilo substituído", "heteroarilalquilo substituído", "anel heterociclilalquilo substituído", "amino substituído", "alcoxycarbonilo substituído", "anel cíclico substituído", "alquilcarbonilo substituído", "alquilcarboniloxi substituído" e podem ser iguais ou diferentes, em que um ou mais são seleccionados dos grupos tais como hidrogénio, hidroxil, halogénio, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, amino

substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, "anel heterocicliclilalquilo substituído", heteroarilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, guanidina substituído ou não substituído, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y-$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y-$, $\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y-$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, $-\text{ONO}_2$, em que R^x , R^y e R^z , em cada um dos grupos acima, pode ser um átomo de hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, "anel heterocicliclilalquilo substituído", heteroarilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído.

É suplementarmente preferido quando R^1 é alquilo não substituído.

É suplementarmente preferido quando R^1 é metilo.

É suplementarmente preferido quando R^1 é alquilo substituído.

É suplementarmente preferido quando R^1 é $-\text{CHF}_2$.

É suplementarmente preferido quando P é O.

É suplementarmente preferido quando X é O, N-CH₃, S.

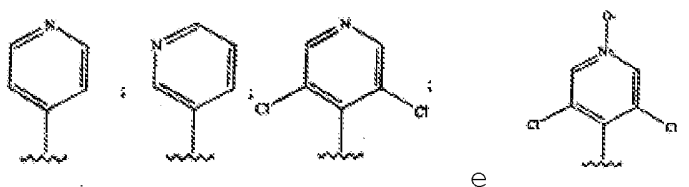
É suplementarmente preferido quando Y é -C(O)NH.

É suplementarmente preferido quando Ar é seleccionado do grupo que consiste em 4-piridilo substituído ou não substituído; 4-piridil-N-óxido substituído ou não substituído; 3-piridilo substituído ou não substituído.

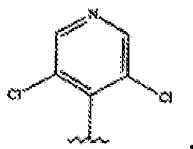
É suplementarmente preferido quando o referido substituinte de Ar é halogéneo.

É suplementarmente preferido quando o referido substituinte de Ar é cloro.

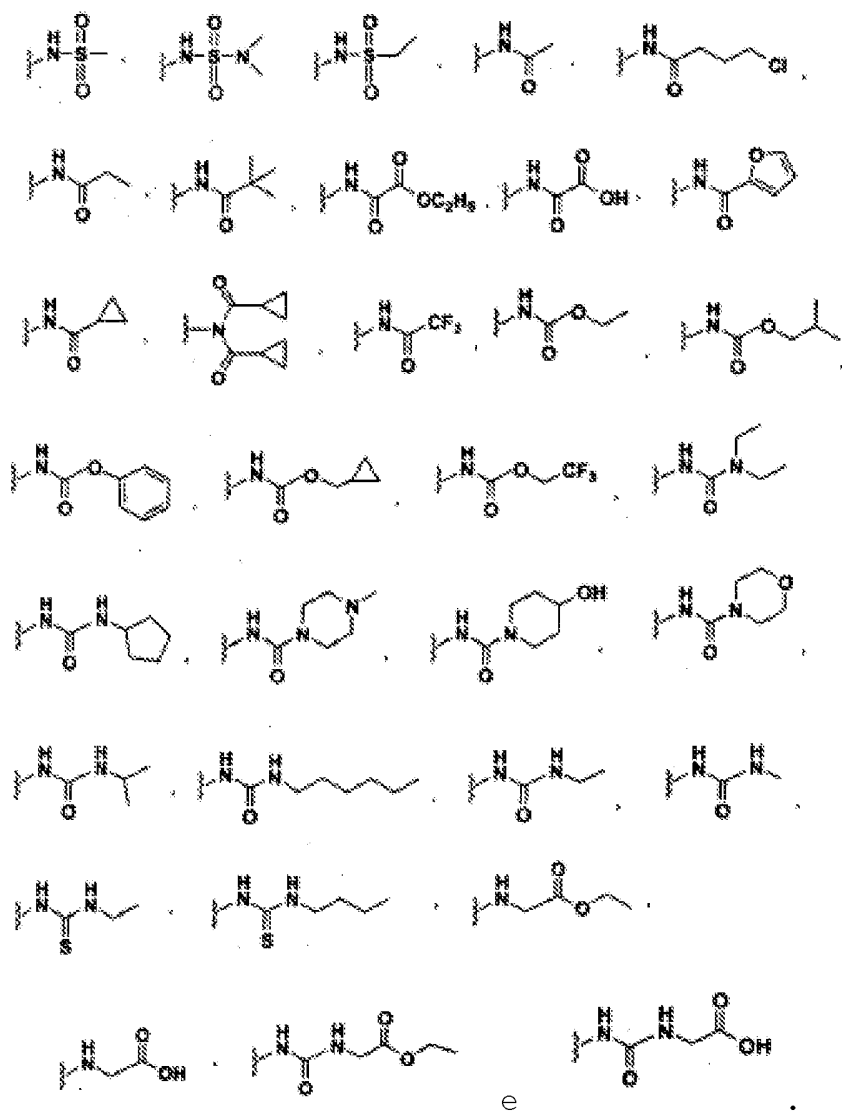
É suplementarmente preferido quando Ar é seleccionado do grupo que consiste em:



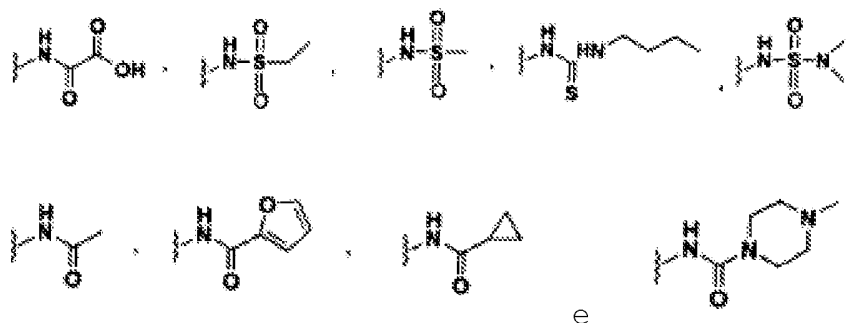
É suplementarmente preferido quando Ar é:



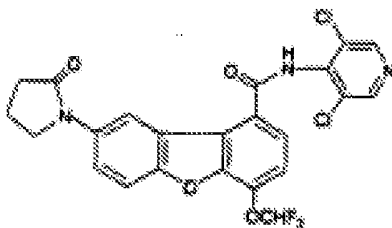
É suplementarmente preferido quando m=0, n=1 e R⁴ é seleccionado do grupo que consiste em:



É suplementarmente preferido quando $m=0$, $n=1$ e em que R^4 é seleccionado do grupo que consiste em:



A presente invenção exclui especificamente o composto seguinte:



DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

O termo "alquilo" refere-se a um radical de cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, que não contém nenhuma insaturação, com um até oito átomos de carbono e que está ligado ao restante da molécula por uma ligação simples, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) e afins.

O termo "alcenilo" refere-se a um grupo hidrocarbonado alifático que contém uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ter uma cadeia linear ou ramificada ou ramificada com cerca de 2 até cerca de 10 átomos de carbono, por exemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo e afins.

O termo "alcinilo" refere-se a radicais hidrocarbilo de cadeia linear ou ramificada com pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e tendo na gama de cerca de 2 até 12 átomos de carbono (sendo presentemente preferidos radicais tendo na gama de cerca de 2 até 10 átomos de carbono), por exemplo, etinilo, propinilo, butinilo e afins.

O termo "alcoxi" designa grupo alquilo como definido acima ligado por uma ligação de oxigénio ao restante da molécula.

Exemplos representativos desses grupos são $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$ e afins.

O termo "alquilcarbonilo" designa grupo alquilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação carbonilo. Exemplos representativos desses grupos são $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ e afins.

O termo "alcoxicarbonilo" designa grupo alcoxí como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação carbonilo. Exemplos representativos desses grupos são $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$ e afins.

O termo "alquilcarboniloxi" designa grupo alquilcarbonilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação de oxigênio. Exemplos representativos desses grupos são $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ e afins.

O termo "alquilamino" designa grupo alquilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação amino. Exemplos representativos desses grupos são $-\text{NH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ e afins.

O termo "cicloalquilo" designa um sistema de anéis mono- ou multicíclico não aromático de cerca de 3 até 12 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, e exemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluem os grupos per-hidronaftilo, adamantilo e norbornilo, grupos cíclicos em ponte ou grupos espirobicíclicos, por exemplo, espiro(4,4)non-2-ilo.

O termo "cicloalquilalquilo" refere-se a radicais que contêm anéis cíclicos que contêm na gama de cerca de 3 até

8 átomos de carbono ligados directamente a um grupo alquilo, que então estão ligados à estrutura principal em qualquer carbono do grupo alquilo que origine a criação de uma estrutura estável, como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentiletilo e afins.

O termo "cicloalcenilo" refere-se a radicais que contêm anéis cíclicos que contêm na gama de cerca de 3 até 8 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono, como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo e afins.

O termo "arilo" refere-se a radicais aromáticos tendo na gama de 6 até 14 átomos de carbono, como fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, bifenilo e afins.

O termo "arilalquilo" refere-se a um grupo arilo como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo como definido acima, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ e afins.

O termo "anel heterocíclico" refere-se a um radical em anel estável com 3 até 15 membros que consiste em átomos de carbono e desde um até cinco heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em azoto, fósforo, oxigénio e enxofre. Para as finalidades desta invenção, o radical em anel heterocíclico pode ser um sistema em anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico que pode incluir sistemas em anel fundidos, em ponte ou espiro, e os átomos de azoto, fósforo, carbono, oxigénio ou enxofre do radical em anel heterocíclico podem estar opcionalmente oxidados em vários estados de oxidação. Adicionalmente, o átomo de azoto pode estar opcionalmente quaternizado; e o radical em anel pode ser parcial ou totalmente saturado (isto é, heteroaromático

ou heteroarilaromático). Exemplos desses radicais em anel heterocíclico incluem, mas não se limitam a estes, azetidinilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofurnilo, carbazolilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizinilo, naftiridinilo, per-hidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piridilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazóilo, imidazolilo, tetra-hidroisouinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octa-hidroindolilo, octa-hidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, deca-hidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil-sulfóxido, tiamorfolinil-sulfona, dioxafosfolano, oxadiazolilo, cromo, isocromo e afins.

O termo "heteroarilo" refere-se a radical em anel heterocíclico como definido acima. O radical em anel heteroarilo pode estar ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que origine a criação de uma estrutura estável.

O radical em anel heterocíclico pode estar ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que origine a criação de uma estrutura estável.

O termo "heteroarilalquilo" refere-se a radical em anel heteroarilo como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo. O radical heteroarilalquilo pode estar ligado à estrutura principal em qualquer átomo de carbono do grupo alquilo que origine a criação de uma estrutura estável.

O termo "heterociclilo" refere-se a um radical em anel heterocíclico como definido acima. O radical em anel heterociclilo pode estar ligado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que origine a criação de uma estrutura estável.

O termo "heterociclilalquilo" refere-se a um radical em anel heterocíclico como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo. O radical heterociclilalquilo pode estar ligado à estrutura principal em qualquer átomo de carbono do grupo alquilo que origine a criação de uma estrutura estável.

O termo "anel cíclico" refere-se a um anel cíclico que contém 3 - 10 átomos de carbono.

O termo "grupo protector" refere-se a carbobenziloxi (CBZ) ou Tert-butiloxicarbonilo (BOC) e afins.

O termo "halogéneo" refere-se a radicais de flúor, cloro, bromo e iodo.

Sais farmacologicamente aceitáveis que fazem parte desta invenção incluem sais derivados de bases inorgânicas, como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; sais de bases orgânicas, tais como N,N'-diacetiletilenodiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, metformina, benzilamina, triálquilamina, tiamina e afins; bases quirais, como alquilfenilamina, glicinol, fenilglicinol e afins, sais de aminoácidos naturais, tais como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, ornitina, lisina, arginina, serina e afins; sais de amónio quaternário dos compostos da invenção com haletos de alquilo, sulfatos de alquilo, como MeI, (Me)₂SO₄ e afins, aminoácidos não naturais, tais como isómeros D ou aminoácidos substituídos; guanidina, guanidina substituída em que os substituintes são seleccionados de entre nitro, amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, sais de amónio ou de amónio substituído e sais de alumínio. Sais podem incluir sais de adição de ácidos, quando apropriado, que são sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, benzoatos, salicilatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos e afins. Solvatos farmacologicamente aceitáveis podem ser hidratos ou compreender outros solventes de cristalização, como álcoois.

Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis da invenção podem ser utilizados num método de tratamento de doenças, perturbações e estados inflamatórios caracterizados ou associados a uma resposta imunológica

inflamatória indesejável e todas as doenças e estados induzidos ou associados a uma secreção excessiva de $\text{TNF-}\alpha$ e PDE-4, que compreende administrar a um sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula 1.

Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis da invenção podem ser utilizados num método de tratamento de estados inflamatórios e perturbações imunológicas num sujeito necessitado, que compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula 1.

Estados inflamatórios e perturbações imunológicas preferidos são escolhidos do grupo que consiste em asma, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica, rinite alérgica, granuloma eosinofílico, nefrite, artrite reumatóide, fibrose quística, bronquite crónica, esclerose múltipla, doença de Crohn, psoríase, urticária, conjuntivite vernal do adulto, síndrome da dificuldade respiratória, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, "uteltis", conjuntivite alérgica, estados inflamatórios do intestino, colite ulcerativa, eczema, dermatite atópica e inflamação crónica. São suplementarmente preferidos estados alérgicos inflamatórios.

São suplementarmente preferidos estados inflamatórios e perturbações imunológicas seleccionados do grupo que consiste em estados inflamatórios ou perturbações imunológicas dos pulmões, articulações, olhos, intestinos, pele e coração.

São suplementarmente preferidos estados inflamatórios escolhidos do grupo que consiste em asma brônquica, nefrite e rinite alérgica.

Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis da invenção podem ser utilizados num método para mitigar inflamação num órgão ou tecido afectado, incluindo distribuição no órgão ou tecido de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto representado por um composto de acordo com a Fórmula 1.

Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis da invenção podem ser utilizados num método para tratar doenças do sistema nervoso central num sujeito necessitado, que compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula 1.

Doenças do sistema nervoso central preferidas são escolhidas do grupo que consiste em depressão, amnésia, demência, doença de Alzheimer, falha cardíaca, choque e doença cerebrovascular.

Os compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis da invenção podem ser utilizados num método para tratar diabetes resistente à insulina num sujeito necessitado, que compreende administrar ao referido sujeito uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula 1.

"Tratar" ou "tratamento" de um estado, perturbação ou condição inclui:

(1) prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas clínicos do estado, perturbação ou condição que se desenvolvem num mamífero que pode estar afectado ou predisposto ao estado, perturbação ou condição mas que ainda não sente nem exhibe sintomas clínicos ou subclínicos do estado, perturbação ou condição;

(2) inibir o estado, perturbação ou condição, isto é, travar ou reduzir o desenvolvimento da doença ou de pelo menos um respectivo sintoma clínico ou subclínico, ou

(3) atenuar a doença, isto é, causar regressão do estado, perturbação ou condição ou de pelo menos um dos seus sintomas clínicos ou subclínicos.

O benefício para um sujeito a ser tratado é estatisticamente significativo ou é pelo menos perceptível para o paciente ou para o médico.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" designa a quantidade de um composto que, quando administrada a um mamífero para tratar um estado, perturbação ou condição, é suficiente para realizar esse tratamento. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar, dependendo do composto, da doença e da sua gravidade e da idade, peso, estado físico e capacidade de resposta do mamífero a ser tratado.

Os quatro sintomas clássicos de inflamação aguda são vermelhidão, temperatura elevada, inchaço e dor na área afectada, e perda da função do órgão afectado.

Sintomas e sinais de inflamação associada a estados específicos incluem:

- artrite reumatóide - dor, inchaço, aquecimento e fragilidade das articulações envolvidas; rigidez generalizada e matinal;
- diabetes *mellitus* dependente de insulina - insulite; este estado pode conduzir a uma variedade de complicações com um componente inflamatório, incluindo: retinopatia, neuropatia, nefropatia; doença das artérias coronárias, doença vascular periférica, e doença cerebrovascular;
- tiroidite autoimune - fraqueza, obstipação, falta de fôlego, turgescência da face, mãos e pés, edema periférico, bradicardia;
- esclerose múltipla - espasticidade, visão enevoadada, vertigens, fraqueza dos membros inferiores, parestesias;
- uveoretinite - visão noturna diminuída, perda de visão periférica;
- lúpus eritematoso - dor nas articulações, erupção cutânea, sensibilidade à luz, febre, dor muscular, turgescência das mãos e pés, urinálise anormal (hematúria, cilindúria, proteinúria), glomerulonefrite, disfunção cognitiva, trombose em vasos, pericardite;
- escleroderma - doença de Raynaud; inchaço das mãos, braços, pernas e face; endurecimento da pele; dor, inchaço e rigidez dos dedos e joelhos, disfunção gastrointestinal, doença pulmonar restritiva; pericardite; falha renal;
- outros estados artríticos com um componente inflamatório, como espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite séptica e poliartrite - febre, dor, inchaço, fragilidade;

- outras perturbações inflamatórias do cérebro, como meningite, doença de Alzheimer, encefalite demencial associada a SIDA - fotofobia, disfunção cognitiva, perda de memória;
- outras inflamações oculares inflamatórias, como retinite - acuidade visual decrescida;
- perturbações inflamatórias da pele, tais como eczema, outras dermatites (por exemplo, atópica, de contacto), psoríase, queimaduras induzidas por radiação UV (raios solares e fontes de UV semelhantes) - eritema, dor, descamação, inchaço, fragilidade;
- doença inflamatória do intestino, como doença de Crohn, colite ulcerativa - dor, diarreia, obstipação, hemorragias rectais, febre, artrite;
- asma - falta de fôlego, respiração difícil e ruidosa;
- outras perturbações alérgicas, como rinite alérgica - espirrar, coçar, corrimento nasal;
- estados associados a traumatismo agudo, como lesão cerebral após acidente vascular cerebral - perda sensorial, perda motora, perda cognitiva;
- lesão em tecido cardíaco devido a isquemia do miocárdio - dor, falta de fôlego;
- lesão pulmonar como a que ocorre em síndrome da dificuldade respiratória do adulto - falta de fôlego, hiperventilação, oxigenação decrescida, infiltrados pulmonares;
- inflamação que acompanha infecção, como sepsia, choque séptico, síndrome do choque tóxico - febre, falha respiratória, taquicardia, hipotensão, leucocitose;

- outros estados inflamatórios associados a órgãos ou tecidos particulares, como nefrite (por exemplo, glomerulonefrite) - oligúria, urinálise anormal;
- apêndice inflamado - febre, dor, fragilidade, leucocitose;
- gota - dor, fragilidade, inchaço e eritema da articulação envolvida, ácido úrico no soro e/ou urinário elevado;
- vesícula biliar inflamada - dor e fragilidade abdominal, febre, náuseas, leucocitose;
- doença pulmonar obstrutiva crónica - falta de fôlego, respiração difícil e ruidosa;
- falha cardíaca congestiva - falta de fôlego, estertores, edema periférico;
- Diabetes de tipo II - complicações finais em órgãos, incluindo doença cardiovascular, ocular, renal e vascular periférica, fibrose pulmonar - hiperventilação, falta de fôlego, oxigenação decrescida;
- doença vascular, como aterosclerose e restenose - dor, perda de sensação, pulsos diminuídos, perda de função e aloimunidade conducente a rejeição de transplante - dor, fragilidade, febre.

Sintomas subclínicos incluem, sem limitação, marcadores de diagnóstico para inflamação, cujo aparecimento pode preceder a manifestação de sintomas clínicos. Uma classe de sintomas subclínicos consiste em sintomas imunológicos, como a invasão ou acumulação num órgão ou tecido de células linfóides pró-inflamatórias ou a presença, local ou perifericamente, de células linfóides pró-inflamatórias activadas que reconhecem um patogene ou

um antígeno específico para o órgão ou tecido. A activação de células linfóides pode ser medida por técnicas conhecidas na área.

"Distribuir" uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ingrediente activo numa localização particular num hospedeiro significa causar uma concentração no sangue terapeuticamente eficaz do ingrediente activo na localização particular. Isto pode ser conseguido, por exemplo, por administração local ou sistémica do ingrediente activo ao hospedeiro.

"Um sujeito" ou "um paciente" ou "um hospedeiro" refere-se a animais mamíferos, preferivelmente humanos.

Alguns dos compostos representativos de acordo com a presente invenção são especificados abaixo, mas não devem ser considerados limitadores:

1. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanos-sulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
2. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-dimetil-sulfonamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
3. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etanos-sulfonamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
4. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
5. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(3-cloropropil-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
6. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilcarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
7. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-t-butil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

8. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
9. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
10. Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
11. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(fur-2-il-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
12. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(ciclopropil-carbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
13. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-diciclopropilcarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
14. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
15. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
16. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isobutiloxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
17. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
18. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropil-metoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
19. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluorometil-metoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
20. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
21. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopentilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
22. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metil-piperazino-4-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

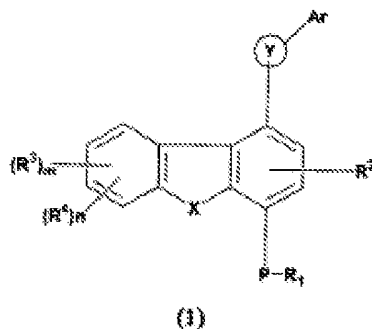
23. Cloridrato de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazino-4-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
24. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(4-hidroxi-piperidino-1-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
25. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(morfol-4-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
26. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isopropilamino carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
27. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-n-hexilamino carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
28. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilamino carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
29. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metilamino carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
30. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanosulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
31. Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
32. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
33. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-N,N-dimetilaminossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
34. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
35. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-(1-cloropropilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
36. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-ciclopropilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

37. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxi-carbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
38. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
39. Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
40. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
41. N1-fenil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
42. N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
43. N1-benzil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
44. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotiocarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
45. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(n-butilaminotiocarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
46. N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
47. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido
48. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanosulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido
49. N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
50. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
51. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidrox-2-oxo-etilaminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
52. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

53. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-etilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 54. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-acetamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 55. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metanosulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 56. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etanosulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 57. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 58. Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 59. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamidodibenzo[b,d]tiofeno-4-carboxamida
 60. Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 61. Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
- e sais farmacêuticamente aceitáveis dos anteriores, quando aplicável.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados pelos processos seguintes. Os símbolos P, Ar, X, Y, R¹, R², R³ e R⁴, quando utilizados nas fórmulas abaixo, devem ser entendidos como representando aqueles grupos descritos acima relativamente à fórmula **(1)**, a menos que indicado em contrário.

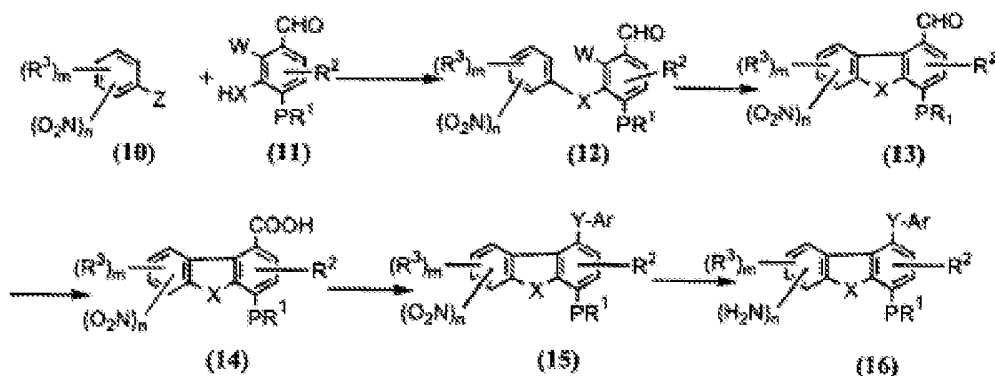
A presente invenção revela um processo para a preparação de compostos de fórmula geral **(1)**.



Numa forma de realização, os compostos desejados de fórmula (1) em que Y é $-\text{CONR}^7$; R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$; P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são como descritos na descrição geral podem ser sintetizados a partir de um intermediário comum de fórmula (16).

O intermediário comum de fórmula (16) pode ser sintetizado utilizando o processo geral descrito no esquema de síntese I.

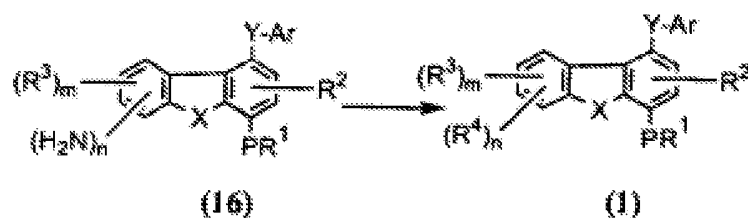
ESQUEMA DE SÍNTESE I.



No esquema mencionado acima, um composto de fórmula geral (10) em que Z é um halogéneo, preferivelmente um flúor, reage com um composto de fórmula geral (11) em que W é um halogéneo, preferivelmente bromo ou iodo, em condições básicas (sais de potássio em DMF ou DMSO, NaH em DMF ou DMSO e afins) para se obter o intermediário de fórmula geral (12). O intermediário de fórmula geral (12) pode ser

submetido a ciclização utilizando um composto metálico ou condições de acoplamento catalizado por metal (acetato de paládio em DMF ou ácido acético glacial, catalisador de níquel em piridina ou DMF, tetraquistrifenilfosfinopaládio em DMF e afins), preferivelmente acetato de paládio em DMF, para se obter o intermediário tricíclico **(13)**. Em seguida, o intermediário tricíclico de fórmula geral **(13)** é oxidado no intermediário de fórmula geral **(14)** utilizando métodos comuns (como clorito de sódio ou permanganato de potássio e afins) conhecidos na literatura. Depois, o intermediário de fórmula geral **(14)** é convertido no intermediário de fórmula geral **(15)**, em que Y é $-\text{CONR}^7$, fazendo reagir o intermediário ácido carboxílico apropriadamente activado (haleto de ácido ou anidrido misto ou éster activo) de fórmula geral **(14)** com as aril ou heteroarilaminas opcionalmente substituídas (ArNHR^7) em condições básicas apropriadas (NaH em DMF, diisopropilamina ou trietilamina ou piridina em THF e afins) relatadas na literatura. O intermediário de fórmula geral **(15)** é então reduzido, utilizando métodos convencionais (níquel raney / hidrazina, ferro / cloreto de amónio, hidrogenação utilizando Pd/C, e afins) conhecidos na literatura, no intermediário de fórmula geral **(16)**.

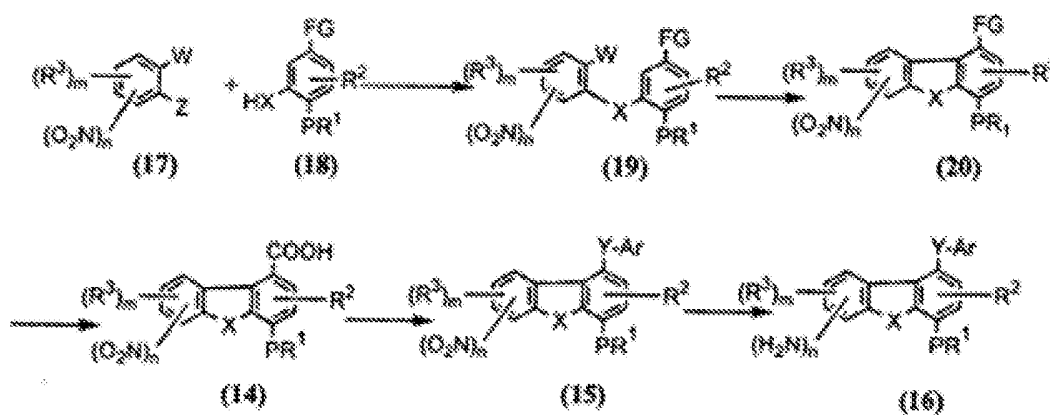
O intermediário de fórmula geral **(16)** é então convertido no composto desejado de fórmula geral **(1)** em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$; P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são iguais ao descrito na descrição geral, utilizando os métodos convencionais conhecidos na literatura.



Em seguida, os compostos desejados de fórmula geral **(1)** obtidos são convertidos nos seus sais e/ou N-óxidos e, se desejado, sais dos compostos de fórmula **(1)** obtidos são então convertidos na forma livre.

Noutra forma de realização, os compostos desejados de fórmula **(1)** em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$; P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são iguais aos descritos na descrição geral, podem ser sintetizados a partir de um intermediário comum de fórmula **(16)**. O intermediário comum de fórmula **(16)** pode ser sintetizado utilizando o processo geral descrito no esquema de síntese **II**.

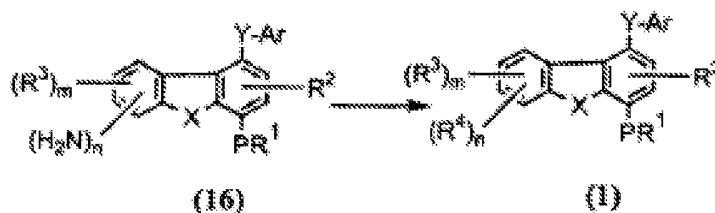
ESQUEMA DE SÍNTESE II.



No esquema mencionado acima, um composto de fórmula geral **(17)** em que Z é um halogéneo, preferivelmente um flúor, e em que W também é um halogéneo, preferivelmente bromo ou iodo, reage com um composto de fórmula geral **(18)** em que FG é CHO, COCH₃, CN ou $-\text{COOR}^a$,

em condições básicas (sais de potássio em DMF ou DMSO, NaH em DMF ou DMSO e afins) para se obter o intermediário de fórmula geral **(19)**. O intermediário de fórmula geral **(19)** pode ser submetido a ciclização utilizando um composto metálico ou condições de acoplamento catalizado por metal, cloreto de níquel, acetato de paládio e afins, preferivelmente acetato de paládio, para dar origem ao intermediário tricíclico **(20)**. O intermediário tricíclico de fórmula geral **(20)** é então oxidado, utilizando KMnO_4 , NaOCl_2 e afins, se FG for CHO ou COCH_3 , ou é hidrolisado, utilizando NaOH ou H_2SO_4 , se FG for CN ou $-\text{COOR}^a$, no intermediário de fórmula geral **(14)** utilizando métodos conhecidos na literatura. O intermediário de fórmula geral **(14)** é então convertido no intermediário de fórmula geral **(15)**, em que Y é $-\text{CONR}^7$, fazendo reagir o intermediário ácido carboxílico apropriadamente activado (haletos de ácido ou anidrido misto ou éster activo) de fórmula geral **(14)** com as aril ou heteroarilaminas opcionalmente substituídas (ArNHR^7) em condições básicas apropriadas, como NaH em DMF ou trietilamina e afins relatadas na literatura. O intermediário de fórmula geral **(15)** é seguidamente reduzido, utilizando os métodos convencionais conhecidos na literatura (cloreto de paládio ou níquel Raney), no intermediário de fórmula geral **(16)**.

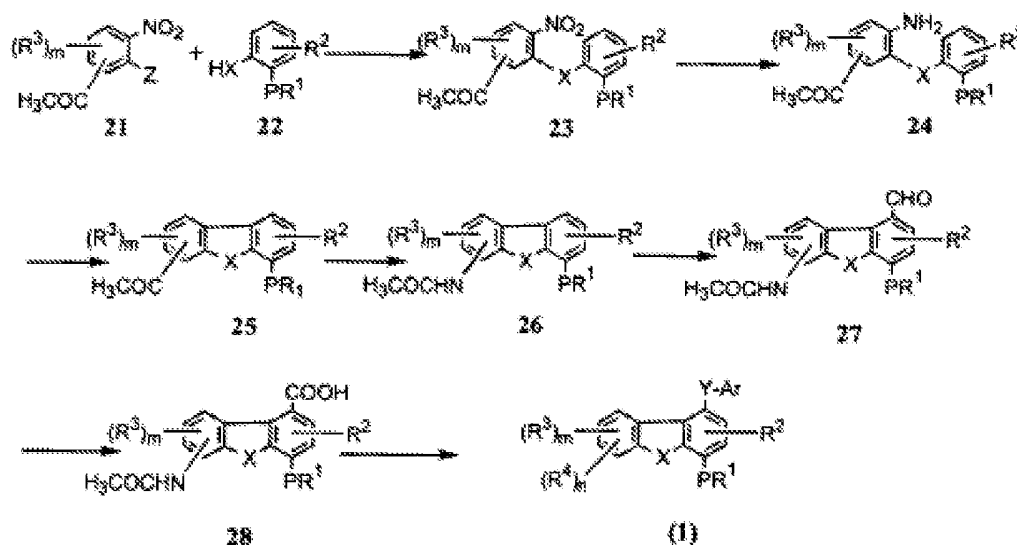
Depois, o intermediário de fórmula geral **(16)** é convertido no composto desejado de fórmula geral **(1)** em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$; P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , m e n são iguais ao descrito na descrição geral, utilizando métodos convencionais conhecidos na literatura.



Os compostos desejados de fórmula geral **(1)** obtidos são seguidamente convertidos nos seus sais e/ou os N-óxidos, ácido m-cloroperbenzóico ou H_2O_2 e afins e, se desejado, sais dos compostos de fórmula **(1)** obtidos são depois convertidos na forma livre.

Ainda noutra forma de realização, os compostos desejados de fórmula **(1)** em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NHCOCH}_3$, $n=1$; e P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 e m são iguais aos descritos na descrição geral, podem ser sintetizados tal como no esquema III. Suplementarmente o R^4 em que R^4 é $-\text{NHCOCH}_3$ pode ser convertido em $-\text{NR}^5\text{R}^6$ utilizando os métodos conhecidos na literatura.

ESQUEMA DE SÍNTESE III



No esquema mencionado acima, um composto de fórmula **(21)** em que Z é um halogéneo, preferivelmente um flúor, reage com um composto de fórmula geral **(22)** em condições básicas (sais de potássio em DMF ou DMSO, NaH em DMF ou DMSO e afins) para se obter o intermediário de fórmula geral **(23)**. O intermediário de fórmula geral **(23)** é então reduzido no intermediário de fórmula geral **(24)** utilizando agentes redutores comuns, tais como níquel raney/hidrazina ou paládio em carbono em atmosfera de hidrogénio. O intermediário de fórmula geral **(24)** é depois submetido a ciclização no intermediário tricíclico de fórmula geral **(25)** por diazotização, seguido de métodos comuns de acoplamento (óxido cuproso em ácido sulfúrico 0,1 N, cobre em DMSO). Em seguida, o grupo acetilo do intermediário tricíclico de fórmula geral **(25)** é convertido no grupo acetamido utilizando o rearranjo de Beckmann para se obter o intermediário de fórmula geral **(26)**. O intermediário de fórmula geral **(26)** é submetido a formilação utilizando condições comuns de formilação, como éter de diclorometil-metilo em cloreto de estanho (IV) e afins, para se obter o intermediário de fórmula geral **(27)**. O intermediário de fórmula geral **(27)** é então oxidado, utilizando KMnO_4 ou NaOCl_2 , no intermediário de fórmula geral **(28)** utilizando métodos comuns conhecidos na literatura. O intermediário de fórmula geral **(28)** é seguidamente convertido no composto desejado de fórmula geral **(1)**, em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NHCOCH}_3$, $n=1$; e P, Ar, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 e m são iguais aos descritos na descrição geral, fazendo reagir o intermediário ácido carboxílico apropriadamente activado (haleta de ácido ou anidrido misto ou éster activo) de fórmula geral **(28)** com as aril ou heteroarilaminas opcionalmente substituídas (ArNHR^7) utilizando métodos convencionais conhecidos na literatura. Suplementarmente, o

R^4 em que R^4 é $-NHC(=O)CH_3$ pode ser convertido em $-NR^5R^6$ utilizando os métodos conhecidos na literatura.

Os compostos desejados de fórmula geral **(1)** obtidos são seguidamente convertidos nos seus sais e/ou os N-óxidos e, se desejado, sais dos compostos de fórmula **(1)** obtidos são depois convertidos na forma livre.

A N-oxidação é realizada de um modo semelhante e familiar do profissional, por exemplo, com o auxílio de ácido m-cloroperoxibenzóico em diclorometano à temperatura ambiente. O profissional está familiarizado com as condições reacionais necessárias para realizar o processo com base nos seus conhecimentos.

As substâncias de acordo com a invenção são isoladas e purificadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo, removendo o solvente por destilação em vácuo e recristalizando o resíduo obtido a partir de um solvente adequado, ou sujeitando-o a um dos métodos habituais de purificação, como cromatografia em coluna num material de suporte adequado.

Obtêm-se sais dissolvendo o composto livre num solvente adequado, por exemplo, num hidrocarboneto clorado, como cloreto de metileno ou clorofórmio, ou um álcool alifático de baixo peso molecular (etanol, isopropanol) que contém o ácido ou base desejado, ou ao qual se adiciona então o ácido ou base desejado. Obtêm-se os sais por filtração, nova precipitação, precipitação com um não solvente para o sal de adição ou por evaporação do solvente. Os sais obtidos podem ser convertidos, por

basificação ou acidificação, nos compostos livres que, por sua vez, podem ser convertidos em sais.

Em geral, os solventes voláteis utilizados nos processos descritos acima para a preparação de compostos de fórmula **(1)** são seleccionados de entre éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetra-hidrofurano, éter diisopropílico, 1,4-dioxano e afins. O solvente clorado que pode ser empregue pode ser seleccionado de entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono e afins. Os solventes aromáticos que podem ser empregues podem ser seleccionados de entre benzeno e tolueno. Os solventes alcoólicos que podem ser empregues podem ser seleccionados de entre metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, tert-butanol e afins. Os solventes apróticos que podem ser empregues podem ser seleccionados de entre N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido e afins.

Em geral, os compostos preparados nos processos descritos acima são obtidos em forma pura utilizando técnicas bem conhecidas, como cristalização utilizando solventes como pentano, éter dietílico, éter isopropílico, clorofórmio, diclorometano, acetato de etilo, acetona, metanol, etanol, isopropanol, água ou suas combinações, ou cromatografia em coluna utilizando alumina ou sílica gel e eluindo a coluna com solventes tais como hexano, éter de petróleo (éter pet.), clorofórmio, acetato de etilo, acetona, metanol ou suas combinações.

Vários polimorfos de um composto de fórmula geral **(1)** que fazem parte desta invenção podem ser preparados por cristalização de um composto de fórmula **(1)** em diferentes condições. Por exemplo, utilizando diferentes solventes

habitualmente utilizados ou suas misturas para a recristalização; cristalizações a diferentes temperaturas, vários modos de arrefecimento, variando desde cristalizações com arrefecimento muito rápido até muito lento. Também podem obter-se polimorfos aquecendo ou fundindo o composto, seguido de arrefecimento gradual ou rápido. Pode determinar-se a presença de polimorfos por espectroscopia de NMR com sonda sólida, espectroscopia de IR, calorimetria diferencial de varrimento, difracção de raios X de pó ou outras técnicas afins.

A presente invenção proporciona novos compostos heterocíclicos, seus análogos, seus tautómeros, seus regioisómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos apropriados e seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas que contêm compostos de fórmula geral **(1)** como definidos acima, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis em combinação com os transportadores e diluentes habituais farmaceuticamente empregues e afins. As composições farmacêuticas de acordo com esta invenção podem ser utilizadas para o tratamento de perturbações alérgicas.

Será apreciado que alguns dos compostos de fórmula geral **(1)** definidos acima de acordo com a invenção podem conter um ou mais átomos de carbono substituídos de forma

assimétrica. A presença de um ou mais destes centros assimétricos nos compostos de fórmula geral **(1)** pode dar origem a estereoisómeros e, em cada caso, deve entender-se que a invenção se estende a todos esses estereoisómeros, incluindo enantiómeros e diastereómeros e suas misturas, incluindo misturas racémicas. A invenção também pode conter isómeros geométricos E e Z, sempre que possível, nos compostos de fórmula geral **(1)** que inclui o isómero isolado ou mistura de ambos os isómeros.

As composições farmacêuticas podem tomar as formas normalmente empregues, como pastilhas, cápsulas, pós, xaropes, soluções, suspensões e afins, e podem conter aromatizantes, edulcorantes, etc., em transportadores ou diluentes sólidos ou líquidos adequados, ou em meios esterilizados adequados para formar soluções ou suspensões injectáveis. Os compostos activos de fórmula **(1)** estarão presentes nessas composições farmacêuticas nas quantidades suficientes para proporcionar a dosagem desejada na gama descrita acima. Assim, para administração oral, os compostos de fórmula **(1)** podem ser combinados com um transportador ou diluente sólido, líquido adequado para formar cápsulas, pastilhas, pós, xaropes, soluções, suspensões e afins. Se desejado, as composições farmacêuticas podem conter componentes adicionais, como aromatizantes, edulcorantes, excipientes e afins. Para administração parentérica, os compostos de fórmula **(1)** podem ser combinados com meios aquosos ou orgânicos esterilizados, para formar soluções ou suspensões injectáveis. Por exemplo, soluções em óleo de sésamo ou amendoim, propilenoglicol aquoso e afins também podem ser utilizadas como soluções aquosas de sais de adição de ácidos ou sais com bases farmacêuticamente aceitáveis e

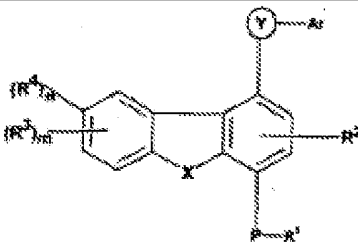
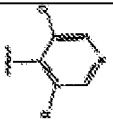
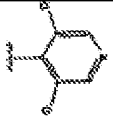
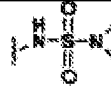
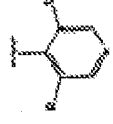
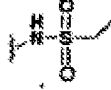
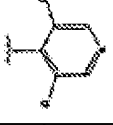
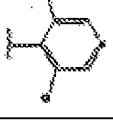
solúveis em água dos compostos de fórmula **(1)**. As soluções injectáveis preparadas deste modo podem então ser administradas de forma intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, sendo preferida a administração intramuscular em humanos.

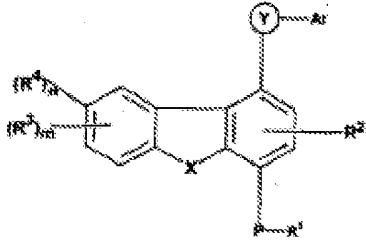
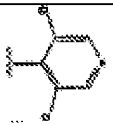
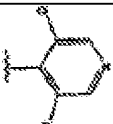
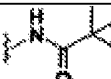
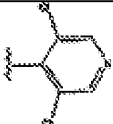
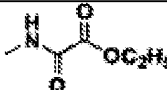
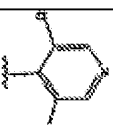
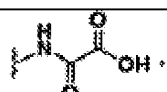
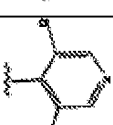
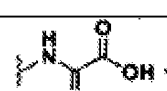
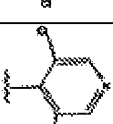
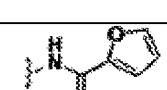
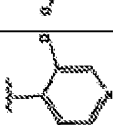
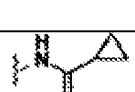
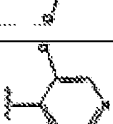
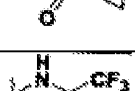
Os compostos também podem ser administrados por inalação quando se pretender a aplicação no tracto respiratório. A formulação dos presentes compostos é especialmente importante para inalação respiratória, em que o composto de Fórmula **(1)** deve ser distribuído na forma de um aerossol sob pressão. É preferido micronizar o composto de Fórmula **(1)** depois de ter sido homogeneizado, por exemplo, em lactose, glucose, ácidos gordos de cadeia longa, sal de sódio do ácido dioctilsulfossuccínico ou, muito preferivelmente, em carboximetilcelulose, para se obter uma dimensão de micropartículas de 5 μm ou inferior para a maior parte das partículas. Para a formulação de inalação, o aerossol pode ser misturado com um agente impulsor gasoso ou líquido para distribuir a substância activa. Pode utilizar-se um inalador ou atomizador ou nebulizador. Esses dispositivos são conhecidos. Ver, por exemplo, Newman *et al.*, *Thorax*, 1985, 40: 61-676; Berenberg, M., *J. Asthma USA*, 1985, 22: 87-92; aqui incorporados por referência na sua totalidade. Também pode utilizar-se um nebulizador Bird. Ver também Patentes U.S. 6,402,733; 6,273,086; e 6,228,346, incorporadas aqui por referência na sua totalidade. O composto de estrutura **(1)** para inalação é preferivelmente formulado na forma de um pó seco com partículas micronizadas. Os compostos da invenção também podem ser utilizados num inalador de dose calibrada utilizando métodos revelados na Patente U.S. 6,131,566, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

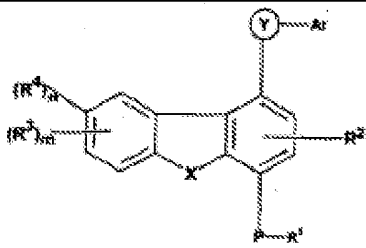
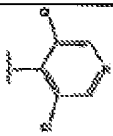
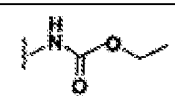
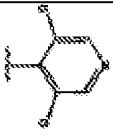
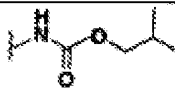
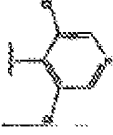
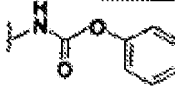
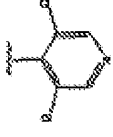
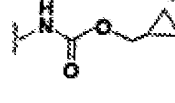
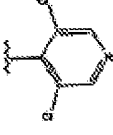
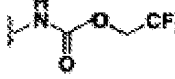
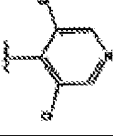
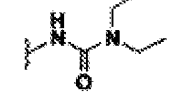
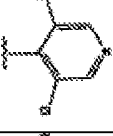
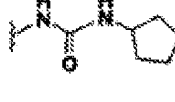
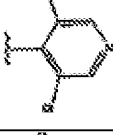
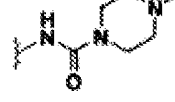
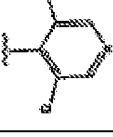
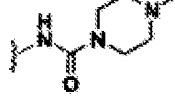
Para além dos compostos de fórmula **(1)**, as composições farmacêuticas da presente invenção também podem conter, ou ser co-administradas com um ou mais fármacos conhecidos seleccionados de entre outros agentes terapêuticos clinicamente úteis.

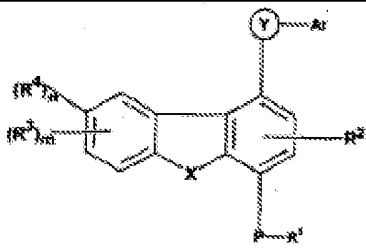
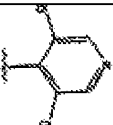
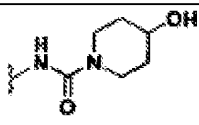
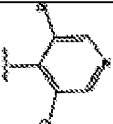
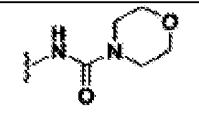
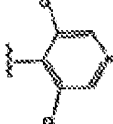
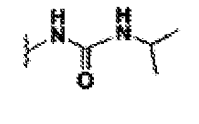
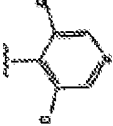
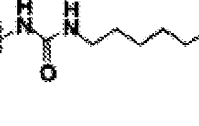
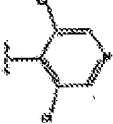
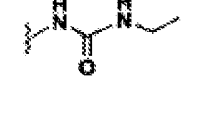
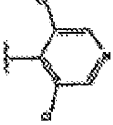
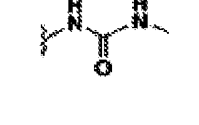
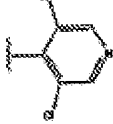
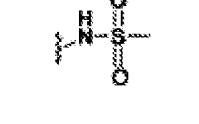
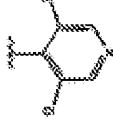
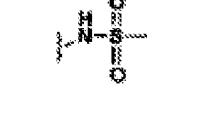
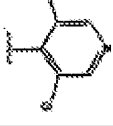
A invenção é explicada em pormenor nos exemplos apresentados abaixo, que são fornecidos apenas a título ilustrativo e, em consequência, não devem ser considerados limitadores do âmbito da invenção, e estão listados na Tabela I que se segue.

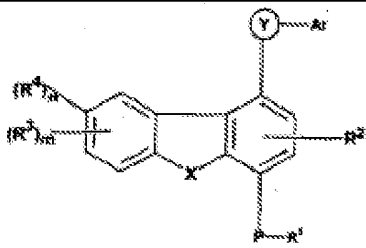
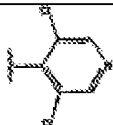
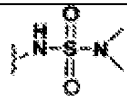
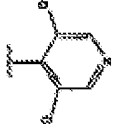
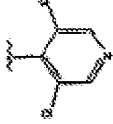
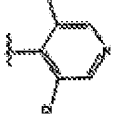
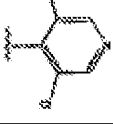
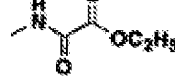
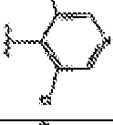
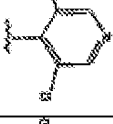
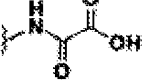
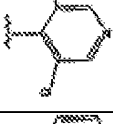
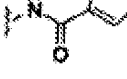
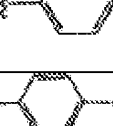
Tabela I

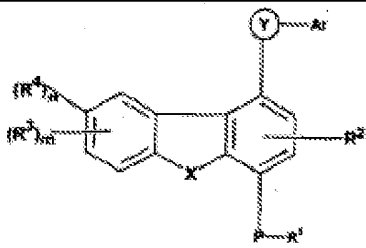
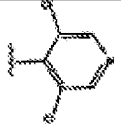
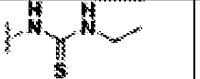
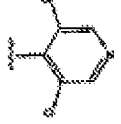
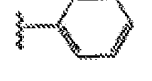
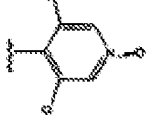
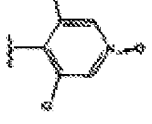
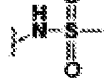
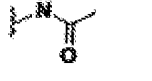
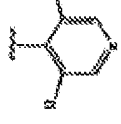
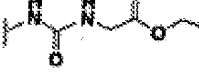
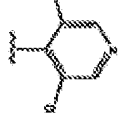
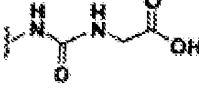
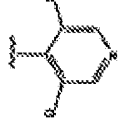
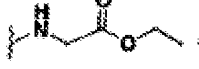
 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. N°	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
1.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
2.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
3.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
4.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
5.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

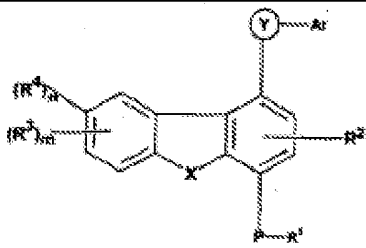
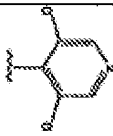
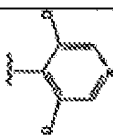
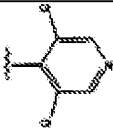
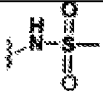
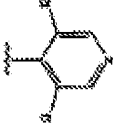
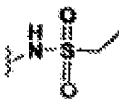
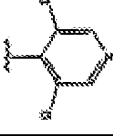
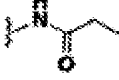
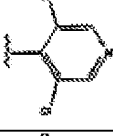
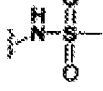
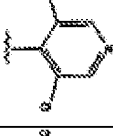
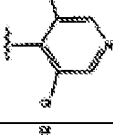
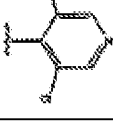
 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
6.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
7.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
8.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
9.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
10.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		Na
11.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
12.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
13.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
14.	O	O	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—

 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
15.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
16.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
17.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
18.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
19.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
20.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
21.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
22.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
23.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		HCl

 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
24.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
25.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
26.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
27.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
28.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
29.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
30.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		–
31.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		Na
32.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		–

 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
33.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
34.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
35.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
36.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
37.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
38.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
39.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		2Na
40.	0	0	— CONH		0	1	CHF ₂	H	—		—
41.	0	0	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—
42.	0	0	— CONH		0	1	CH ₃	H	—		—

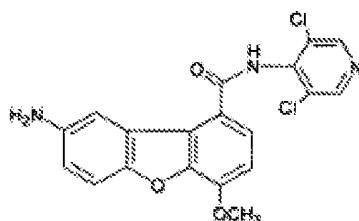
 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
43.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
44.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
45.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
46.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
47.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
48.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
49.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
50.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
51.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-
52.	O	O	- CONH		0	1	CH ₃	H	-		-

 Estrutura geral de fórmula (IA)											
Ex. Nº	P	X	Y	Ar	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sal
53.	O	O	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
54.	O	N– CH ₃	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
55.	O	N– CH ₃	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
56.	O	N– CH ₃	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
57.	O	N– CH ₃	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
58.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		2Na
59.	O	S	– CONH		0	1	CH ₃	H	–		–
60.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		Na
61.	O	O	– CONH		0	1	CHF ₂	H	–		Na

Os intermediários seguintes foram utilizados para sintetizar os exemplos representativos dos compostos da invenção.

Intermediário 1

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d] furano-1-carboxamida



Passo 1: 2-Bromoisovanilina

Dissolveu-se isovanilina (5 g, 0,033 mol) em ácido acético glacial (30 mL). Adicionou-se à solução acima acetato de sódio anidro (5,4 g), seguido de ferro em pó (0,15 g). O sistema foi enxaguado abundantemente com azoto. À suspensão agitada acima adicionou-se uma solução de bromo (5,79 g, 0,0362 mol) em ácido acético glacial (10 mL) à temperatura ambiente durante um período de 15 minutos. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura reaccional foi derramada em bissulfito de sódio a 2% aquoso (200 mL) e foi agitada durante 10 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água (100 mL) e seco, tendo-se obtido 3,5 g de 2-bromoisovanilina na forma de um pó branco, p.f.: (200 - 202°C).

IR (KBr) 3233, 2990, 2891, 2844, 1669, 1593, 1564, 1494, 1463, 1286, 1238, 1205, 1019, 987, 805, 786 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,99 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,89

(d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 10,23 (s, 1H).

Passo 2: 2-Bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldeído

A uma suspensão agitada de fluoreto de potássio (1,89 g, 0,0326 mol) em DMSO seco (10 mL) adicionou-se uma solução de 2-bromoisovanilina (5,0 g, 0,0217 mol) em DMSO (10 mL). Adicionou-se à suspensão acima uma solução de 4-fluoronitrobenzeno (5,0 g, 0,0260 mol) em DMSO (5 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 140°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente; o conteúdo foi derramado em água (150 mL) e extraído com acetato de etilo (50 mL x 3). Os extractos orgânicos foram combinados e lavados com hidróxido de sódio 1 N (25 mL x 2), água e solução salina e foram secos em sulfato de sódio anidro. A camada orgânica seca foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetato de etilo 20% - éter de petróleo, dando origem a 2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldeído na forma de um sólido amarelo claro (5,0 g), p.f.: 132 - 140°C.

IR (KBr) 3084, 2874, 1689, 1584, 1506, 1486, 1348, 1285, 1253, 1234, 1114, 1025, 848, 815, 747 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 6,89 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,17 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 10,24 (s, 1H).

Passo 3: 4-metoxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano

2-Bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldeído (3,5 g, 0,0087 mol), carbonato de sódio anidro (1,125 g, 0,0106 mol) e acetato de paládio (II) (0,19 g, 0,0008 mol) em dimetilacetamida (15 mL) são aquecidos e agitados sob azoto a 170°C durante 2 horas. À mistura reaccional arrefecida adiciona-se água (90 mL). O sólido precipitado é recolhido por filtração e lavado com ácido clorídrico a 5%, seguido de água. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo (3,4 g).

IR (KBr) 3115, 2925, 2856, 1682, 1609, 1576, 1522, 1343, 1295, 1076, 846, 829 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,13 (s, 3H), 7,53 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,48 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 9,79 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 10,1 (s, 1H).

Passo 4: ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico

Aqueceu-se 4-metoxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (1,1 g, 0,0034 mol) em acetona (5 mL) para 60 - 70°C durante 10 minutos. À suspensão acima adicionou-se gota-a-gota uma solução quente de permanganato de potássio (1,07 g, 0,0068 mol) em água:acetona (1:3) (15 mL) durante 10 minutos. A reacção foi aquecida para 60 - 70°C durante 10 minutos, foi arrefecida para a temperatura ambiente e filtrada. O resíduo foi lavado com acetona e o filtrado foi extraído com solução de hidróxido de sódio a 10%. A acidificação, seguida de filtração e lavagem do precipitado, deu origem a ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (0,6 g) na forma de um sólido branco; p.f.: 178°C (dec.)

IR (KBr) 3467, 2942, 1711, 1694, 1633, 1610, 1574, 1522, 1453, 1417, 1344, 1278, 1069, 846, 826, 743 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,08 (s, 3H), 7,36 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,44 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 9,79 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Passo 5a: cloreto do ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico

Uma suspensão de ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (150 mg, 0,52 mmol) (do passo 4) numa mistura de benzeno (2 mL) e cloreto de tionilo destilado de fresco (2 mL) foi aquecida até à temperatura de refluxo durante 4 horas. O cloreto de tionilo em excesso foi removido sob vácuo, obtendo-se o cloreto de ácido correspondente que foi sujeito à reacção seguinte como tal.

Passo 5b: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

A uma suspensão pré-lavada de hidreto de sódio (52 mg, 2,5 eq, 1,3 mmol, dispersão em óleo a 60%) em DMF (2 mL) adicionou-se gota-a-gota uma solução de 4-amino-3,5-dicloropiridina (93 mg, 0,52 mmol) em DMF (2 mL) a -10°C . Uma solução pré-arrefecida do cloreto de ácido acima (0,52 mmol) (do passo 5a) em THF (2 mL) foi adicionada, toda de uma vez, à mistura reaccional e o conteúdo foi agitado a -10°C durante 30 minutos. A reacção foi rapidamente arrefecida com solução salina, foi diluída com água e filtrada, dando origem a um sólido em bruto que foi lavado com etanol, obtendo-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco (80 mg); p.f.: $315 - 317^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3245, 3092, 2845, 1662, 1614, 1581, 1554, 1519, 1483, 1461, 1439, 1391, 1337, 1282, 1205, 1181, 1067 cm^{-1} .

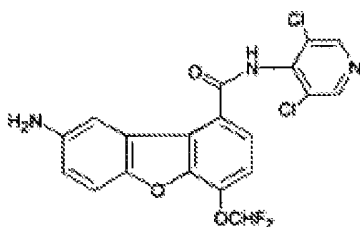
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,12 (s, 3H), 7,48 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,44 (dd, 1H, J = 7,2 Hz), 8,81 (s, 2H), 9,43 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 10,95 (s, 1H).

Passo 6: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo [b,d]furano-1-carboxamida

Ferro em pó (467 mg, 8,35 mmol) e cloreto de amónio (742 mg, 13,5 mmol) foram aquecidos a 80°C durante 15 minutos. N-(3,5-pirid-4-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (800 mg, 1,85 mmol) foi suspenso em metanol e deixado gotejar na mistura reaccional acima no refluxo. A reacção refluuiu durante 3 horas e foi filtrada a quente. O metanol foi evaporado, o sólido foi lavado com água e recolhido directamente sem purificação para sintetizar os exemplos seguintes.

Intermediário 2

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-amino-dibenzo [b,d] furano-1-carboxamida



Passo 1: 4-ciclopentoxi-3-hidroxibenzaldeído

Uma suspensão de 3,4-di-hidroxibenzaldeído (5,0 g, 0,0362 mol), carbonato de potássio anidro (6,0 g, 0,0434 mol) e

brometo de ciclopentilo (6,5 g, 0,0434 mol) em DMF seco (50 mL) foi aquecida e agitada a 80°C durante 24 horas. Em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida e diluída com água (500 mL), foi acidificada com HCl 1 N e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). O extracto de acetato de etilo foi lavado com bicarbonato de sódio a 5% e solução salina e foi seco em sulfato de sódio anidro. Por concentração, o extracto seco deu origem a um resíduo que foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando como eluente acetato de etilo a 10% em éter de petróleo, obtendo-se 5,0 g do produto do título na forma de um sólido branco. P.f.: 87 - 89°C.

IR (KBr) 2964, 1670, 1605, 1580, 1500, 1463, 1358, 1271, 1122, 976, 806, 748 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,65 - 2,04 (m, 8H), 4,93 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 9,82 (s, 1H).

Passo 2: 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-hidroxibenzaldeído

Dissolveu-se 4-ciclopentoxi-3-hidroxibenzaldeído (1,0 g, 4,84 mmol) em ácido acético glacial (20 mL). À solução acima adicionou-se acetato de sódio anidro (0,8 g, 9,7 mmol), seguido de ferro em pó (0,022 g). O sistema foi extensamente enxaguado com azoto. À suspensão agitada acima adicionou-se uma solução de bromo (0,854 g, 5,32 mmol) em ácido acético glacial (10 mL) a 15°C durante um período de 15 minutos. Agitou-se a mistura reaccional a 15°C durante 45 minutos. A mistura reaccional foi derramada em bissulfito de sódio aquoso a 2% (100 mL) e foi agitada durante 10 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água (100 mL) e seco, obtendo-se 800 mg de 2-bromo-4-

ciclopentoxi-3-hidroxibenzaldeído na forma de um pó branco, p.f.: 107 - 109°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,66 - 2,03 (m, 8H), 4,92 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 10,25 (s, 1H).

Passo 3: 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-(p-nitrofenoxi) benzaldeído

A uma suspensão agitada de fluoreto de potássio (125 mg, 2,104 mmol) em DMSO seco (2,5 mL) adicionou-se uma solução de 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-hidroxibenzaldeído (500 mg, 1,754 mmol) em DMSO (2,5 mL). À suspensão acima adicionou-se uma solução de 4-fluoronitrobenzeno (500 mg, 2,631 mmol) em DMSO (2,5 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 140°C durante 6 horas. A mistura reaccional foi arrefecida para a temperatura ambiente; o conteúdo foi derramado em água (100 mL) e extraído com acetato de etilo (50 mL x 3). Os extractos orgânicos foram combinados, lavados com hidróxido de sódio 1 N (25 mL x 2), água e solução salina e foram secos em sulfato de sódio anidro. A camada orgânica seca foi concentrada *in vacuo*, dando origem a 2-bromo-3-(p-nitrofenoxi)-4-metoxibenzaldeído na forma de um sólido amarelo claro (500 mg), p.f.: 115 - 117°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18 - 1,23 (m, 2H), 1,39 - 1,53 (m, 4H), 1,73 - 1,81 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,09 (dd, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,24 (dd, 2H), 10,13 (s, 1H).

Passo 4: 4-ciclopentiloxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d] furano

O intermediário 2-bromo-4-ciclopentoxi-3-(p-nitrofenoxi) benzaldeído (500 mg, 1,09 mmol), carbonato de sódio anidro

(150 mg, 1,325 mmol) e acetato de paládio (II) (25 mg, 0,096 mmol) em dimetilformamida (10 mL) são aquecidos e agitados sob azoto a 130°C durante 7 horas. À mistura reaccional arrefecida adiciona-se água (90 mL), sendo extraída com acetato de etilo (2 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com ácido clorídrico a 5%, seguido de água, e foi seca em sulfato de sódio anidro, dando origem ao produto na forma de um sólido amarelo (200 mg). P.f.: 230 - 240°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,70 (m, 2H), 1,77 - 1,92 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

Passo 5: 4-hidroxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano

Aqueceu-se 4-ciclopentiloxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (200 mg, 0,530 mol) em HBr (47% em ácido acético) (5 mL) em ácido acético glacial (10 mL) a 50°C durante 7 - 8 horas. O conteúdo reaccional foi derramado em gelo-água (200 mL) e extraído com acetato de etilo (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio saturado e água e foi seca em sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente orgânico *in vacuo* deu origem ao produto em bruto na forma de um sólido branco (150 mg). O sólido branco em bruto foi utilizado como tal sem purificação suplementar. P.f.: > 270°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,28 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,92 (s, 1H).

Passo 6: 4-difluorometoxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano

Uma suspensão de 4-hidroxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (150 mg, 0,485 mmol) e carbonato de potássio anidro (200 mg, 1,455 mmol) em DMF seco (5,0 mL) foi agitada a 80°C durante 10 minutos. A mistura reaccional foi purgada com clorodifluorometano gasoso durante 45 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com água (50 mL) e extraída com acetato de etilo (3 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água e seca em sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente orgânico *in vacuo* deu origem ao produto na forma de um sólido branco (150 mg). P.f.: 245 - 248°C.

Passo 7: ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico

4-Difluorometoxi-8-nitro-1-formildibenzo[b,d]furano (150 mg, 0,48 mmol) em acetona (20 mL) e água (5 mL) foi aquecido para 60 - 70°C durante 10 minutos. À solução acima adicionou-se gota-a-gota uma solução de permanganato de potássio (150 mg, 0,973 mmol) em água (5 mL) durante 10 minutos. A reacção foi aquecida para 60 - 70°C durante 30 minutos e foi filtrada a quente num leito de celite. A acidificação do filtrado originou a um precipitado que, por filtração e lavagem com água, deu origem a ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (100 mg) na forma de um sólido branco; p.f.: > 270°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,61 (t, 1H, *J* = 72 Hz), 7,60 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 13,80 (s, 1H).

Passo 8: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Uma solução de ácido 4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol) numa mistura de benzeno (2 mL) e cloreto de tionilo destilado de fresco (2 mL) foi aquecida para a temperatura de refluxo durante 4 horas. O cloreto de tionilo em excesso foi removido sob vácuo, dando origem ao cloreto de ácido correspondente.

A uma suspensão pré-lavada de hidreto de sódio (25 mg, dispersão em óleo a 60%) em DMF (3 mL) adicionou-se gota-a-gota uma solução de 4-amino-3,5-dicloropiridina (53 mg, 0,30 mmol) em DMF (2 mL) a -10°C . Uma solução pré-arrefecida do cloreto de ácido acima (0,30 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada, toda de uma vez, à mistura reaccional e o conteúdo foi agitado a -10°C durante 30 minutos. A reacção foi rapidamente arrefecida com solução salina, foi diluída com água e filtrada, dando origem a um sólido em bruto que foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando como eluente acetona 10% em clorofórmio, obtendo-se 100 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco. P.f.: $> 270^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3213, 2926, 1664, 1555, 1526, 1488, 1339, 1285, 1199, 1090, 904, 823 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,63 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7,77 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz, 2,4 Hz), 8,86 (s, 2H), 9,39 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 11,21 (s, 1H).

Passo 9: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Uma mistura de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (passo 8) (100 mg), metanol (10 mL) e 10% Pd/C (10 mg) foi hidrogenada a 60 psi

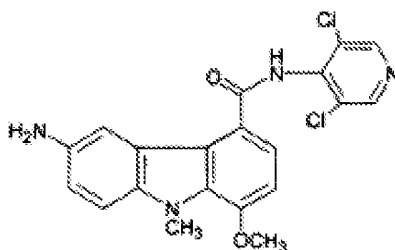
durante 12 horas. A filtração da mistura reaccional num leito de celite e remoção do solvente metanol sob pressão reduzida deu origem a N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco. P.f.: > 270°C.

IR (KBr): 3436, 3360, 3185, 2921, 1659, 1555, 1484, 1391, 1292, 1195, 1133, 1055, 910, 811, 674 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 5,14 (s largo, 2H), 6,86 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz, 2,4 Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,80 (s, 2H), 10,96 (s, 1H).

Intermediário 3

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolocarboxamida



Passo 1: 3-(2-bromo-4-nitroanilino)-4-metoxibenzoato de metilo

Benzoato de 3-amino-4-metoximetilo (3,5 g, 0,0193 mol) (comercial) foi dissolvido em DMF (20 mL) e adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60%) (1,54 g, 0,0386 mol) em DMF (20 mL). A mistura reaccional foi agitada sob azoto durante 30 minutos à temperatura ambiente, seguido de adição de uma solução de 3-bromo-4-fluoronitrobenzeno (5,05 g, 0,0231 mol) em DMF (20 mL) a 0°C durante um período de 10 minutos. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida, a

reacção foi rapidamente arrefecida com solução salina e foi diluída com água gelada (500 mL), para se obter um precipitado que foi filtrado e seco para dar origem ao produto em bruto. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como eluente acetato de etilo a 40% em éter de petróleo, para se obter o produto puro na forma de um sólido amarelo.

IR (KBr): 3363, 3103, 3005, 2952, 2951, 1720, 1600, 1581, 1506, 1492, 1443, 1327, 1295, 1255, 1144, 1117, 1103, 1020, 1003, 824, 760, 743 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,50 (d, 1 H, $J = 9,0$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,86 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,19 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Passo 2: 1-metoxi-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxilato de metilo

3-(2-Bromo-4-nitroanilino)-4-metoxibenzoato de metilo (3 g, 0,0093 mol), carbonato de sódio anidro (2,96 g, 0,0275 mol) e acetato de paládio (II) (1 g, 0,0046 mol) em dimetilformamida (60 mL) foram aquecidos e agitados sob azoto a 140°C durante 18 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e filtrada num leito de celite. À mistura reaccional arrefecida adicionou-se água (90 mL). O sólido precipitado foi acidificado, recolhido por filtração e lavado com água. Obteve-se o produto na forma de um sólido amarelo (3,4 g).

IR (KBr): 3404, 3133, 3017, 2964, 1724, 1626, 1615, 1571, 1513, 1461, 1435, 1318, 1267, 1231, 1200, 1070, 920, 741 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,99 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,24 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,7 e 2,4 Hz), 9,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 12,57 (s, 1H).

Passo 3: 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxilato de metilo

1-Metoxi-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxilato de metilo (1 g, 0,0026 mol) foi dissolvido em DMF (10 mL) e adicionado a uma suspensão de hidreto de sódio (104 mg, 0,0052 mol) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente durante um período de 10 minutos. À mistura reaccional adicionou-se uma solução de iodeto de metilo (549 mg, 0,0039 mol) em DMF (10 mL), tendo sido suplementarmente agitada durante um período de 1 hora. Em seguida, a reacção foi rapidamente arrefecida com solução salina e foi diluída com água. O precipitado obtido foi acidificado e depois foi filtrado, obtendo-se um sólido amarelo.

IR (KBr): 3131, 2943, 2846, 1730, 1618, 1572, 1514, 1438, 1324, 1251, 1136, 1068, 1017, 809, 740 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,97 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,34 (dd, 1H, J = 8,7 e 2,4 Hz), 9,90 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Passo 4: ácido 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolo-carboxílico

Suspendeu-se 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxilato de metilo (500 mg) em metanol (15 mL) e adicionou-se NaOH 1 M (10 mL). A mistura reaccional refluxiu

durante 18 horas. Evaporou-se o metanol e diluiu-se o composto com água, seguido da adição de HCl. Filtrou-se o precipitado para se obter um sólido castanho.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4,06 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 7,24 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 9,0 e 2,4 Hz), 10,03 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 13,01 (s largo, 1H).

Passo 4a: cloreto do ácido 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxílico

Suspendeu-se ácido 1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxílico (300 mg) em cloreto de tionilo destilado de fresco (2 mL) e foi aquecido para a temperatura de refluxo durante 4 horas. Removeu-se o cloreto de tionilo em excesso sob vácuo para se obter o cloreto de ácido correspondente, que foi sujeito à reacção seguinte como tal.

Passo 5: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxamida

A uma suspensão pré-lavada de hidreto de sódio (100 mg, 2,5 eq, 0,0025, dispersão em óleo a 60%) em DMF (3 mL) adicionou-se gota-a-gota uma solução de 4-amino-3,5-dicloropiridina (244 mg, 0,0015 mol) em DMF (3 mL) a -10°C . Uma solução pré-arrefecida do cloreto de ácido acima (do passo 4a) em THF (5 mL) foi adicionada, toda de uma vez, à mistura reaccional a -50°C e agitou-se o conteúdo a -50°C durante 1 hora. A reacção foi rapidamente arrefecida com solução salina, foi diluída com água e filtrada, dando origem a N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxamida na forma de um sólido amarelo (250 mg); p.f.: $> 250^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3432, 3199, 2936, 2841, 1662, 1575, 1513, 1479, 1398, 1323, 1313, 1275, 1254, 1095, 1067, 1018, 809, 745 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 4,08 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,76 – 7,83 (m, 2H), 8,36 (dd, 1H, $J = 9,0$ e $2,4$ Hz), 8,84 (s, 2H), 10,03 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 10,89 (s, 1H).

Passo 6: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolocarboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-nitro-9H-4-carbazolocarboxamida (250 mg) em DMF (20 mL) e metanol (10 mL), adicionou-se níquel raney (25 mg, 10% p/p) e foi reduzido sob pressão (60 psi) durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada em celite e o DMF foi evaporado, obtendo-se um sólido verde que foi lavado com água para dar origem a N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolocarboxamida. Confirmado por ninidrina.

O composto foi recolhido directamente sem purificação para sintetizar os seguintes exemplos nº 54, 55, 56 e 57.

Compostos representativos da invenção, que não devem ser considerados limitadores de modo nenhum, encontram-se na Tabela I Estrutura Geral de Fórmula (1A).

Exemplo 1

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanossulfonamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) com cloreto de metanossulfonilo (24 mg, 0,299 mol) em THF (10 mL) que continha piridina (23 mg,

0,299 mmol) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com solução saturada de bicarbonato de sódio, água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 30%-clorofórmio, tendo-se obtido 30 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 315°C.

IR (KBr): 3272, 3147, 2925, 1661, 1607, 1490, 1393, 1313, 1288, 1145, 1101, 810 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,91 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,31 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,65 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Os Exemplos 2 e 3 foram sintetizados utilizando condições reaccionais semelhantes às do Exemplo 1 com a excepção de se ter utilizado o cloreto de sulfonilo substituído apropriado em vez de cloreto de metanossulfonilo.

Exemplo 2

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-dimetil-sulfonamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3370, 2922, 1675, 1608, 1483, 1278, 1147, 963, 899, 801, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,65 (s, 6H), 4,07 (s, 3H), 7,33 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 8,7$ e 1,8 Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,31 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,77 (s, 2H), 9,82 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Exemplo 3**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etanossulfonamido)
dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (t, 3H, J = 7,2 Hz), δ 2,99 (q, 2H, J = 7,5 Hz), δ 4,07 (s, 3H), δ 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 7,41 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e J = 2,4 Hz), δ 7,72 (d, 1H, J = 8,7 Hz), δ 7,91 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 8,32 (d, 1H, J = 2,4 Hz), δ 8,77 (s, 2H), δ 9,73 (s, 1H), δ 10,80 (s, 1H).

IR (KBr) 3304, 2968, 2933, 1680, 1608, 1484, 1461, 1332, 1282, 1196, 1143, 1101, 1022, 957, 810, 780 cm^{-1} .

Exemplo 4**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo
[b,d]furano-1-carboxamida**

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) com cloreto de acetilo (22 mg, 0,299 mmol) em THF (10 mL) que continha piridina (23 mg, 0,299 mmol) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com solução saturada de bicarbonato de sódio e água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 30%-clorofórmio, tendo-se obtido 25 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 252°C.

IR (KBr): 3271, 2961, 2925, 2852, 1660, 1607, 1542, 1499, 1468, 1392, 1285, 1261, 1101, 1021, 805 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,01 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,93 (m,

2H), 8,41 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 10,06 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Os Exemplos 5, 6, 7, 8, 11, 12 e 13 foram sintetizados utilizando condições reacionais semelhantes às do Exemplo 4 com a exceção de se ter utilizado o cloreto de ácido substituído apropriado em vez de cloreto de acetilo.

Exemplo 5

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(3-cloropropil-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3244, 2940, 1655, 1606, 1543, 1493, 1446, 1393, 1283, 1222, 1199, 1099, 1022, 936, 810, 722, 670, 575 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,00 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 4,07 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,44 (s, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,76 (s, 2H), 10,12 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Exemplo 6

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3302, 2937, 1649, 1607, 1500, 1392, 1196, 1103, 809, 723 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,10 (t, 2H), 2,34 (q, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,33 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,66 (d, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 8,44 (s, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,75 (s, 2H), 9,95 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Exemplo 7

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-t-butilcarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3327, 3201, 2958, 1647, 1606, 1522, 1495, 1444, 1395, 1289, 1197, 1099, 1025, 936, 806, 779, 670, 540 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,22 (s, 9H), 4,07 (s, 3H), 7,33 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,66 (d, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,51 (s, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,75 (s, 2H), 9,38 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Exemplo 8

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxycarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3349, 3214, 2928, 1753, 1708, 1671, 1606, 1392, 1281, 1199, 1183, 1022, 806, 685 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,33 (t, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 8,69 (s, 1H, $J = 1,8$ Hz) 8,77 (s, 2H) 10,78 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Exemplo 9

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxycarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado por hidrólise de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxycarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 8) utilizando hidróxido de potássio (3 eq) em metanol.

P.f.: > 250°C.

Este foi utilizado directamente para a preparação do Exemplo 10 sem caracterização suplementar.

Exemplo 10

Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxycarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 9) utilizando hidróxido de sódio metanólico 1% (1,0 eq).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,08 (s, 3H), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,92 (d, 2H), 8,62 (s, 1H) 8,74 (s, 2H) 10,19 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Exemplo 11

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(fur-2-ilcarboxamido) dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

IR (KBr): 3247, 2925, 1660, 1606, 1566, 1548, 1491, 1465, 1391, 1333, 1221, 1093, 1023, 890, 814, 768, 611 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,08 (s, 3H), 6,68 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 7,36 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,95 - 7,89 (m, 3H), 8,66 (s, 1H, J = 1,8 Hz), 8,76 (s, 2H), 10,36 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Exemplo 12

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(ciclopropilcarbonil-amino) dibenzo[b,d] furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,77 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,80 (m, 2H), 8,47 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,79 (s, 2H), 10,34 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

IR (KBr) 3290, 3164, 1650, 1546, 1492, 1398, 1292, 1198, 1100, 960, 812, 640 cm^{-1} .

Exemplo 13

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-diciclopropil-carbonilamino) dibenzo[b,d] furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,98 (m, 4H), 1,14 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,28 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 10,40 (s, 1H).

IR (KBr) 3311, 3059, 3009, 2843, 1711, 1677, 1631, 1607, 1556, 1470, 1393, 1314, 1297, 1282, 1197, 1173, 1105, 1016, 810, 648 cm^{-1} .

Exemplo 14

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) com anidrido trifluoroacético (57 mg, 0,27 mmol) em diclorometano (5 mL) que continha piridina (19 mg, 0,25 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 20 horas. Evaporou-se o diclorometano e triturou-se o resíduo com água fria, para se obter um sólido branco que foi filtrado. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 6%-clorofórmio, tendo-se obtido 30 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: > 300°C.

IR (KBr): 3281, 1717, 1668, 1608, 1500, 1394, 1290, 1203, 1154, 1099, 1024, 901, 809, 653 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,09 (s, 3H), 7,38 (d, 1H, J = 9 Hz), 7,80 (d, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,98 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,67 (s, 1H, J = 1,8 Hz), 8,76 (s, 2H), 10,77 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).

Exemplo 15**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) com cloroformato de etilo (40 mg, 0,374 mmol) em THF (10 mL) que continha piridina (29 mg, 0,374 mmol) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 10%-clorofórmio, tendo-se obtido 40 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarboxamidodibenzo[b,d] furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 274°C.

IR (KBr): 3244, 3074, 2970, 2928, 1733, 1674, 1600, 1578, 1550, 1479, 1391, 1278, 1236, 1210, 1102, 1062, 803 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,24 (t, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,08 (q, 2H), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,60 - 7,67 (d, 2H), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,45 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,62 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Os Exemplos 16 e 17 foram sintetizados utilizando condições reaccionais semelhantes às do Exemplo 15 com a excepção de se ter utilizado o cloroformato apropriadamente substituído em vez de cloroformato de etilo.

Exemplo 16**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isobutiloxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,7

Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,69 (s, 2H), 10,78 (s, 1H).

IR (KBr): (cm^{-1}) 3318, 3175, 2960, 1688, 1293, 1102.

Exemplo 17

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4,09 (s, 3H), δ 7,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), δ 7,23 - 7,47 (m, 5H), δ 7,73 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), δ 7,80 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), δ 8,02 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), δ 8,31 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), δ 8,97 (s, 2H), δ 10,45 (s, 1H).

IR (KBr) 3358, 2918, 1777, 1750, 1610, 1560, 1493, 1391, 1284, 1235, 1192, 1003, 803, 619 cm^{-1} .

Exemplo 18

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropilmetoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Uma solução de ciclopropilmetanol (70 mg, 0,273 mmol) em THF (3 mL) foi arrefecida para -30°C . Adicionou-se a esta solução trietilamina (37 mg, 0,374 mmol) e agitou-se o sistema durante 10 minutos. À solução acima adicionou-se, a -30°C , uma solução de trifosgénio (73 mg, 0,249 mmol) em THF (3 mL) e agitou-se o sistema durante 30 minutos à temperatura ambiente. Esta solução foi seguidamente adicionada a uma suspensão de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) e trietilamina (37 mg, 0,374 mmol) em THF (5 mL). Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 10%-clorofórmio, tendo-se obtido 15 mg de

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropilmetoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 272°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,29 (q, 2H, J = 6,0 Hz), δ 0,52 (q, 2H, J = 6,3 Hz), δ 1,14 (m, 1H), δ 3,88 (d, 2H, J = 7,2 Hz), δ 4,06 (s, 3H), δ 7,32 (d, 1H, J = 8,1 Hz), δ 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 7,66 (d, 1H, J = 8,7 Hz), δ 7,90 (ds, 1H, J = 8,1 Hz), δ 8,48 (d, 1H, J = 2,4), δ 8,76 (s, 2H), δ 9,69 (s, 1H), δ 10,75 (s, 1H).

IR (KBr) 2960, 2735, 1672, 1596, 1473, 1461, 1323, 1271, 1180, 1113, 1089, 1001, 945, 817, 767 cm^{-1} .

Exemplo 19

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluorometilmetoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado utilizando condições reacionais semelhantes às do Exemplo 17 exceptuando a utilização de 2,2,2-trifluoroetanol em vez de ciclopropilmetanol. P.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,07 (s, 3H), 4,77 (q, 2H, J = 9,0 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 10,18 (s largo, 1H), 10,76 (s, 1H).

IR (KBr) 3342, 2921, 1670, 1640, 1547, 1482, 1389, 1284, 1256, 1184, 954, 810, 758 cm^{-1} .

Exemplo 20

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Passo 1. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-amino-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (400 mg, 0,99 mmol) (intermediário 1) com cloroformato de fenilo (190 mg, 1,09 mmol) em THF (15 mL) que continha piridina (0,5 mL) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 12 horas. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com água e etanol quente, tendo-se obtido 400 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco, que foi utilizado como tal no passo seguinte.

Passo 2. N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilaminocarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Dissolveu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (do passo 1) (100 mg, 0,19 mmol) em DMSO (2,0 mL) e adicionou-se lentamente à solução acima uma solução de N,N-dietilamina (20 mg, 0,28 mmol) em DMSO (1,0 mL). A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 5 horas, foi arrefecida para a temperatura ambiente e diluída com água gelada (25 mL). O sólido que se separou em resultado deste procedimento foi filtrado, seco e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente metanol 10% em clorofórmio, tendo-se obtido 45 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilaminocarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (t, 6H, J = 7,2 Hz), δ 3,25 (q, 4H, J = 5,1 Hz), δ 4,06 (s, 3H), δ 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 7,59 (s, 2H), δ 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 8,32 (s, 1H), δ 8,75 (s, 2H), δ 10,74 (s, 1H).

IR (KBr) 3357, 2932, 1673, 1631, 1552, 1474, 1396, 1285, 1198, 1101, 952, 805, 670 cm^{-1} .

Os Exemplos 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28 e 29 foram sintetizados utilizando condições reacionais semelhantes às do passo 2 do Exemplo 21 com a exceção de se ter utilizado a amina primária ou secundária apropriada em vez de N,N-dietilamina.

Exemplo 21

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopentilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,355 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,81 (m, 2H) 3,94 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 6,03 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,11 (1H), 8,43 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 10,8 (s, 1H).

IR (KBr): 3311, 3142, 2957, 1658, 1633, 1564, 1491, 1477, 1295, 1223, 1198, 1101, 1025, 806 cm^{-1} .

Massa: (M+H) = 513,3

Exemplo 22

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazino-4-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,23 (s, 3H), 2,50 (m largo, 4H), 3,43 (m largo, 4H), 4,08 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (s, 2H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

IR (KBr) 3358, 2919, 1667, 1635, 1556, 1593, 1479, 1397, 1285, 1241, 1106, 1002, 802, 619 cm^{-1} .

Exemplo 23

Cloridrato de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazino-4-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazino-4-ilcarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida utilizando HCl metanólico. P.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,77 (d, 3H, J = 4,2 Hz), 3,02 (m, 2H), 3,24 - 3,43 (m largo, 4H), 4,08 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,37 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,63 (s, 2H), 11,23 (s, 1H).

Exemplo 24

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(4-hidroxipiperidino-1-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,30 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,75 (s largo, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,63 (s, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,35 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

IR (KBr) 3349, 2912, 1662, 1636, 1561, 1596, 1480, 1391, 1285, 1244, 1113, 1005, 811, 621 cm^{-1} .

Exemplo 25

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(morfol-4-il-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,40 (t, 4H, J = 5,1 Hz), δ 3,58 (t, 4H, J = 5,1 Hz), δ 4,06 (s, 3H), δ 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 7,61 (s, 2H), δ 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), δ 8,33 (s, 1H), δ 8,66 (s, 1H), δ 8,75 (s, 2H), δ 10,75 (s, 1H).

IR (KBr) 3345, 2911, 2782, 1665, 1642, 1551, 1479, 1397, 1278, 1251, 1187, 1026, 945, 810, 761 cm^{-1} .

Exemplo 26**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isopropilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,08 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,23 (m, 1H), 1,31 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 4,07 (s, 3H), 7,33 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz e $J = 2,1$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,39 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,75 (s, 2H), 9,68 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

IR (KBr) 3354, 2927, 1668, 1638, 1552, 1491, 1396, 1280, 1251, 1196, 951, 802, 761 cm^{-1} .

Exemplo 27**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-n-hexilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,85 (t, 3H), 1,23 (m, 8H), 3,1 (q, 2H), 4,06 (s, 3H), 5,96 (t, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,90 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 10,76 (s, 1H).

IR (KBr) 3360, 2938, 1667, 1634, 1582, 1478, 1398, 1284, 1241, 1196, 953, 803, 671 cm^{-1} .

Exemplo 28**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,07 - 3,12 (q, 2H), 4,07 (s, 3H), 5,96 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J =$

3,3 Hz, 8,7 Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,81 (s, 2H).

IR (KBr): 3322, 3146, 1657, 1637, 1294, 1101 cm^{-1} .

Exemplo 29

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,86 - 5,89 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,81 (s, 2H).

IR (KBr): 3337, 3149, 1659, 1637, 1295, 1098 cm^{-1} .

Exemplo 30

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (70 mg, 0,159 mmol) (intermediário 2) com cloreto de metanossulfonilo (22 mg, 0,194 mmol) em THF (10 mL) que continha piridina (0,5 mL) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com solução saturada de bicarbonato de sódio, água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 12%-clorofórmio, tendo-se obtido 37 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,95 (s, 3H), 7,5 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz e $J = 2,4$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,6 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 8,1$

Hz), 8,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,82 (s, 2H), 9,77 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

IR (KBr) 3323, 2926, 1698, 1636, 1489, 1396, 1283, 1266, 1142, 1040, 812, 621 cm^{-1} .

Exemplo 31

Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Sintetizou-se a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 30) utilizando hidróxido de sódio metanólico 1% (1,0 eq).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,95 (s, 3H), 7,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,40 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,19 (s, 2H), 8,68 (s largo, 1H), 9,66 (s largo, 1H).

IR (KBr) 2920, 1651, 1524, 1463, 1391, 1278, 1194, 1105, 1005, 882, 815 cm^{-1} .

Os Exemplos 32 e 33 foram sintetizados utilizando condições reacionais semelhantes às do Exemplo 30 com a exceção de se ter utilizado o cloreto de sulfonilo substituído apropriado em vez de cloreto de metanossulfonilo.

Exemplo 32

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,19 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 3,03 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz e $J = 2,1$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,82 (s, 2H), 9,85 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

IR (KBr): 3264, 2988, 1672, 1590, 1562, 1472, 1256, 1192, 1134, 1028, 973, 733 cm^{-1} .

Exemplo 33

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-N,N-dimetilaminossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,7 (s, 6H), 7,49 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz e $J = 2,1$ Hz), 7,57 (t, 1H, $J = 73$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,28 (s, 2H), 9,93 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

IR (KBr) 3274, 3012, 1660, 1602, 1579, 1483, 1279, 1200, 1121, 1009, 823, 623 cm^{-1} .

Exemplo 34

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (70 mg, 0,159 mmol) (intermediário 2) com cloreto de acetilo (22 mg, 0,299 mmol) em THF (10 mL) que continha piridina (0,5 mL) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 2,0 horas. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com solução saturada de bicarbonato de sódio 5% HCl e água. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 10%-clorofórmio, tendo-se obtido 25 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 234°C .

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,15 (s, 3H), 7,4 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 73$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 8,36 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,81 (s, 2H), 10,25 (s, 1H).

IR (KBr) 3344, 2924, 1727, 1712, 1686, 1555, 1390, 1367, 1288, 1269, 1116, 1047, 822, 584 cm^{-1} .

Os Exemplos 35, 36, 37 e 40 foram sintetizados utilizando condições reaccionais semelhantes às do Exemplo 34 com a excepção de se ter utilizado o cloreto de ácido substituído apropriado em vez de cloreto de acetilo.

Exemplo 35

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-(1-cloro-propilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,12 (m, 2H), 2,61 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,75 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,18 (dd, 1H, $J = 9,3$ Hz e $J = 2,4$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz) 8,82 (s, 2H), 10,35 (s, 1H).

IR (KBr) 3281, 3156, 2987, 1664, 1650, 1526, 1496, 1381, 1284, 1217, 1146, 1110, 814, 677 cm^{-1} .

Exemplo 36

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-ciclopropilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,44 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 10,40 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

IR (KBr) 3289, 3143, 1660, 1650, 1528, 1494, 1400, 1279, 1195, 1150, 1106, 1056, 819 cm^{-1} .

Exemplo 37

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,33 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,57 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,86 - 7,96 (m, 2H), 8,69 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz) 8,81 (s, 2H) 11,04 (s, 2H).

IR (KBr) 3206, 3107, 2987, 1759, 1702, 1669, 1548, 1499, 1384, 1296, 1279, 1222, 1191, 1118, 1055, 810 cm^{-1} .

Exemplo 38

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxi-carbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado por hidrólise de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 37) utilizando hidróxido de potássio (3 eq) em metanol.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (t, 1H, $J = 72$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 8,76 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz) 8,81 (s, 2H) 10,97 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Exemplo 39

Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 38) utilizando etóxido de sódio etanólico (2,0 eq).

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,06 (dd, 1H, $J = 9,0$ e $1,8$ Hz) 8,21 (s, 2H) 9,08 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 10,08 (s, 1H).

Exemplo 40

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,68 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,93 - 7,99 (m, 3H), 8,66 (s, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,81 (s, 2H), 10,44 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

IR (KBr) 3288, 3031, 1651, 1586, 1556, 1518, 1498, 1386, 1281, 1193, 1117, 1046, 809, 750 cm^{-1} .

Exemplo 41

N1-fenil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Passo 1: N1-fenil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Fez-se reagir cloreto do ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo [b,d]furano-1-carboxílico (200 mg, 0,696 mmol) (do passo 5a do intermediário 1) com anilina (2,0 eq) em THF (10 mL) na presença de diisopropiletilamina (3 eq) à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a suspensão amarela e lavou-se o sólido obtido com HCl 5% e água, tendo-se obtido 110 mg de N1-fenil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15 (s, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Passo 2: N1-fenil-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N1-fenil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg) (do passo 1) foi reduzido utilizando níquel raney (100 mg) em metanol (40 mL) e DMF (10 mL) na presença de hidrazina hidratada (0,5 mL) sob refluxo suave durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com água, tendo-se obtido um sólido que foi filtrado e seco, originando o produto na forma de um sólido branco (90 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15 (s, 3H), 5,03 (s largo, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 10,43 (s, 1H).

Passo 3: N1-fenil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N1-fenil-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (69 mg, 0,207 mmol) (passo 2) com cloreto de acetilo (1,1 eq) em THF (10 mL) que continha piridina (1,1 eq) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com etanol, tendo-se obtido 40 mg de N1-fenil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 252°C.

IR (KBr): 3316, 3237, 2937, 1650, 1531, 1596, 1507, 1472, 1439, 1292, 1195, 187, 1100, 809, 753 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,03 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 7,14 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,66 – 7,74 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,91 (dd, 1H, J = 9,0 e 2,7 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,10 (s, 1H), 10,50 (s, 1H).

Exemplo 42

N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Passo 1: N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Fez-se reagir cloreto do ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (200 mg, 0,696 mmol) (do passo 5a do intermediário 1) com 4-metoxianilina (2,0 eq) em THF (10 mL) na presença de diisopropiletilamina (3 eq) à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a suspensão amarela e lavou-se o sólido obtido com HCl 5% e água, tendo-se obtido 153 mg de N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,90 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 6,99 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Passo 2: N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (140 mg) (do passo 1) foi reduzido utilizando níquel raney (100 mg) em metanol (40 mL) e DMF (10 mL) na presença de hidrazina hidratada (1,0 mL) sob refluxo suave durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com água, tendo-se obtido um sólido

que foi filtrado e seco, originando o produto na forma de um sólido branco (90 mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,88 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,03 (s largo, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 10,43 (s, 1H).

Passo 3: 1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-aminodibenzo [b,d]furano-1-carboxamida (90 mg, 0,248 mmol) (passo 2) com cloreto de acetilo (1,1 eq) em THF (10 mL) que continha piridina (1,1 eq) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 16 horas. Evaporou-se o THF e lavou-se o resíduo com etanol, tendo-se obtido 40 mg de N1-4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 285°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,03 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,96 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,91 (dd, 1H, J = 9,0 e 2,7 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,10 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

IR (KBr) 3256, 2938, 2839, 1645, 1599, 1531, 1514, 1469, 1412, 1291, 1195, 1178, 1099, 1023, 825, 812 cm^{-1} .

Exemplo 43

N1-benzil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Passo 1: N1-benzil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Fez-se reagir cloreto do ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo [b,d]furano-1-carboxílico (200 mg, 0,696 mmol) (do passo 5a

do intermediário 1) com benzilamina (2,0 eq) em THF (10 mL) na presença de diisopropiletilamina (3,0 eq) à temperatura ambiente durante 16 horas. Filtrou-se a suspensão e lavou-se o sólido obtido com HCl 5% e água, tendo-se obtido 170 mg de N1-benzil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,08 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,18 – 7,23 (m, 5H), 7,84 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,42 (dd, J = 8,4 e 2,4 Hz), 9,14 (t largo, 1H), 9,58 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

Passo 2: N1-benzil-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N1-benzil-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (125 mg, 0,33 mmol) (do passo 1) e ferro em pó (56 mg, 1,0 mmol) foram suspensos em etanol aquoso a 50% (10 mL) e o sistema refluxiu durante 10 minutos. A isto adicionou-se uma solução de HCl concentrado (7 μL em 5 mL de etanol aquoso a 50%) e refluxiu durante 4 horas. A mistura reaccional foi filtrada a quente em celite, o filtrado foi basificado com KOH etanólico a 15% e foi filtrado e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com água, obtendo-se um sólido que foi filtrado e seco, originando o produto na forma de um sólido branco (90 mg); p.f.: 228°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,99 (s, 3H), 4,57 (d, 2H), 4,97 (s largo, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,34 – 7,42 (m, 5H), 7,51 – 7,59 (m, 2H), 9,01 (t, 1H).

Passo 3: N1-benzil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N1-benzil-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (80 mg, 0,23 mmol) (passo 2) com cloreto de acetilo (1,1 eq) em THF (10 mL) que continha piridina (1,0 eq) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado. O resíduo foi triturado com etanol, tendo-se obtido 63 mg de N1-benzil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 264 - 265°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,07 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,58 (d, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,64 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H, *J* = 8,7 e 2,7 Hz), 8,54 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz), 9,09 (t, 1H), 10,14 (s, 1H).

IR (KBr) 3313, 3261, 3035, 2925, 2844, 1660, 1637, 1626, 1530, 1506, 1287, 1227, 1192, 1103, 1025, 810, 741, 696 cm⁻¹.

Exemplo 44

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotio-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,249 mmol) (intermediário 1) em THF (2 mL), seguido da adição de piridina (29 mg, 0,37 mmol) à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional durante 10 minutos, seguido da adição de solução de isotiocianato de etilo (32 mg, 0,374 mmol) em THF (2 mL). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 - 4 dias. Evaporou-se o THF e agitou-se o resíduo em água (5 mL). Após filtração, o sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 15%-clorofórmio, tendo-se obtido 40 mg de N-(3,5-dicloropirid-

4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotiocarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: 260°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (t, 3H), 3,24 (q, 2H), 4,14 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,59 (m, 3H), 7,70 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,32 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,45 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

IR (KBr) 3434, 3200, 3049, 2928, 1656, 1606, 1553, 1493, 1394, 1286, 1257, 1099, 803 cm^{-1} .

Exemplo 45

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(n-butylaminotiocarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92 (t, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 7,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 9,44 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

IR (KBr) 3195, 2928, 1658, 1606, 1549, 1480, 1393, 1283, 1257, 1194, 1100, 1021, 807 cm^{-1} .

Exemplo 46

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Passo 1: N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Fez-se reagir cloreto do ácido 4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxílico (600 mg, 1,92 mmol) (do passo 5a do intermediário 1) com 3-aminopiridina (1,1 eq) em THF (20 mL) na presença de diisopropiletilamina (0,5 mL) à temperatura ambiente durante 12 horas. Filtrou-se a

suspensão e lavou-se o sólido obtido com HCl 5% e água, tendo-se obtido 500 mg de N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,15 (s, 3H), 7,44 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,26 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,35 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,95 (s, 1H), 9,37 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 10,77 (s, 1H).

Passo 2: N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-nitrodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (500 mg) (do passo 1) foi reduzido utilizando níquel raney (150 mg) (suspensão aquosa 30% p/p) em metanol (10 mL) na presença de hidrazina hidratada (0,32 mL) sob refluxo suave durante 4 horas. A mistura reaccional foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi triturado com água, tendo-se obtido um sólido que foi filtrado e seco, originando o produto na forma de um sólido branco (300 mg).

Passo 3: N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Tratou-se N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (100 mg, 0,30 mmol) (passo 2) com cloreto de acetilo (1,1 eq) em THF (10 mL) que continha piridina (1,1 eq) a 0°C e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente. Agitou-se a reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Evaporou-se o THF e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente acetona 25%-clorofórmio, tendo-se obtido 6 mg de N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo

[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,04 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,31 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,43 - 7,47 (dd, 1H J = 8,2, 4,8 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 9 Hz), 8,22 - 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 3,9 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,98 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

IR (KBr): (cm^{-1}) 3271, 2922, 1646, 1289, 1102, 803.

Exemplo 47

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (0,215 g, 0,49 mmol) (Exemplo 4) em diclorometano. A esta mistura reaccional adicionaram-se 0,507 g (2,9 mmol) de ácido metacloroperbenzóico (50%), a mistura reaccional refluxiu durante 3 horas e foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. Removeu-se o diclorometano sob vácuo e o composto em bruto foi purificado por coluna em sílica gel, tendo-se obtido 0,066 g (30%) do N-óxido.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,01 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,75 (s, 2H), 10,07 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

IR (KBr): 3308, 3118, 2926, 2853, 1656, 1606, 1542, 1489, 1285, 1102, 828 cm^{-1} .

Massa: (M+H) = 460,1

Exemplo 48

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanossulfonamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido

Foi sintetizado utilizando condições reacionais semelhantes às utilizadas para a preparação do Exemplo 47 com a exceção de se ter partido de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (0,2 g, 4 mmol) (Exemplo 1) em vez de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 4).

Rendimento = 0,04 g (19%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,93 (s, 3H), 4,082 (s, 3H), 7,373 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 9,7 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

IR (KBr): -526, 3304, 2926, 2851, 1654, 1606, 1484, 1279, 1235, 1150, 1103, 987, 828 cm^{-1} .

Massa: - (M+H) =496,1

Exemplo 49

N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Uma solução de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (60 mg) (Exemplo 4) e hidróxido de amónio aquoso a 25 - 28% (3 mL) em THF (35 mL) foi hidrogenada a 50 psi utilizando 10% Pd/C (60 mg) durante 24 horas à temperatura ambiente. A reacção foi filtrada em celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em DCM, foi lavado com água e solução salina, foi seco em sulfato de sódio anidro e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente metanol a 2 - 10% em DCM, tendo-se obtido 21 mg (42%) de N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco. P.f.: 267 - 268°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,04 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,30 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,78

(d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 7,88 (dd, 1H, $J = 1,8$ e $8,7$ Hz), 8,40 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,52 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 10,11 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

IR (KBr): 3243, 3140, 2976, 2931, 2844, 1696, 1669, 1633, 1599, 1579, 1509, 1473, 1385, 1330, 1285, 1269, 1202, 1102, 827, 808 cm^{-1} .

Exemplo 50

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxoetil-aminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Dissolveu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 17) (100 mg, 0,19 mmol) em DMSO (2,0 mL) e adicionou-se lentamente à solução acima uma solução de cloridrato do éster de etilo de glicina (26 mg, 0,19 mmol) e trietilamina (1,0 mL) em DMSO (2,0 mL). A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 5 horas, foi arrefecida para a temperatura ambiente, diluída com água gelada (25 mL) e acidificada com ácido clorídrico a 5%. O sólido que se separou em resultado deste procedimento foi filtrado, seco e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel, utilizando como eluente metanol a 5% em clorofórmio, tendo-se obtido 30 mg de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxoetil-aminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida na forma de um sólido branco; p.f.: > 250°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) $-\delta$: 1,19 (t, 3H), 3,87 (d, 2H), 4,08 - 4,14 (m, 5H), 6,33 (t, 1H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 8,19 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,79 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

IR (KBr) 3339, 3148, 2959, 1763, 1659, 1640, 1579, 1489, 1392, 1292, 1199, 1159, 1100, 1022, 910, 806 cm^{-1} .

Exemplo 51**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxoetil-aminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-etilaminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 50) (150 mg, 0,28 mmol) foi hidrolisado utilizando hidróxido de potássio (2 eq) em 3 mL de água e 3 mL de metanol durante 30 minutos à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com metanol, tendo-se obtido o produto na forma de um sólido branco (50 mg). P.f.: > 250°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) -δ: 3,80 (d, 2H), 4,08 (s, 3H), 6,28 (t, 1H), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,93 (m, 2H), 8,18 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,79 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 12,5 (s largo, 1H).
IR (KBr) 3322, 3138, 2936, 1740, 1657, 1638, 1567, 1522, 1394, 1293, 1218, 1198, 1098, 1024, 910, 886, 806, 721 cm⁻¹.

Exemplo 52**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxoetil-amino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida**

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-aminodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (500 mg, 1,24 mmol) em etanol e adicionou-se à suspensão uma solução a 50% de glioxalato de etilo em tolueno (384 mg, 3,72 mmol). A mistura reaccional foi hydrogenada a 40 psi na presença de níquel raney pré-activado (50% p/p) durante 24 horas - 48 horas. Filtrou-se a reacção e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (100 - 200), utilizando metanol a 0,5% em

diclorometano, tendo-se obtido o composto na forma de um sólido amarelo claro (180 mg). P.f.: > 270°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,06 (t, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 5H), 6,09 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H, J = 8,7 e 3,0 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,43 - 7,55 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,79 (s, 2H), 10,75 (s, 1H).

IR (KBr): 3405, 3182, 2985, 1741, 1663, 1610, 1487, 1285, 1198, 1096, 1023, 807 cm^{-1} .

Exemplo 53

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxoetilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxoetilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 52) (100 mg, 0,204 mmol) foi hidrolisado utilizando hidróxido de potássio (5 eq) em 3 mL de água e 3 mL de metanol durante 12 horas à temperatura ambiente. O sólido precipitado foi filtrado e lavado com etanol, obtendo-se o produto na forma de um sólido amarelo claro (50 mg). P.f.: > 260°C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,77 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 6,88 (dd, 1H, J = 9,0 e 2,1 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,79 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

IR (KBr) 3416, 3177, 2936, 1726, 1662, 1609, 1487, 1398, 1285, 1196, 1095, 802 cm^{-1} .

Exemplo 54

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-acetamido-9H-4-carbazolocarboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolocarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) em THF (5 mL), adicionou-se piridina (28 mg, 0,00036 mol) e

agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. À solução obtida adicionou-se uma solução de cloreto de acetilo em THF seco (5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Evaporou-se o THF e lavou-se o sólido com água, para se obter um sólido em bruto que foi submetido a cromatografia em coluna, utilizando metanol a 10% em clorofórmio, tendo-se obtido N-3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-acetamido-9*H*-4-carbazolocarboxamida (20 mg), p.f. > 250°C.

IR (KBr): 3292, 3171, 2935, 2838, 1658, 1575, 1547, 1483, 1397, 1283, 1260, 1234, 1106, 808 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,01 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,85 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,4 Hz), 8,31 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,78 (s, 2H), 9,89 (s, 1H), 10,67 (s, 1H).

Exemplo 55

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metanossulfonamido-9*H*-4-carbazolocarboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9*H*-4-carbazolocarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) em THF (5 mL), adicionou-se piridina (28 mg, 0,00036 mol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. À solução obtida adicionou-se uma solução de cloreto de metanossulfonilo (30 mg, 0,00027 mol) em THF seco (5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Evaporou-se o THF e lavou-se o sólido com água, para se obter um sólido em bruto que foi submetido a cromatografia em coluna, utilizando metanol a 10% em clorofórmio, tendo-se obtido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metanossulfonamido-9*H*-4-carbazolocarboxamida (20 mg), p.f. > 250°C.

IR (KBr): 3268, 3138, 2962, 2935, 1655, 1573, 1547, 1483, 1400, 1311, 1257, 1235, 1144, 938, 804 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,50 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 7,18 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 2,1 Hz), 7,41 - 7,64 (m, 2H), 8,30 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,79 (s, 2H), 9,41 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Exemplo 56

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etanossulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9H-4-carbazolocarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) em THF (5 mL), adicionou-se piridina (28 mg, 0,00036 mol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. À solução obtida adicionou-se uma solução de cloreto de etanossulfonilo (34 mg, 0,00027 mol) em THF seco (5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Evaporou-se o THF e lavou-se o sólido com água para se obter um sólido em bruto que foi submetido a cromatografia em coluna, utilizando metanol a 10% em clorofórmio, tendo-se obtido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etanosulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida (20 mg), p.f. > 250°C.

IR (KBr): 3270, 3140, 2935, 1677, 1574, 1481, 1325, 1256, 1144, 1108, 949, 732 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,24 (t, 3H), 2,95 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 7,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 2,1 Hz), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,29 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,79 (s, 2H), 9,49 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

Exemplo 57

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9H-4-carbazolocarboxamida

Suspendeu-se N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-amino-9*H*-4-carbazolocarboxamida (75 mg, 0,00018 mol) em THF (5 mL), adicionou-se piridina (28 mg, 0,00036 mol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 10 minutos. À solução obtida adicionou-se uma solução de cloreto de propionilo (24 mg, 0,00027) em THF seco (5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Evaporou-se o THF e lavou-se o sólido com água para se obter um sólido em bruto que foi submetido a cromatografia em coluna, utilizando metanol a 10% em clorofórmio, tendo-se obtido N-3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-propionamido-9*H*-4-carbazolocarboxamida (20 mg), p.f. > 250°C.

IR (KBr): 3282, 3138, 2966, 2938, 1656, 1645, 1481, 1397, 1313, 1283, 1260, 1232, 1106, 1087, 802 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,15 (t, 3H), 2,15 (q, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,88 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,4 Hz), 8,33 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,77 (s, 2H), 9,82 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).

Exemplo 58

Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 30) utilizando etóxido de sódio etanólico.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 7,06 (dd, 1H, *J* = 8,7 e 2,1 Hz), 7,14 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,37 (t, 1H, *J* = 72 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 8,18 (s, 2H), 8,22 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz).

IR (KBr) 2929, 1524, 1462, 1395, 1275, 1197, 1105, 1005, 890, 814 cm⁻¹.

Exemplo 59**N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamido-
dibenzo[b,d]tiofeno-4-carboxamida****Passo 1: 3-nitro-4-(2-metoxitiofenoxi)acetofenona**

A uma suspensão agitada de fluoreto de potássio (2,48 g, 0,04286 mol) em DMSO seco (10 mL) adicionou-se uma solução de 2-metoxitiofenol (5 g, 0,0357 mol) em DMSO (10 mL). À suspensão acima adicionou-se uma solução de 4-fluoro-3-nitroacetofenona (7,88 g, 0,04286 mol) em DMSO (10 mL) e agitou-se a mistura reaccional a 70 - 80°C sob azoto durante 4 horas. A mistura reaccional arrefeceu para a temperatura ambiente; o conteúdo foi derramado em água (150 mL) e agitado durante 15 minutos. O sólido de cor amarelo claro que apareceu foi então filtrado e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida de água, e foi seco sob vácuo. Obteve-se o composto na forma de um sólido amarelo claro (8,1 g), p.f.: -136-138°C.

IR (KBr): 3374, 3095, 3054, 2920, 1958, 1831, 1694, 1611, 1538, 1351, 1262, 1104, 978, 853, 814, 724 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,59 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,86 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,11 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,65 (m, 2H), 8,05 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 8,68 (s, 1H).

Passo 2: 3-amino-4-(2-metoxitiofenoxi)acetofenona

À solução de 3-nitro-4-(2-metoxitiofenoxi)acetofenona (8 g, 0,02631 mol) em metanol adicionou-se níquel raney (50%). Depois aplicou-se uma pressão de 4 - 5 kg/cm² de hidrogénio durante 7 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional em celite, para remover o níquel raney.

Concentrou-se o filtrado. O óleo espesso obtido (5,12) foi utilizado no passo seguinte.

IR (KBr): 2958, 2922, 2852, 1682, 1557, 1465, 1420, 1261, 1092, 1021, 803, 757 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,50 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,55 (s, 2 H) 6,65 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 7,2$), 7,03 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, $J = 7,8$), 8,37 (s, 1H).

Passo 3: 1-metoxi-6-acetildibenzo[b,d]tiofeno

Dissolveu-se 3-amino-4-(2-metoxitiofenoxi)acetofenona (5 g, 0,01824 mol) em HCl 1:1 (50 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para uma temperatura inferior a 5°C. A esta mistura reaccional adicionou-se nitrito de sódio (1,88 g, 0,02736 mol) lentamente mantendo a temperatura inferior a 5°C após a adição e agitou-se a reacção durante 30 minutos a menos de 5°C. Depois adicionou-se ao sistema fluoroborato de sódio (3,97 g, 0,03648 mol) e agitou-se durante mais 30 minutos a e a menos de 5°C. Em seguida, a solução diazotizada acima foi adicionada à solução agitada de óxido de cobre (I) (5,21 g, 0,03648 mol) em ácido sulfúrico 0,1 N (1800 mL) a 35 - 40°C. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 - 30 minutos. Adicionou-se à mistura reaccional acetato de etilo e aquela foi filtrada, para remover o composto inorgânico. O filtrado foi então extraído com acetato de etilo (3 x 150 mL). O volume orgânico foi lavado com água, seguida de solução salina, e depois foi concentrado sob vácuo. Obteve-se um sólido de cor castanha (3,6 g).

P.f. -136-138°C

IR (KBr): 3432, 2943, 2841, 1673, 1572, 1488, 1429, 1362, 1269, 1051, 888, 822, 782 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,73 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,19 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 8,7), 8,16 (m, 2H), 8,94 (s, 1H).

Passo-4: Preparação da oxima

Suspendeu-se 1-metoxi-6-acetildibenzo[*b,d*]tiofeno (3,5 g, 0,01286 mol) em metanol (30 mL) ao qual se adicionou cloridrato de hidroxilamina (1,78 g, 0,02573 mol), hidróxido de sódio (1,029 g, 0,02573 mol) e água. Em seguida, a mistura reaccional completa refluuiu durante 6 - 7 horas. O metanol foi então removido por destilação sob vácuo. Seguidamente adicionou-se água à mistura reaccional. O sólido de cor branca que apareceu foi então filtrado e seco sob vácuo (2,7 g). P.f. 168 - 170°C.

IR (KBr): 3217, 3060, 2966, 2919, 2833, 1570, 1485, 1470, 1428, 1328, 1256, 1054, 1026, 936, 887, 776, 759, 705 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,14 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,03 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

Passo 5: 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno

Dissolveu-se a oxima (2,7 g, 0,00992 mol) em THF seco. Depois adicionou-se cloreto de tionilo (3,54 g, 0,02977 mol) a 25°C e agitou-se a solução durante 30 minutos. A massa reaccional foi vertida em gelo-água. O sólido de cor vermelha que apareceu foi então filtrado e lavado com água. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (100 - 200), utilizando acetato de etilo a 20% em clorofórmio, originando 1,5 g. P.F. - decompõe-se a 170 - 174°C.

IR (KBr): 3296, 2938, 1658, 1568, 1471, 1428, 1260, 1096, 1025, 805, 775 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,10 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 7,12 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,56 (s, 1H), 10,22 (s, 1H).

Passo 6: 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno-4-carbaldeído

Suspendeu-se 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno (1,5 g, 0,0055 mol) em diclorometano (25 mL) e arrefeceu-se a solução para -10°C . A esta solução adicionou-se cloreto de estanho (IV) (7,3 g, 0,0275 mol), todo de uma vez, a -10°C sob atmosfera de azoto, seguido da adição gota-a-gota de uma solução de éter de diclorometil-metilo (0,948 g, 0,008 mol) em diclorometano (5 mL) a -10°C . Deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente com agitação durante 30 minutos. Adicionou-se à mistura reaccional água fria (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (25 mL x 3). A camada orgânica foi lavada com água e foi seca em sulfato de sódio anidro. A camada orgânica foi concentrada sob vácuo, dando origem ao produto em bruto, um sólido viscoso castanho (800 mg), p.f. -247 – 250°C .

IR (KBr): 3347, 2923, 2851, 1678, 1664, 1578, 1557, 1530, 1459, 1278, 1248, 1222, 1067, 1014, 822, 753, 693, 599 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,10 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 7,36 (d, 1 H, J = 8,10 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,03 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 9,75 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

Passo 7: ácido 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno-4-carboxílico

A uma solução de 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno-4-carbaldeído (800 mg, 0,00266 mol) em THF (15 mL)

e água (2 mL) adicionou-se ácido sulfâmico (387 mg, 0,004 mmol) com agitação a 10°C. À mistura reaccional acima adicionou-se, gota-a-gota durante um período de 5 minutos, uma solução de clorito de sódio a 80% (360 mg, 0,004 mmol) em água (2,0 mL) e deixou-se agitar o sistema a 10°C durante 30 minutos adicionais. Adicionou-se água (150 mL), para se obter um precipitado que foi filtrado e seco sob vácuo (350 mg).

P.F. - decompõe-se acima de 275°C.

IR (KBr): 3349, 3132, 3048, 2611, 1670, 1587, 1561, 1537, 1459, 1264, 1013, 821, 782 cm^{-1} .

Passo 8: Preparação do anidrido misto

Dissolveu-se ácido 1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno-4-carboxílico (300 mg, 0,000949 mol) em DMF (10 mL) e arrefeceu-se a solução para -20°C. Adicionaram-se a -20°C cloroformato de isobutilo (190 mg, 0,001423 mol) e diisopropil-*n*-etilamina (244 mg, 0,0019 mol) e agitou-se o sistema durante 10 - 12 horas. A massa reaccional foi vertida em água (100 mL). O sólido que apareceu foi filtrado e seco sob vácuo (270 mg). P.f. -125-130°C.

IR (KBr): 3283, 2960, 1779, 1743, 1658, 1561, 1527, 1459, 1370, 1293, 1269, 1197, 1178, 1066, 1007, 813, 770, 730 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 0,95 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 2,08 (m, 4H), 4,13 (m, 5H), 7,27 (d, 1H, $J = 8,1$), 7,91 (d, 1H, $J = 8,7$), 8,02 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,81 (s, 1H), 10,2 (s, 1H).

Passo 9: N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamidodibenzo[*b,d*]tiofeno-4-carboxamida

À solução agitada de anidrido (270 mg, 0,000655 mol) e 4-amino-3,5-dicloropiridina (118 mg, 0,00072 mol) em DMF (10

mL) adicionou-se hidreto de sódio a 60% (52 mg, 0,0013 mol) a -20°C. Manteve-se a reacção durante 30 minutos. A massa reaccional foi vertida em água (100 mL). O sólido que apareceu foi acidificado com HCl a 10% e foi filtrado. O resíduo foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, seguido de água. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (100 - 200), utilizando acetona a 20% em clorofórmio. (Rendimento 12 mg). P.f. - decompõe-se acima de 275°C.

IR (KBr): 3430, 3349, 3293, 1657, 1563, 1527, 1458, 1260, 1025, 807, 775 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 2,08 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 7,26 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,19 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

Exemplo 60

Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 34) utilizando etóxido de sódio etanólico (1,0 eq) em THF/etanol.

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,02 (s, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,02 - 8,07 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,98 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 10,25 (s, 1H).

Exemplo 61

Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Foi sintetizado a partir de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida (Exemplo 40) utilizando etóxido de sódio etanólico (1,0 eq) em THF/etanol.

^1H nmr (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,68 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,88 - 7,92 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,18 (s, 2H), 9,20 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 10,33 (s, 1H).

Estudos In vitro

Inibição de Enzimas Fosfodiesterase (PDE4)

Neste ensaio, a enzima PDE4 converte [^3H] cAMP no correspondente [^3H] 5'-AMP proporcionalmente à quantidade de PDE4 presente. Em seguida, o [^3H] 5'-AMP foi convertido quantitativamente em [^3H] adenosina e fosfato livres pela acção da 5'-nucleotidase de veneno de serpente. Assim, a quantidade de [^3H] adenosina libertada é proporcional à actividade da PDE4.

O ensaio foi realizado com modificação do método de Thompson e Appleman (*Biochemistry*; 1971; 10; 311-316) e Schwartz e Passoneau (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1974; 71; 3844-3848), ambas as referências aqui incorporadas por referência na sua totalidade, a 34°C. Numa mistura reaccional total de 200 μL , a mistura reaccional continha 12,5 mM de Tris, MgCl_2 5 mM, cAMP 1 μM (frio) e ^3H cAMP (0,1 μCi) (Amersham). Prepararam-se lotes de soluções dos compostos a serem investigados em DMSO em concentrações tais que o teor de DMSO nas amostras de teste não excedesse

0,05% por volume, para evitar afectar a actividade da PDE4. Em seguida, adicionaram-se à mistura reaccional amostras dos fármacos (25 µL/tubo). O ensaio foi iniciado por adição de mistura de enzimas (75 µL) e a mistura foi incubada durante 20 minutos a 34°C. A reacção foi terminada por ebulição dos tubos durante 2 minutos a 100°C num banho de água. Após arrefecimento em gelo durante 5 minutos e adição de 50 µg/reacção de 5'-nucleotidase de veneno de serpente de *Crotalus atrox*, conduziu-se novamente incubação durante 20 minutos a 34°C. O substrato que não reagiu foi separado de (³H) Adenosina por adição de Dowex AG 1-X8 (Biorad Lab) (400 µL), que tinha sido pré-equilibrado (1:1:1) em água e etanol. A mistura reaccional foi então extensamente misturada, colocada em gelo durante 15 minutos, submetida a vórtice e centrifugada a 14 000 r.p.m. durante 2 minutos. Após a centrifugação, uma amostra do sobrenadante foi recolhida e adicionada a OptiPlates de 24 cavidades que continham Cintilante (1 mL) e foi bem misturada. Depois determinou-se a radioactividade das amostras das placas num Top Counter e estimou-se a actividade da PDE4. A enzima PDE4 estava presente em quantidades que originaram < 30% de hidrólise total do substrato (condições de ensaio lineares).

Adicionalmente, testou-se a actividade dos compostos contra outras enzimas Fosfodiesterase, nomeadamente PDE 1 (dependente de Ca²⁺/calmodulina), PDE 2 (estimulada por cGP), PDE 3 (inibida por cGP), PDE 5 (específica para cGP) e PDE 6 (específica para cGP, fotorreceptor).

Os resultados foram expressos em inibição percentual (IC₅₀) em concentrações nM. Os valores IC₅₀ foram

determinados a partir das curvas de concentração por análise de regressão não linear.

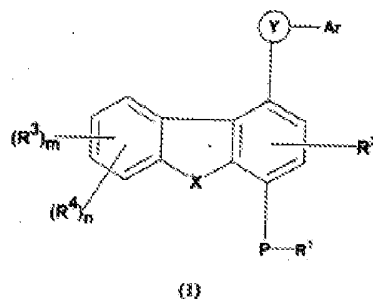
Exemplo Nº	IC₅₀ (nM)	EC₅₀ (nM)
01	0,5058	8,57
02	1,027	2,07
03	0,7617	7,386
04	1,184	13,62
05	7,8	80,87
06	1,61	5,59
07	5,598	7,86
08	4,68	110,3
09	1,035	137,8
10	1,853	38,18
11	0,887	4,34
12	0,557	16,18
13	74,03	–
14	7,011	14,12
15	15,13	–
16	63,64	–
17	9,09	103,9
18	3,47	19,08
19	4,792	9,008
20	10,26	8,29
21	1,19	23,8
22	1,283	9,34
23	3,776	4,138
24	3,006	2,94
25	5,069	8,897
26	15,59	–
27	3,396	4,16
28	1,399	6,33
29	2,14	19,26
30	1,63	3,59
31	1,425	3,46
32	14,09	–
33	12,08	–
34	3,552	14,76
35	8,199	146,2
36	4,637	8,44
37	21,53	> 278,2
38	1,41	26,95
39	0,5981	9,19
40	22,04	11,33
41	156	–
42	959	–

Exemplo Nº	IC₅₀ (nM)	EC₅₀ (nM)
43	17,93% a 1 µM	–
44	1,719	3,93
45	0,7732	6,37
46	133,9	–
47	2,437	28,83
48	1,674	11,89
49	13,2	–
50	9,93	146,9
51	1,98	121,8
52	8,13	821
53	1,05	71,45
54	236,9	–
59	126,9	–

Lisboa, 21 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral (I):



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos para formar um anel de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é $-NR^5R^6$; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, halogéneo, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído e anel heteroarilo substituído ou não substituído;

X é seleccionado do grupo que consiste em O, $S(O)_q$ e NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ e $-NR^7C(O)$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-OR^a$, arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido do grupo que consiste em O e S;

em que m representa 0 - 3;

em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

com a condição de R^4 não ser NH_2

em que R^a é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ e $-SR^a$;

em que:

o termo "alquilo" refere-se a um radical de cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, que não contém nenhuma insaturação, com um até oito átomos de

carbono e que está ligado ao restante da molécula por uma ligação simples;

o termo "alcenilo" refere-se a um grupo hidrocarbonado alifático que contém uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ter uma cadeia linear ou ramificada ou ramificada com cerca de 2 até cerca de 10 átomos de carbono;

o termo "alcinilo" refere-se a radicais hidrocarbilo de cadeia linear ou ramificada com pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e tendo na gama de cerca de 2 até 12 átomos de carbono;

o termo "alcoxi" designa grupo alquilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação de oxigénio;

o termo "alquilcarbonilo" designa grupo alquilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação carbonilo;

o termo "alcoxicarbonilo" designa grupo alcoxi como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação carbonilo;

o termo "alquilcarboniloxi" designa grupo alquilcarbonilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação oxigénio;

o termo "alquilamino" designa grupo alquilo como definido acima ligado ao restante da molécula por uma ligação amino;

o termo "cicloalquilo" designa um sistema de anéis mono- ou multicíclico não aromático de cerca de 3 até 12 átomos de carbono;

o termo "cicloalquilalquilo" refere-se a radicais que contêm anéis cíclicos que contêm na gama de cerca de 3 até 8 átomos de carbono ligados directamente a um grupo alquilo, que então estão ligados à estrutura principal em qualquer carbono do grupo alquilo que origine a criação de uma estrutura estável;

o termo "cicloalcenilo" refere-se a radicais que contêm anéis cíclicos que contêm na gama de cerca de 3 até 8 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono;

o termo "arilo" refere-se a radicais aromáticos tendo na gama de 6 até 14 átomos de carbono;

o termo "arilalquilo" refere-se a um grupo arilo como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo como definido acima;

o termo "anel heterocíclico" refere-se a um radical em anel estável com 3 até 15 membros que consiste em átomos de carbono e desde um até cinco heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em azoto, fósforo, oxigénio e enxofre;

o termo "heteroarilo" refere-se a um radical em anel heterocíclico como definido acima;

o termo "heteroarilalquilo" refere-se a um radical em anel heteroarilo como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo;

o termo "heterociclilo" refere-se a um radical em anel heterocíclico como definido acima;

o termo "heterociclilalquilo" refere-se a um radical em anel heterocíclico como definido acima ligado directamente a um grupo alquilo;

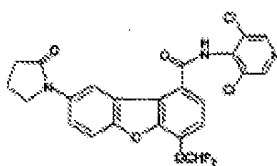
o termo "anel cíclico" refere-se a um anel cíclico que contém 3 - 10 átomos de carbono;

o termo "halogéneo" refere-se a radicais de flúor, cloro, bromo e iodo;

e em que os substituintes no "alquilo substituído", "alcoxi substituído", "alcenilo substituído", "alcinilo substituído", "cicloalquilo substituído", "cicloalquilalquilo substituído", "cicloalcenilo substituído", "arilalquilo substituído", "arilo substituído", "anel heterocíclico substituído", "anel heteroarilo substituído", "heteroarilalquilo substituído", "anel heterociclilalquilo substituído", "amino substituído", "alcoxicarbonilo substituído", "anel cíclico substituído", "alquilcarbonilo substituído", "alquilcarboniloxi substituído" e são iguais ou diferentes, em que um ou mais são seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, hidroxil, halogéneo, carboxil, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, alcoxi, alcenilo, alcinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, amino,

arilo, heteroarilo, "anel heterocicliclilalquilo", heteroarilalquilo, anel heterocíclico, guanidina, COOR^x , -C(O)R^x , -C(S)R^x , $\text{-C(O)NR}^x\text{R}^y$, $\text{-C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $\text{-NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $\text{-N(R}^x\text{)SOR}^y$, $\text{-N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $\text{-(=N-N(R}^x\text{)R}^y\text{))}$, $\text{-NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $\text{-NR}^x\text{R}^y$, $\text{-NR}^x\text{C(O)R}^y\text{-}$, $\text{-NR}^x\text{C(S)R}^y$, $\text{-NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $\text{-SONR}^x\text{R}^y\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y\text{-}$, -OR^x , $\text{-OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $\text{-OR}^x\text{C(O)OR}^y\text{-}$, OC(O)R^x , $\text{-OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $\text{-R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $\text{-R}^x\text{OR}^y$, $\text{-R}^x\text{C(O)OR}^y$, $\text{-R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $\text{-R}^x\text{C(O)R}^x$, $\text{-R}^x\text{OC(O)R}^y$, -SR^x , -SOR^x , $\text{-SO}_2\text{R}^x$, -ONO_2 , em que R^x , R^y e R^z em cada um dos grupos acima pode ser um átomo de hidrogénio, alquilo, alcoxi, alcenilo, alcinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, amino, arilo, heteroarilo, "anel heterocicliclilalquilo", heteroarilalquilo, anel heterocíclico;

e seus tautómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis, com a condição da estrutura abaixo não estar incluída:

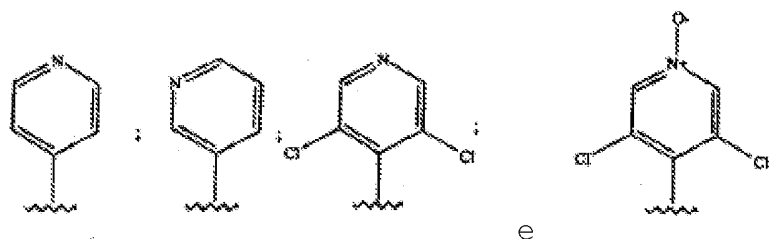


2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar é fenilo opcionalmente substituído, benzilo opcionalmente substituído, pirimidina opcionalmente substituído, piridilo opcionalmente substituído seleccionado de entre 4-piridilo, 3-piridilo e 2-piridilo, ou piridil-N-óxido opcionalmente substituído seleccionado de entre

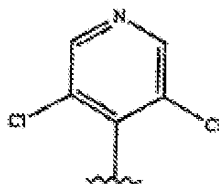
4-piridil-N-óxido, 3-piridil-N-óxido e 2-piridil-N-óxido, em que substituintes (um ou mais) opcionais podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, ciano, nitro, carboxilo, trifluoroalquilo, alquilo substituído ou não substituído, alcoxi substituído ou não substituído, alcoxycarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarbonilo substituído ou não substituído, alquilcarboniloxi substituído ou não substituído, amino substituído ou não substituído ou alquilamino mono- ou di-substituído ou não substituído.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é alquilo não substituído.
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R^1 é metilo.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é alquilo substituído.
6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R^1 é $-CHF_2$.
7. Composto de acordo com as reivindicações 1 - 5 ou 6, em que P é O.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é escolhido do grupo que consiste em O, S e $N-CH_3$.
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que $X = O$.

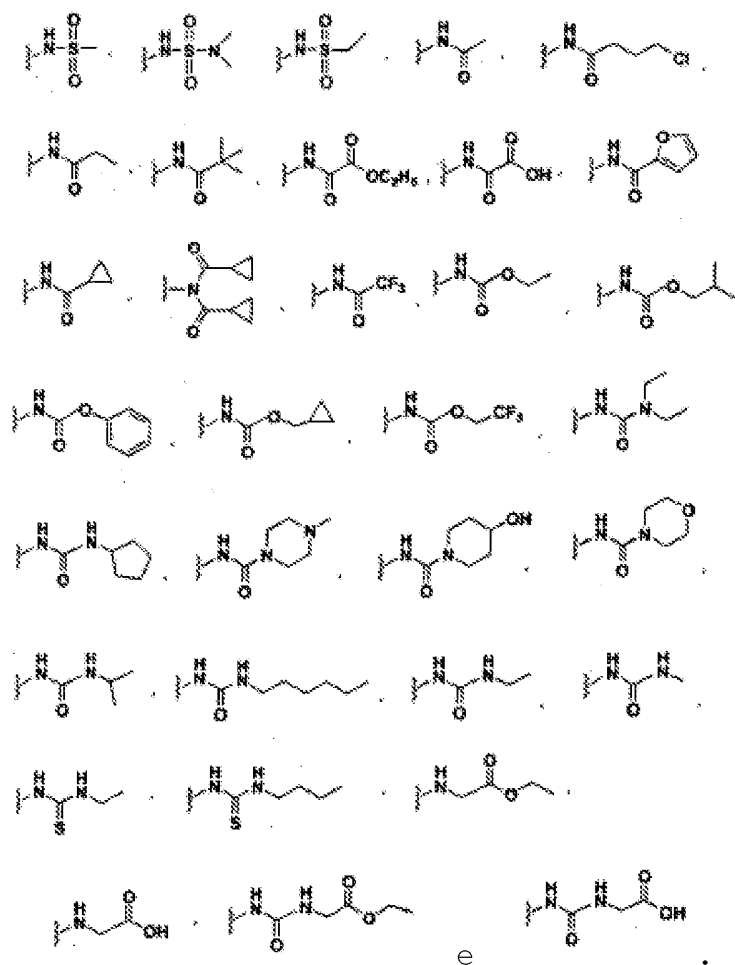
10. Composto de acordo com as reivindicações 1 - 8 ou 9, em que Y é $-C(O)NH$.
11. Composto de acordo com as reivindicações 1 - 9 ou 10, em que Ar é seleccionado do grupo que consiste em 4-piridilo substituído ou não substituído; 4-piridil-N-óxido substituído ou não substituído; 3-piridilo substituído ou não substituído.
12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que o referido substituinte é halogéneo.
13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que o referido halogéneo é cloro.
14. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que Ar é seleccionado do grupo que consiste em:



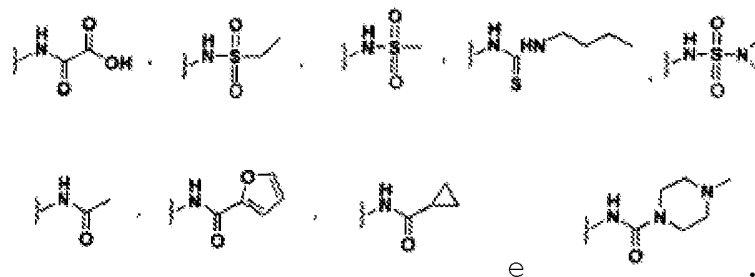
15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que Ar é:



16. Composto de acordo com a reivindicação 1 - 14 ou 15, em que $m=0$, $n=1$ e R^4 é seleccionado do grupo que consiste em:



17. Composto de acordo com a reivindicação 16, em que $m=0$, $n=1$ e R^4 é seleccionado do grupo que consiste em:



18. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é seleccionado do grupo que consiste em:

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanos-sulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-dimetil-sulfonamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etanosulfonamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(3-cloropropil-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilcarboxamido-dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-t-butil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxicarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonil-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-hidroxicarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(fur-2-il-carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(ciclopropil-carbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N,N-diciclopropilcarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluoroacetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isobutiloxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-fenoxi-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopropil-metoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-trifluorometil-metoxicarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-N,N-dietilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-ciclopentil-aminocarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metil-piperazino-4-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Cloridrato de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(N-metilpiperazino-4-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(4-hidroxi-piperidino-1-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(morfol-4-ilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-isopropilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-n-hexilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-etilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metilamino-carboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

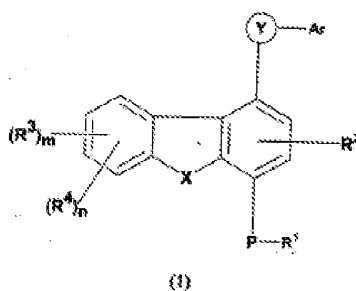
Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-
 etanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-N,N-
 dimetilaminossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-
 acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-(1-cloro-
 propilcarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-ciclo-
 propilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-etoxi-
 carbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-hidroxi-
 carbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluoro-
 metoxi-8-hidroxycarbonilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-
 1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-
 ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N1-fenil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N1-(4-metoxifenil)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]
 furano-1-carboxamida
 N1-benzil-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(etilaminotio-
 carboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(n-butilamino-
 tiocarboxamido)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N1-(pirid-3-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]
 furano-1-carboxamida

N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamido-
 dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-metanos-
 sulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida-N-óxido
 N-(pirid-4-il)-4-metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]
 furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-
 etilaminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-
 etilaminocarbonilamino)dibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-etoxi-2-oxo-
 etilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-metoxi-8-(2-hidroxi-2-oxo-
 etilamino)dibenzo[b,d]furano-1-carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-
 acetamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-metanos-
 sulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-etanos-
 sulfonamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-9-metil-6-
 propionamido-9H-4-carbazolocarboxamida
 Sal dissódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluoro-
 metoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-
 carboxamida
 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-1-metoxi-6-acetamido-
 dibenzo[b,d]tiofeno-4-carboxamida
 Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluoro-
 metoxi-8-acetamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida

Sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-fur-2-ilcarboxamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida,
e respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis, consoante o apropriado.

19. Método para a preparação de compostos de fórmula geral (I):



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogénio, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos

para formar um anel de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é NR^5R^6 ; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, halogéneo, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_q-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)-\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}^a$, $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^a\text{R}^a)$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído ou anel heteroarilo substituído ou não substituído;

X é seleccionado do grupo que consiste em O, $S(O)_q$ e NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ e $-NR^7C(O)$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-OR^a$, arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido do grupo que consiste em O e S;

em que m representa 0 - 3;

em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

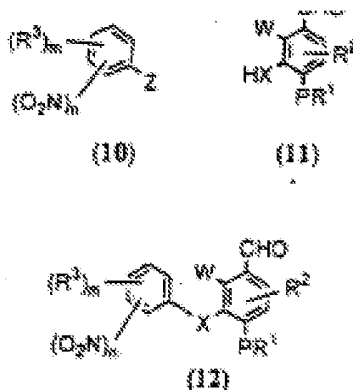
com a condição de R^4 não ser NH_2

em que R^a é hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ ou $-SR^a$;

e seus tautómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos,

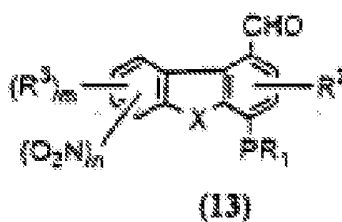
seus solvatos farmacêuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis, que compreende os passos seguintes:

a) fazer reagir o composto de fórmula geral (10) com um composto de fórmula geral (11) na presença de uma base:



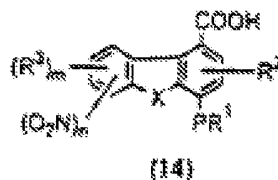
em que Z é um halogéneo, em que W é um halogéneo, para se obter o intermediário de fórmula geral (12);

b) submeter a ciclização o intermediário de fórmula geral (12), utilizando um reagente escolhido do grupo que consiste em acetato de paládio em DMF ou ácido acético glacial, catalisador de níquel em piridina ou DMF, e tetraquistrifenilfosfinopaládio em DMF, para se obter o intermediário tricíclico de fórmula geral (13):

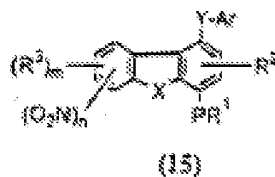


c) oxidar o intermediário tricíclico de fórmula geral (13) para se obter o intermediário de fórmula geral

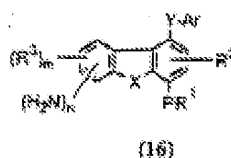
(14) utilizando clorito de sódio ou permanganato de potássio;



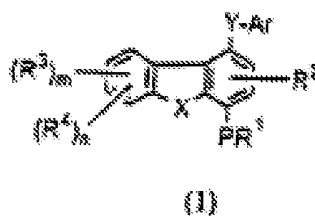
d) converter o intermediário de fórmula geral (14) no intermediário de fórmula geral (15), em que Y é $-\text{CONR}^7$, fazendo reagir um intermediário ácido carboxílico activado, escolhido do grupo que consiste em haleto de ácido, anidrido misto e éster activo, de fórmula geral (14) com as aril ou heteroaril-aminas opcionalmente substituídas (ArNHR^7) em condições básicas;



e) reduzir o intermediário de fórmula geral (15) no intermediário de fórmula geral (16):

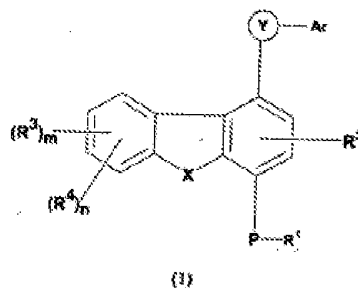


f) converter o intermediário de fórmula geral (16) no composto desejado de fórmula geral (1) em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$;



g) e, opcionalmente, converter os compostos de fórmula geral (1) nos sais e/ou nos N-Óxidos correspondentes.

20. Método para a preparação de compostos de fórmula geral (1):



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos para formar um anel de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é $-NR^5R^6$; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, halogéneo, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído e anel heteroarilo substituído ou não substituído;

X é seleccionado do grupo que consiste em O, $S(O)_q$ e NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ ou $-NR^7C(O)$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-OR^a$, arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido do grupo que consiste em O e S;

em que m representa 0 - 3;

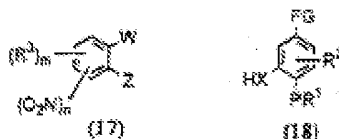
em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

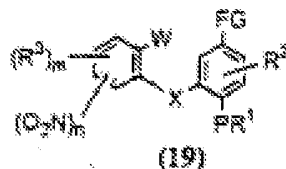
com a condição de R^4 não ser NH_2

em que R^a é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ e $-SR^a$; e seus tautómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis, que compreende os passos seguintes:

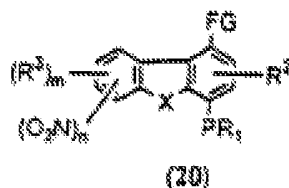
a) fazer reagir o composto de fórmula geral (17) com um composto de fórmula geral (18) na presença de uma base;



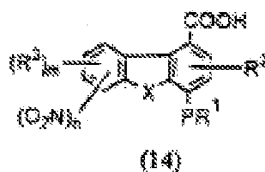
em que Z é um halogéneo, em que W é um halogéneo, em que FG é escolhido do grupo que consiste em CHO, COCH₃, CN, COOR^a, em condições básicas, para se obter o intermediário de fórmula geral (19):



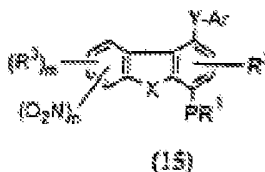
b) submeter a ciclização o intermediário de fórmula geral (19), utilizando um reagente escolhido do grupo que consiste em (acetato de paládio em DMF ou ácido acético glacial, catalisador de níquel em piridina ou DMF, e tetraquistrifenilfosfinopaládio em DMF, para se obter o intermediário tricíclico de fórmula geral (20):



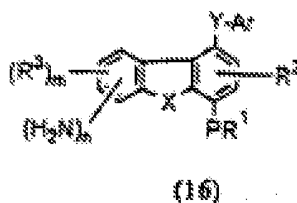
c) oxidar o intermediário tricíclico de fórmula geral (20) se FG for CHO ou COCH₃, ou hidrolisar se FG for CN ou COOR^a, para se obter o intermediário de fórmula geral (14):



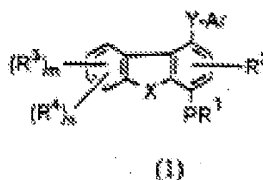
d) converter o intermediário de fórmula geral (14) no intermediário de fórmula geral (15), em que Y é $-\text{CONR}^7$, fazendo reagir um intermediário ácido carboxílico activado, escolhido do grupo que consiste em haleto de ácido, anidrido misto e éster activo, de fórmula geral (14) com as aril ou heteroaril-aminas opcionalmente substituídas (ArNHR^7) em condições básicas;



e) reduzir o intermediário de fórmula geral (15) no intermediário de fórmula geral (16):

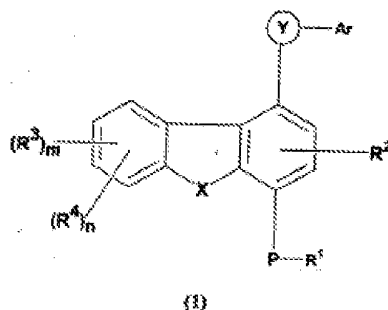


f) converter o intermediário de fórmula geral (16) no composto desejado de fórmula geral (1) em que Y é $-\text{CONR}^7$, R^4 é $-\text{NR}^5\text{R}^6$;



g) e, opcionalmente, converter os compostos de fórmula geral (1) nos sais e/ou nos N-Óxidos correspondentes.

21. Método para a preparação de compostos de fórmula geral (I):



em que:

R^1 , R^2 e R^3 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados, para cada ocorrência, do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, grupo heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, -OH, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, ou quando dois substituintes R^3 , orto entre si, podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

em que R^4 é seleccionado do grupo que consiste em $-NR^5R^6$; em que R^5 e R^6 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente seleccionados dos grupos que consistem em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, halogéneo, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-C(=NR^a)-R^a$, $-C(=NR^a)-NR^aR^a$, $-C(=S)-NR^aR^a$, $-C(=S)-R^a$, $-N=C(R^aR^a)$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$, grupos protectores, ou R^5 e R^6 entre si podem ser reunidos para formar um anel cíclico de 3 - 7 membros saturado ou insaturado, que pode opcionalmente incluir até dois heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de entre O, NR^a ou S;

Ar é seleccionado do grupo que consiste em arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído e anel heteroarilo substituído ou não substituído;

X é seleccionado do grupo que consiste em O, $S(O)_q$ ou NR^a ;

Y é seleccionado do grupo que consiste em $-C(O)NR^7$, $-NR^7S(O)_q$, $-S(O)_qNR^7$ ou $-NR^7C(O)$;

R^7 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, hidroxilo, $-OR^a$, arilo substituído ou não substituído e anel heterocíclico substituído ou não substituído;

em que P é escolhido do grupo que consiste em O e S;

em que m representa 0 - 3;

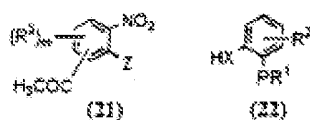
em que n representa 1 - 4;

em que q representa 0, 1 ou 2;

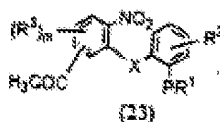
com a condição de R^4 não ser NH_2

em que R^a é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo substituído ou não substituído, alcenilo substituído ou não substituído, alcinilo substituído ou não substituído, cicloalquilo substituído ou não substituído, cicloalquilalquilo substituído ou não substituído, cicloalcenilo substituído ou não substituído, arilo substituído ou não substituído, arilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilo substituído ou não substituído, anel heterocíclico substituído ou não substituído, heterociclilalquilo substituído ou não substituído, heteroarilalquilo substituído ou não substituído, nitro, $-OH$, ciano, formilo, acetilo, halogéneo, grupos protectores, $-C(O)-R^a$, $-C(O)O-R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-S(O)_q-R^a$, $-S(O)_q-NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-OR^a$ e $-SR^a$; e seus tautómeros, seus estereoisómeros, seus enantiómeros, seus diastereómeros, seus polimorfos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus N-óxidos, seus solvatos farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmacêuticas que os contêm ou respectivos sais farmaceuticamente aceitáveis, que compreende os passos seguintes:

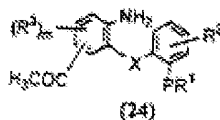
a) fazer reagir o composto de fórmula geral (21) com um composto de fórmula geral (22) na presença de uma base:



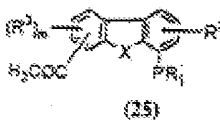
em que Z é um halogéneo, para se obter o intermediário de fórmula geral (23):



b) reduzir o intermediário de fórmula geral (23) no intermediário de fórmula geral (24):



c) submeter a ciclização o intermediário de fórmula geral (24) por diazotização seguida de acoplamento, utilizando um reagente escolhido do grupo que consiste em óxido cuproso em ácido sulfúrico 0,1 N, e cobre em DMSO, para se obter um intermediário tricíclico de fórmula geral (25):



d) converter o grupo acetilo do intermediário tricíclico de fórmula geral (25) no grupo acetamido.

22. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 18 no fabrico de um medicamento útil para o tratamento de doenças, perturbações e estados inflamatórios caracterizados ou associados a uma resposta imunológica inflamatória indesejável e todas as doenças e estados induzidos ou associados a uma secreção excessiva de TNF- α e PDE-4.
23. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 18 no fabrico de um medicamento útil para o tratamento de estados inflamatórios e perturbações imunológicas.
24. Utilização de acordo com a reivindicação 23, em que os referidos estados inflamatórios e perturbações imunológicas são escolhidos do grupo que consiste em asma, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crónica, rinite alérgica, granuloma eosinofílico, nefrite, artrite reumatóide, fibrose quística, bronquite crónica, esclerose múltipla, doença de Crohn, psoríase, urticária, conjuntivite vernal do adulto, síndrome da dificuldade respiratória, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, uveíte, conjuntivite alérgica, estados inflamatórios do intestino, colite ulcerativa, eczema, dermatite atópica e inflamação crónica.
25. Utilização de acordo com a reivindicação 23, em que os referidos estados inflamatórios e perturbações imunológicas são estados alérgicos inflamatórios.
26. Utilização de acordo com a reivindicação 23, em que os referidos estados inflamatórios e perturbações

imunológicas são seleccionados do grupo que consiste em estados inflamatórios ou perturbações imunológicas dos pulmões, articulações, olhos, intestinos, pele e coração.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, em que o referido estado inflamatório é escolhido do grupo que consiste em asma brônquica, nefrite e rinite alérgica.
28. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 18 no fabrico de um medicamento útil para mitigar inflamação num órgão ou tecido afectado.
29. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 18 no fabrico de um medicamento útil para tratar doenças do sistema nervoso central.
30. Utilização de acordo com a reivindicação 29, em que as referidas doenças do sistema nervoso central são escolhidas do grupo que consiste em depressão, amnésia, demência, doença de Alzheimer, falha cardíaca, choque e doença cerebrovascular.
31. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 18 no fabrico de um medicamento útil para tratar diabetes resistente à insulina.
32. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-

8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida ou respectivo sal farmaceuticamente aceitável.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, em que o composto é sal de sódio de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida.
34. Composto de acordo com a reivindicação 32, em que o composto é sal monossódico de N-(3,5-dicloropirid-4-il)-4-difluorometoxi-8-metanossulfonamidodibenzo[b,d]furano-1-carboxamida.
35. Composição farmacêutica que compreende um composto de qualquer uma das reivindicações 32 - 34 e um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável.
36. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 - 35 no fabrico de um medicamento útil para tratar asma.
37. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 - 35 no fabrico de um medicamento útil para tratar doença pulmonar obstrutiva crónica.

Lisboa, 21 de Abril de 2009